



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



Année: 2020

Thèse N°: 447

ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE ET COVID-19 (A PROPOS DE 04 CAS CLINIQUES)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Yasmine EL OUARDY

Née le 18 Août 1995 à Khémisset

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Accident vasculaire cérébral ischémique; Maladie de coronavirus 2019;
Syndrome de respiratoire aigu sévère ; Coagulopathie

Membres du Jury :

Monsieur Abdelouahed BAITE

Professeur de Réanimation Anesthésie

Monsieur Nawfal DOGHMI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Monsieur Saad ZIDOUH

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Monsieur Jawad TADILI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Monsieur Hicham BAKKALI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ)

صدق الله العظيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾ سورة البقرة، الآية 32



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

1. 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 :

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

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique_

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Pr. BENSOUHA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Enseignants Militaires
Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie

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

la FMMPA

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

Mars 1994

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

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

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*

* *Enseignants Militaires*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de

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

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

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

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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
Abdeslam 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 EI 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 EI Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
* Enseignants Militaires
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie

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

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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
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. JAAPAR Abdelouhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *

Enseignants Militaires

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**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

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

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina 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*
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. EHIRCHOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb

Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital**

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
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

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

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

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

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSNGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAIHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHEIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie

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 *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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
Gynécologie-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*

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

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

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI 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. BOULTAYEB Sabir*
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 *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale

Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI Ali 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 *

Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
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

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

3. 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 OUAZZANI 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 IDRISSE 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*



Dédicaces

À

FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ

LE ROI MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER MOULAY EL
HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.



A

Monsieur le Médecin Colonel major

EL Mehdi ZBIR

Professeur agrégé en Cardiologie

Médecin chef de l'H.M.I.MV-Rabat

En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Taoufiq AMEZIANE

Professeur agrégé en Médecine Interne

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Elbaaj Mohammed

Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

BOULAHYA Abdellatif

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

***En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération***



الله

En tout premier lieu, je remercie Allah, le tout puissant, de m'avoir fait ce que je suis aujourd'hui, de m'avoir donné la force, la volonté et le courage pour réussir toutes mes années scolaires primaire, secondaire, et universitaire, et pour l'achèvement de ce travail avec persévérance. Alhamdulillah.

Je dédie cette thèse ...

A MA MERVEILLEUSE MERE
FATIMA YEMMOUNI

Mon enfance, mon adolescence, mes premiers pas dans la vie adulte, et toutes les étapes de mon existence, je les ai traversées et vécues à tes côtés. Tu as toujours été là pour m'accompagner, me prendre la main, m'encourager, me soutenir, et me féliciter. Tout cet amour inconditionnel que tu as pour moi, je le ressens au plus profond de mon cœur.

A toi qui m'a vu grandir tout ce temps, à toi qui me vois encore comme une enfant, Je te dédie à mon tour ce travail qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils, de tes prières, et de tes encouragements.

Maman, ma perle précieuse, je ne peux décrire à quel point ton amour et ta présence dans ma vie comptent pour moi.

Je t'aime maman.

A MON CHER PERE
AHMED EL OUARDY

De tous les pères, vous êtes le meilleur, vous faites un père exceptionnel par vos sacrifices que vous n'avez cessé de m'offrir depuis ma naissance, par vos qualités humaines, par votre bonté et votre générosité. Un merci ou une dédicace ne sauraient être assez éloquentes pour exprimer ce que vous méritez pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez accordé durant toutes les étapes de ma vie.

Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.

J'espère avoir répondu à vos attentes et ne jamais vous décevoir. Recevez tout l'amour d'une fille.

***A MA TRES CHERE SŒUR MARYAM
ET SON EPOUX BRAHIM CHOUKRI***

*La plus belle des sœurs, la prunelle de mes yeux, la douce au cœur généreux,
aucune expression ne pourrait décrire le degré d'amour et d'affection que
j'éprouve pour toi ma chère Maryam. Je prie dieu pour que jamais le chagrin ne
puisse pénétrer ton cœur. Qu'Allah te protège de tout mal. Je te dédie ce travail
en témoignage de ma profonde affection à ton égard.*

***A MES PETITS FRERES ADORABLES
MOHAMED ET YOUSSEF***

*Vous êtes une source de joie, vous êtes pleins d'énergie et d'amour. Mes petits
anges, je prie dieu qu'il vous bénisse et vous protège de tout mal.
Je vous aime plus que tout au monde.*

A MON MEILLEUR AMI

MOHAMED AHBANI

A toi cher ami au grand cœur, A toi qui me soutient le plus, et qui me chérit surtout le plus au monde, je te dédie ce travail en témoignage de mon affection profonde, de l'amitié qui nous a unie et de tous les souvenirs des moments que nous avons passé ensemble.

Je te remercie pour tous ces moments de fous rires, de joie, de tendresse, de taquinerie qu'on a pu partager ensemble, aucune dédicace ne pourrait décrire la profondeur des sentiments d'attachement et d'amour que j'éprouve à ton égard.

A MON ONCLE

KHALID YEMMOUNI

Merci d'avoir été là pour moi et de m'avoir beaucoup soutenu. Je n'oublierai jamais tous ces matins quand on se réveilla tôt pour prendre la route et toutes les heures que vous passâtes dans l'attente que je finis mes examens. Vous m'avez offert toute sorte de soutien durant tout mon cursus de médecine. Je suis très heureuse que vous faites partie de ma famille.

***A MON ONCLE
SLIMANE YEMMOUNI***

*Je vous suis profondément reconnaissante pour ce que vous avez fait pour moi.
Que ce travail soit l'expression de mon profond respect et mes sentiments les plus
sincères.*

***A ma chère tante AMINA YEMMOUNI
et son mari CHARKI ZAHHAR***

*Vous étiez toujours à l'écoute, comme vous m'avez apporté beaucoup de soutien
et d'amour. Vous m'avez toujours bien accueilli avec beaucoup d'amour et de
tendresse. Vous êtes des seconds parents.*

A une amie de cœur

*Nos chemins se sont séparés certes, mais tu resteras unique et spéciale pour ta
générosité, ta bonté, et toutes les belles choses qui te rendent une merveilleuse
amie. Tu étais une âme sœur et ma seule confidente. Merci d'avoir été présente
toujours là pour moi et pour tous les souvenirs qu'on a eu ensemble. Je pense
souvent à toi.*

**À TOUS MES AMIS ET PLUS SPECIALEMENT
MON TRES CHER AMI MEHDI DIDI
MARYAM JADOUALI, MERYEM ABOUSSABER,
IMANE ENNASRY, SARA LAMBARKI**

Merci pour les agréables moments qu'on a passé ensemble. Merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours porté. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, succès et réussite.

À tous mes enseignants de primaire, collège, lycée, et de la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT À toute la promotion de médecine 2013-2014 À tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et que j'ai omis involontairement de citer.



Remerciements

Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres du jury

A mon cher maître et président de thèse

*Monsieur le Professeur A. BAIT, professeur de Réanimation et
chef de pôle de Réanimation et anesthésie*

*Je vous remercie de nous avoir confié ce travail et de me faire l'immense honneur
de présider le jury de ma thèse. Pendant mes études, et lors de mon stage dans le
service de Réanimation chirurgicale, j'ai eu le privilège de bénéficier de votre
enseignement et de vos conseils précieux. Je vous exprime toute ma gratitude et
mon respect profond.*

***A mon directeur et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Naoufal DOGHMI,
professeur de réanimation médicale.***

Je tiens à vous remercier infiniment d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je suis très honorée que vous ayez bien voulu apporter à ce travail votre expertise. Je tiens à vous exprimer toute ma profonde reconnaissance de m'avoir accordé votre confiance.

A mon cher maitre et juge de thèse
A Docteur Walid ATMANI

Un immense merci au docteur WALID ATMANI, résident en réanimation médicale, pour la qualité d'encadrement exceptionnel, sa patience, et le soutien qu'il m'a apporté lors de la réalisation de ce travail, en dépit de ses responsabilités et ses préoccupations. Merci mon cher collègue d'avoir accepté d'examiner ce travail et de m'avoir guidé tout au long de sa réalisation. Je lui exprime toute ma profonde reconnaissance.

A mon cher maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Saad ZIDOUH
Professeur de réanimation-anesthésie

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites d'assumer la fonction de juge de ma thèse. De cette occasion, je tiens à vous remercier de m'avoir bien accueilli au sein de votre service des urgences. Je vous remercie pour la grande qualité de votre encadrement, lors de mon stage au service des urgences. Merci pour votre gentillesse et votre compréhension.

A mon cher maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Hicham BAKKALI
Professeur de réanimation-anesthésie

Je vous remercie monsieur de m'avoir honoré de votre présence. Merci également d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Docteur JAWAD TADILI

Je suis très honorée de votre présence. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'avoir bien voulu consacrer votre temps précieux pour assister à ma soutenance de thèse.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : Antiagrégant plaquettaire

ACC : Anticoagulant circulant

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ACSOS : Agression cérébrale secondaire d'origine systémique

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP : Adénosine diphosphate

AHA : American heart association

AIT : Accident ischémique transitoire

ARN : Acide ribonucléique

ASA : American Society of Anesthesiologists

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVCI : Accident vasculaire cérébral ischémique

CAPRIE : Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

COVID-19 : Coronavirus disease 2019

CMRO2 : Cerebral metabolic rate of oxygen

CRP : Protéine réactive C

DSC : Débit sanguin cérébral

DVE : Dérivation ventriculaire externe

ECG : Electrocardiogramme

ECMO : Oxygénation par membrane extracorporelle

ED : Echographie-Doppler

EEG : Electroencéphalogramme

EIQ : Ecart interquartile

EP : Embolie pulmonaire.

ETE : Evènement thromboembolique

EDEV : Evènement thromboembolique veineux

ETT : Echographie Transthoracique.

FA : Fibrillation auriculaire

FC : Fréquence cardiaque

FDR : Facteur de risque.

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

Fg : Fibrinogène

FLAIR : Fluid Attenuation Inversion Recovery

FR : Fréquence respiratoire

GB : Globules blancs

GCS : Score de Glasgow

GIHP : Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire

GFHT : Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire.

HCOV : Coronavirus humains

HIC : Hypertension intracrânienne

HIP : Hémorragie intra parenchymateuse

HNF : Héparine non fractionnée.

HTA : Hypertension artérielle.

IDM : Infarctus du myocarde

IFN : Interféren

IgG : Immunoglobulines type G

IgM : Immunoglobulines type M

IL6 : Interleukine 6

IMC : Indice de masse corporelle

INESS : Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux

INR : International Normalized Ratio

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineux

LBA : Liquide broncho-alvéolaire

LCS : Liquide cérébro-spinal

LDH : Lactate déshydrogénase

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

MHC : Masque à haute concentration

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse.

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

NINDS : National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NFS : Numération formule sanguine

NK : Natural killer

OHND : Oxygénothérapie nasale à haut débit

OMS : Organisation mondiale de santé

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor

PaO2 : Pression artérielle en oxygène

PAS : Pression artérielle systolique

PCT : Procalcitonine

PDP : Prélèvement distal protégé

PIC : Pression intracrânienne

PL : Ponction lombaire

PNN : Polynucléaire neutrophile

RNI : Ratio Normalisé International

RR : Risque relatif

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

RT-PA : Recombinant Tissue Plasminogen Activator

SAPL : Syndrome des antiphospholipides

SARS : Severe Acute Respiratory Syndrome

SC : Sous cutané

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

SI : Soins intensifs

SPO2 : Saturation Pulsée en Oxygène

SRA : Système Rénine-Angiotensine

TCA : Temps de céphaline Activé

TDM : Tomodensitométrie

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TP : Temps de prothrombine

TVC : Thrombose veineuse cérébrale

TVP : Thrombose veineuse profonde

USI : Unité des soins intensifs

VAC : Ventilation Assistée Contrôlée

VS : Vitesse de sédimentation

VSC : Volume Sanguin Cérébral

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Profil des cas sévères et de mortalité au Maroc [13].....	27
Tableau II : Prévalence des symptômes cliniques liés à la maladie de COVID-19 [4].....	29
Tableau III : Prévalence élevée des événements thromboemboliques en Europe [5].....	43
Tableau IV : Score de Wells de probabilité de TVP. [68]	51
Tableau V : Symptômes et complications d'une thrombose artérielle selon la localisation de l'artère touchée par le caillot.....	53
Tableau VI : Examens biologiques à demander chez un patient COVID-19 en fonction de son état clinique [24]	65
Tableau VII : Devenir fonctionnel et mortalité après hémicraniectomie décompressive versus prise en charge médicale seule.....	106
Tableau VIII : Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé. [56]	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1: AVCI cérébelleux avec effet de masse sur 4ème ventricule, avec mise en place d'une DVE	16
Figure 2: Embolie pulmonaire proximale droite avec atteinte parenchymateuse 25- 50% CORADS 5 d'origine virale	17
Figure 3: Pneumopathie virale classée CORADS 5 avec atteinte de 25-50%	18
Figure 4: AVCI aigus multiples fronto-pariéto-temporo-occipitaux.....	19
Figure 5: Coupe IRM coronale montrant des AVCI multiples.....	20
Figure 6: Représentation schématique de la structure d'un coronavirus [2]	23
Figure 7: Evolution épidémiologique de COVID-19 autour du monde [4]	25
Figure 8: La courbe épidémique au Maroc du 2 Mars au 21 septembre [13].....	27
Figure 9: Radiographie de thorax : pneumopathie alvéolo- interstitielle bilatérale prédominant aux bases chez un COVID +. [17].....	31
Figure 10: TDM thoracique : images de condensation avec verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans un contexte de COVID. [17]	31
Figure 11: Echographie thoracique : image du rideau avec atténuation des lignes A avec larges lignes B. [17]	32
Figure 12: Les voies de la coagulation plasmatique	35
Figure 13: Triade de Virchow au cours de la thrombose [42].....	44
Figure 14: Demande d'écho-Doppler veineux en période d'épidémie SARS-CoV 2 [ref : Stephan D, et al. Maladie veineuse thromboembolique et COVID-19. Presse Med Form (2020)]	68
Figure 15: Arbre décisionnel. Stratégie diagnostique de la thrombose veineuse profonde [68]	69
Figure 16: Arbre décisionnel pour prise en charge des patients COVID-19 positifs nécessitant une oxygénothérapie. (Association des recommandations d'experts marocains et européens).....	91
Figure 17: Algorithme décisionnel devant une suspicion d'infarctus sylvien malin [168].....	106



Sommaire

Introduction.....	1
Matériels et Méthodes	5
I. Cadre et type d'étude :	6
II. Objectifs :	6
III. Population étudiée.....	6
Résultats.....	7
Discussion.....	21
I. COVID-19 :	22
1. Description du virus responsable de COVID-19	22
1.1. Propriétés morphologiques et structurales du coronavirus.....	22
1.2. Réservoir et mode de transmission	23
2. Epidémiologie	24
2.1. Caractère épidémiologique à l'échelle mondiale.....	24
2.2. Situation actuelle au Maroc	26
2.3. Moyens de surveillance :	28
3. Eléments diagnostiques	28
3.1. Présentation clinique de COVID-19	28
3.2. Biologie	29
3.3. Imagerie.....	30
II. Manifestations thromboemboliques de COVID-19	33
1. Physiopathologie	33
1.1. Réplication et pathogenèse :	33
1.2. COVID-19 et coagulopathie :	33
1.2.1. Hémostase : rappel physiologique.....	33

1.2.2. Coagulopathie associée au COVID-19.....	35
2. Prévalence des accidents thromboemboliques liés au COVID19 et facteurs de risque	40
2.1. Prévalence des événements thromboemboliques :.....	40
2.2. Facteurs de risque et pathogénie de la formation du thrombus :.....	43
3. Moyens diagnostiques :	50
3.1. Clinique :	50
3.1.1. Thromboses Veineuses.....	50
3.1.2. Thromboses artérielles	52
3.2. Biologie :	53
3.3. Imagerie.....	66
III. Accident vasculaire cérébral ischémique	73
1. Définitions et classification selon l'évolution.....	73
2. Profil épidémiologique	74
3. Etiologies et facteurs de risque	75
3.1. Etiologies :.....	75
3.2. Facteurs de risque :	76
4. Facteurs pronostiques des AVC ischémiques	77
4.1. Indicateurs cliniques de mauvais pronostic vital.....	77
4.2. Indicateurs pronostiques selon la topographie de l'infarctus	78
5. Physiopathologie :	78
IV. AVCI ET COVID-19	80
V. Conduite à tenir thérapeutique.....	86
1. Prise en charge de l'infection COVID-19 :	87

1.1. Mesures générales.....	87
1.2. Protocole thérapeutique national	87
1.3. Place des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires.....	91
2. Traitement de l'AVCI.....	93
2.1. Mesures générales :.....	93
2.2. Traitement spécifique.....	96
2.2.1. Traitement de l'AVCI à la phase aigue.....	96
2.2.2. Traitement de l'AVCI au-delà de 24h en absence de thrombolyse	99
VI. Prévention.....	107
1. Prévention primaire :	107
2. Prévention secondaire :.....	108
Conclusion	112
Résumés.....	115



Introduction

Coronavirus, mot latin signifiant « virus à couronne », sont des virus à ARN simple brin, appartenant à l'ordre des nidovirales, de la famille de coronaviridae, elle-même subdivisée en 2 sous-familles les coronaviridae et les torovirinae.

C'est un grand groupe de virus infectant les oiseaux et certains mammifères, y compris les humains. Ils ont été isolés pour la première fois chez les humains en culture cellulaire dans les années 1960, à partir de sécrétions respiratoires dans le cadre d'infections respiratoires hautes d'allure bénigne. Parmi les souches de ces premiers isolats de coronavirus humains (Hcov) : 229 E, B814, OC43, OC48, 692, mais seulement les souches OC43 et 229E qui ont été adaptées à des cultures cellulaires adhérentes et qui ont suscité un certain intérêt en médecine humaine en étant les 2 seules souches prototypes des Hcov. [1,2]

En mars 2003, le coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV) a été identifié comme étant le premier agent responsable d'une pandémie infectieuse au XXI^e siècle ce qui a conduit à un vif regain d'intérêt et une intensification importante des recherches sur ces virus. NL63 et HKU1, identifiés respectivement en 2004 et 2005 aux pays bas (NL pour netherlands) et à Hong Kong (HKU pour Hong Kong university), étaient ubiquitaires et cocirculaient avec Hcov 229E et Hcov OC43.

Enfin détection du coronavirus associé au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-COV) pour la première fois en Arabie saoudite en 2012, responsable d'un syndrome respiratoire sévère, et qui confirme le haut potentiel d'émergence de ces virus et leur gravité [3].

En fin décembre 2019, La maladie due au nouveau coronavirus a été signalée pour la première fois à la ville de Wuhan en chine sous forme des cas de pneumonie aigue d'étiologie inconnue compliquée de syndrome respiratoire aigu sévère . Une semaine plus tard, les autorités sanitaires chinoises en ont avisé l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Début janvier 2020, l'agent pathogène, qui en était responsable, était identifié comme un nouveau coronavirus appelé SARS-CoV-2. L'appellation SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) est utilisée pour désigner ce nouveau virus de la famille coronaviridae. L'OMS a proposé l'acronyme COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus. [4]

L'infection à SARS-CoV-2 réalise un spectre clinique très variable, allant d'une infection asymptomatique à des complications graves incluant une pneumonie grave se compliquant d'un syndrome de détresse respiratoire sévère, des complications cardiovasculaires et thromboemboliques et le décès. L'atteinte respiratoire a été rapportée initialement comme la première et principale défaillance vitale chez les patients atteints de COVID-19. Par ailleurs, l'atteinte pulmonaire s'est avérée rapidement atypique par discordance entre la profondeur de l'hypoxémie et la compliance pulmonaire conservée, associée à une forte activation de la coagulation [5]. Ainsi de nombreuses hypothèses physiopathologiques ont décrit le potentiel pro-thrombotique de ce coronavirus, suite à l'incidence accrue des accidents thromboemboliques chez les patients infectés par ce coronavirus, notamment chez les patients hospitalisés aux unités de soins intensifs(USI) ; des premiers cas d'embolie pulmonaire(EP) ont été signalés chez des patients à Wuhan hospitalisés aux USI dont l'état respiratoire s'était dégradé secondairement [6]. Ainsi, dans une cohorte prospective canadienne, ils ont constaté que 10% des patients aux SI développent une

thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou une EP, malgré l'instauration d'une thromboprophylaxie efficace.

Par ailleurs, plusieurs facteurs de risque (FDR) cliniques observés chez certains patients atteints de la COVID-19 sont associés au développement de thromboses tels que l'hospitalisation, la présence d'une infection sévère ou de comorbidités. Cet état thrombotique est lié à l'activation d'une cascade de la coagulation, augmentation des d-dimères et du fibrinogène, ainsi la présence fréquente, chez certains patients atteints de COVID-19, de l'anticoagulant lupique. [7]

En plus de ces complications assez fréquentes, des études ont rapporté la survenue des complications neuro-vasculaires, et plus particulièrement des accidents vasculaires cérébraux (AVC), chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 avec des présentations cliniques très variables d'un sujet à un autre.

L'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) présente une urgence diagnostique et thérapeutique en dehors et au cours de la crise de COVID-19. La prévalence des AVC en début de cette pandémie reste la même voir augmentée. Des preuves récentes à Wuhan ont montré que 5% des patients admis pour infection COVID-19 avaient présenté ultérieurement un AVC I ce qui a augmenté le risque de mortalité de 38%. [8]

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



Matériels et Méthodes

I. Cadre et type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur quatre cas de patients qui ont été admis initialement aux urgences pour une décompensation respiratoire, hospitalisés et transférés par la suite au service de réanimation dédié à la COVID-19 à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed VI de Rabat.

II. Objectifs :

Devant l'incidence accrue des événements thromboemboliques chez les patients atteints de COVID-19, nous allons étudier dans ce travail le risque thromboembolique lié au SARS-COV-2, et son implication dans la physiopathologie des AVC, ainsi discuter la nécessité d'une éventuelle thrombo-prophylaxie. Ce travail a principalement pour objet de décrire les connaissances actualisées concernant la problématique de survenue des AVC au cours du COVID-19.

III. Population étudiée

Nous rapportons quatre cas cliniques des patients ayant présenté un épisode d'AVC au cours de leur séjour d'hospitalisation pour la pneumonie virale COVID-19, aux unités dédiées à la COVID19 (compte tenu de leur état hémodynamique et respiratoire), et colligés par la suite au service de réanimation COVID-19 à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed VI de Rabat.



Résultats

Observation N°1 :

Patient âgé de 62, suivi pour hypertension artérielle contrôlée sous traitement, diabète type2 équilibré sous Metformine, et dyslipidémie, était admis initialement aux urgences dans un tableau d'acidocétose diabétique avec un trouble de la vigilance.

Son histoire de maladie remonte à trois jours de son admission aux urgences par l'installation brutale des troubles de l'équilibre avec sensation vertigineuse, ceci sans fièvre et sans d'autres signes neurologiques associés. Par ailleurs, l'examen général à l'admission trouvait un patient obnubilé, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, avec un score de Glasgow(GCS) à13.

A l'examen neurologique, le patient était grabataire, pas de marche ni de station debout, avec une dysmétrie et une dyschronométrie de la coordination motrice du côté droit. Le tonus et la force musculaire étaient conservés. Les réflexes ostéo-tendineux et cutanéoplantaire étaient présents. Le reste de l'examen neurologique était normal sans déficit sensitivomoteur.

Un scanner cérébral a été réalisé aux urgences, revenant en faveur d'un AVCI du territoire cérébelleux.

Patient ayant bénéficié d'une échographie trans thoracique revenant normale avec surcharge athéromateuse minimale, à l'échographie, du tronc supra aortique avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) conservée. A noter, qu'un bilan lipidique et thyroïdien était fait revenant sans anomalies avec HbA1c à 7,5%.

Patient mis sous traitement médical à base de KARDEGIC 160mg: 1 sachet/jour ; NOCOL 20 mg: 1cp/jour ; MOPRAL 20mg/jour ; LOVENOX 0,4cc/jour.

L'évolution après 48h était marquée par aggravation de son état neurologique caractérisé par un trouble de la vigilance (GCS à 9/15, pupille égale et peu réactive), pas de paralysie faciale.

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale de contrôle objectivait une hypodensité cérébelleuse droite avec effet de masse sur le 4e ventricule (figure 1).

Un avis neurochirurgical était en faveur d'indication chirurgicale. Patient était admis au bloc opératoire, ayant bénéficié d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) puis admis en réanimation chirurgicale pour complément de prise en charge.

Durant son séjour, le patient a présenté une détresse respiratoire nécessitant l'augmentation des besoins d'FiO₂ avec pic fébrile à 39C°, sur ce un bilan infectieux était réalisé :

- Ponction lombaire centrale et périphérique : sans anomalies
 - Examen cyto bactériologique des urines : stérile
 - Prélèvement distal protégé (PDP) : positif à *klibsiella pneumoniae*.
- Patient mis sous Céfépime et Amikacine.

Devant la non amélioration, un scanner thoracique (voir figure 2) était réalisé et qui était en faveur d'une EP proximale droite avec un aspect en verre dépoli, des lésions bilatérales et étendues, classé CORADS 5. Dans ce sens, un test RT-PCR à la recherche de SARS-CoV-2 était demandé revenant positif.

Patient ensuite transféré en réanimation COVID-19. L'évolution était marquée par aggravation de la détresse respiratoire avec installation d'un état de

choc septique à point de départ pulmonaire. Patient décédé par hypoxémie réfractaire suite à une surinfection des lésions pulmonaire virales.

Observation N°2 :

Patient âgé de 66 ans. Suivi pour diabète type 2. Admis aux urgences pour détresse respiratoire.

Son histoire de maladie remonte à 15jrs de son admission en USI par l'installation d'un syndrome respiratoire aigu, pour lequel un test RT-PCR a été réalisé à la recherche de l'ARN de sars-cov2, revenant positif, avec une TDM thoracique objectivant une pneumonie virale type COVID-19 avec atteinte de 25-50% du parenchyme pulmonaire (voir figure 3), menant son hospitalisation au service d'isolement des patients atteints de covid19, où il a été pris en charge.

Le patient a bénéficié d'un bilan initial complémentaire fait de :

- Electrocardiogramme (ECG)
- Numération formule sanguine (NFS), numération des plaquettes
Ratio polynucléaires neutrophiles (PNN) /lymphocytes.
- Ionogramme sanguin, Urée créatinine
- kaliémie et magnésémie
- Fibrinogène, Ferritine
- Bilan hépatique, lactate déshydrogénase (LDH), glycémie
- Temps de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA).
- Troponine, D Dimères
- Procalcitonine

Par ailleurs, le patient était stabilisé avec spO₂ à 98% sous masque à haute concentration (MHC) 6l/min et fréquence respiratoire (FR) à 16c/min, et mis sous traitement spécifique de COVID-19 (plaquénil, Azithromycine, Lopinavir-Ritonavir «KALETRA»), Antibiothérapie probabiliste à base de Ceftriaxon, corticothérapie (Méthylprednisolone), Vitaminothérapie (Vit C, Vit D) et oligoéléments (Zinc), Protection gastrique, et anti coagulation prophylactique.

48h après son admission, le patient présentait une hémiplégie droite avec aphasie et participation faciale. Une TDM cérébrale initiale revenant sans anomalies. Le patient était admis ensuite en réanimation COVID-19 pour prise en charge.

A l'admission patient stable sur plan respiratoire avec spo₂ à 98% sous lunettes O₂ 4l/ min, présentant une acidocétose diabétique, avec une hyper natrémie à 164mm/l.

Après correction de l'acidocétose et de la natrémie, patient bénéficiant d'une dose curative d'HBPM 0,6 X 2 par jours avec antiagrégant plaquettaire (Kardégic), à dose de 160mg/jr, à partir d'H48 après scanner de contrôle en faveur d'AVCI récent avec plage hypo dense frontale , pariétale , temporale et occipitale (figure 4).

L'évolution a été marquée par la survenue, à j15 d'admission en réanimation, d'ischémie aigue du membre inférieur droit. Une angio-TDM des membres inférieurs était en faveur d'une sténose poplitée et fémorale superficielle. Admis au bloc opératoire, le patient a bénéficié d'une fogartisation avec une bonne évolution postopératoire, ensuite mis sous héparine non fractionnée (HNF) à la seringue auto pulsée.

A j 21 d'hospitalisation, le test RT-PCR (suspicion de COVID-19) était réalisé, revenant négatif avec sérologie IgG positif, patient transféré en réanimation polyvalente pour complément de prise en charge.

Observation N°3 :

Patient âgé de 78ans, ancien tabagique sevré il y a 25 ans et suivi pour hypertension artérielle sous traitement, était admis initialement aux urgences pour détresse respiratoire avec un trouble de conscience.

Son histoire de maladie remonte à 10 jours de son admission par l'installation d'une fièvre avec une asthénie sans notion de toux. L'évolution était marquée par l'apparition d'une détresse respiratoire avec trouble de conscience d'où son admission aux urgences.

A l'admission, l'examen général trouvait un patient obnubilé, GCS à 8, pupilles égales et peu réactives, polypnéique (FR à 32 c/min), avec une SpO2 à 85% à l'air ambiant, et à 99% sous MHC (débit de 15l/min). L'examen physique était sans particularités.

Bilan étiologique :

- TDM thoracique : Aspect évoquant une pneumopathie virale type COVID-19 classé CORADS 5, avec atteinte modérée (25%)
- RT-PCR à la recherche de SARS-CoV-2 : Positive
- Bilan standard complémentaire : objectivant une hyperleucocytose GB : 14300 élément/mm³ avec une lymphopénie ; une ferritinémie à 4531 ng/ml ; LDH à 1488U/L ; Fibrinogène à 10,4 g/l ; Troponine à 6779 avec des anomalies à l'ECG en faveur d'un syndrome coronarien aigu ; Insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine à 30 ml/min).
- TDM cérébrale : aspect en faveur d'un AVCI récent du tronc cérébral.

Le patient était admis ensuite en réanimation COVID-19 pour prise en charge.

A l'admission, le patient était polypnéique FR à 32 cycle/min avec spO2 à 92% sous MHC O2 15l/ min.

Le patient était mis sous traitement spécifique de COVID-19 (Plaquenil, Azithromycine, Lopinavir-Ritonavir), une vitaminothérapie (vit C et vit D) et oligoéléments (Zinc), avec protection gastrique.

A partir d'H36 après réalisation du scanner cérébral, le patient a reçu une dose curative d'HBPM (0,6 cc×2/24h), avec antiagrégant plaquettaire (Kardégic) à dose de 160mg/jr associé au Clopidogrel (Plavix à dose de 300mg/j puis 75mg/j).

L'évolution a été marquée par la dégradation de son état respiratoire, puis décédé par hypoxémie réfractaire compliquant le trouble de conscience.

Observation N°4 :

Patient âgé de 68ans, opéré il y a 40ans pour rétrécissement mitral serré, traité à l'enfance pour tuberculose pulmonaire, et mis sous SINTROM pour fibrillation atriale, était admis aux urgences pour altération de l'état général.

Son histoire de maladie remonte à 5jrs de son admission aux urgences par l'installation d'une toux sèche avec troubles digestifs (douleurs abdominales avec diarrhée), évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 38,5 avec asthénie.

A l'admission, patient était stable sur le plan respiratoire, avec une SpO2 à 96% à l'air ambiant, et sur le plan hémodynamique.

Le patient a bénéficié d'une TDM thoracique, objectivant une atteinte pulmonaire lésionnelle bilatérale type COVID-19, classé CORADS 5, de 30% d'étendue, d'où son hospitalisation en unité COVID-19, où il a reçu le traitement spécifique de COVID-19.

L'évolution a été marquée par l'aggravation de l'état neurologique du patient de façon brutale, avec apparition d'hémi-parésie droite avec une aphasie, d'où son admission au service de réanimation pour complet de prise en charge.

A son admission en réanimation, le patient était instable sur le plan neurologique et respiratoire, d'où la réalisation d'une intubation oro-trachéale sur des critères neurologiques avec assistance respiratoire mode VAC (ventilation assistée contrôlée). Ensuite, Il a bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale qui a objectivé des AVC multiples (voir figure 5).

Il a également bénéficié d'un bilan complémentaire qui a détecté notamment une hyperleucocytose à prédominance des PNN, un syndrome

inflammatoire biologique marqué (Fg, CRP, VS), LDH à 1380 U/L, Troponine à 286 µg/L avec des modifications électriques à l'ECG.

Le patient a reçu une dose curative d'HBPM (arrêt du Sintrom), associé à un antiagrégant plaquettaire, avec une antibiothérapie à large spectre (Rocéphine à dose de 2g/j + Tavanic à dose de 500mg/12h) et une protection gastrique (Oméprazole 20mg/j).

L'évolution a été marquée par l'installation d'un état de choc cardiogénique avec des chiffres tensionnels à 70 mmHg de systolique et 45 mmHg de diastolique. Patient décédé par hypoxémie réfractaire compliquant son état de choc cardiogénique.

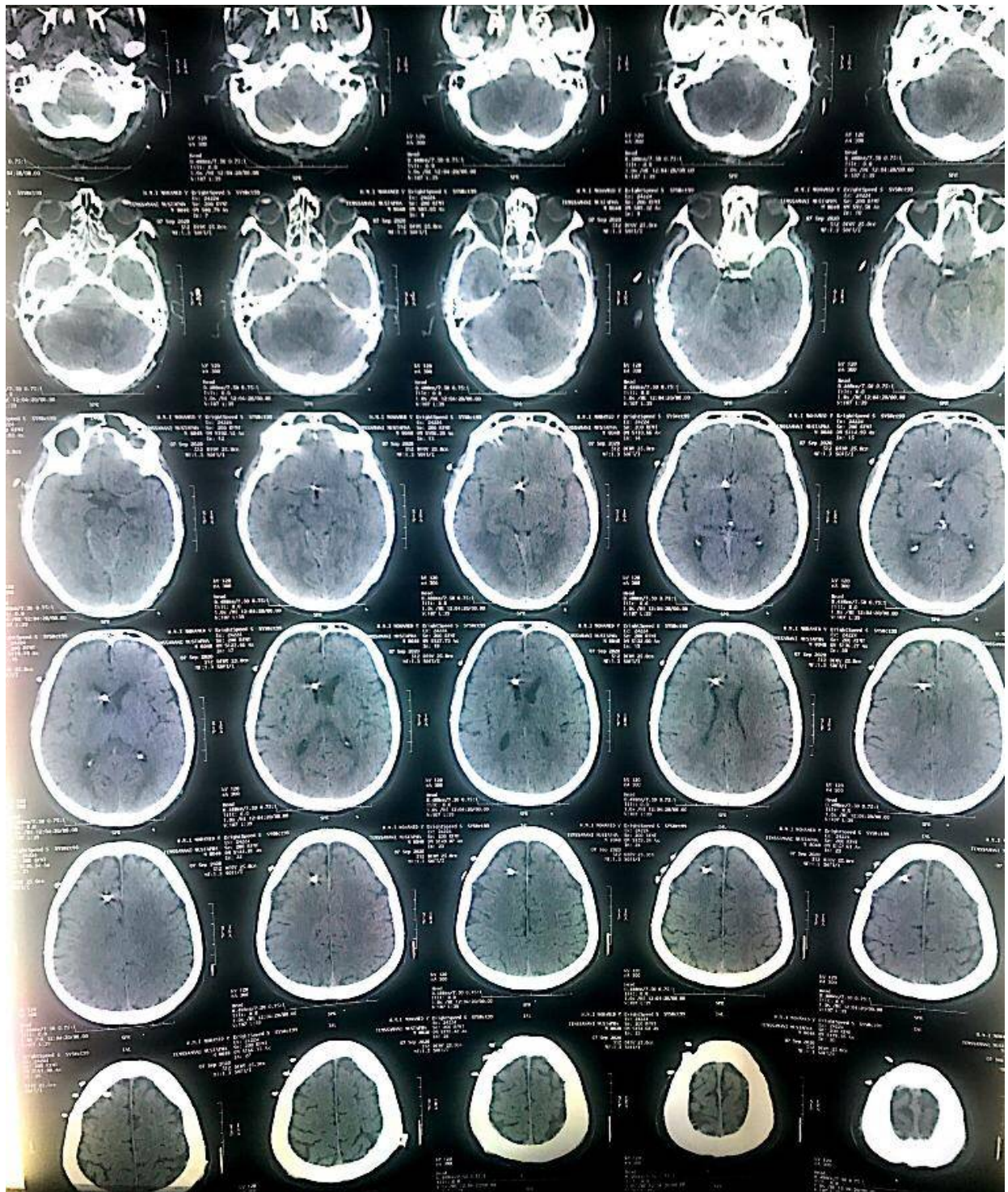


Figure 1: AVCI cérébelleux avec effet de masse sur 4ème ventricule, avec mise en place d'une DVE



Figure 2: Embolie pulmonaire proximale droite avec atteint parenchymateuse 25- 50%
CORADS 5 d'origine virale

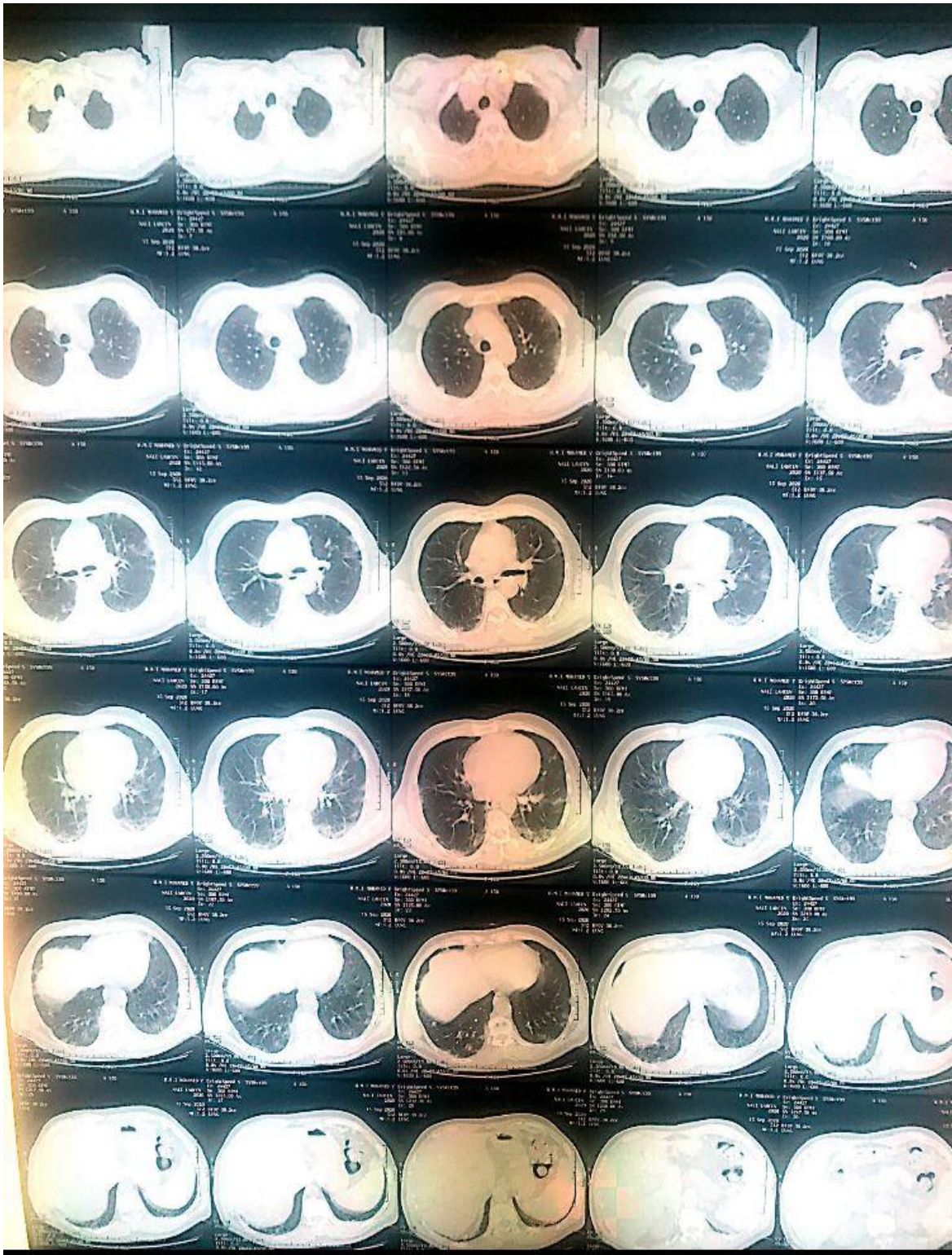


Figure 3: Pneumopathie virale classée CORADS 5 avec atteinte de 25-50%

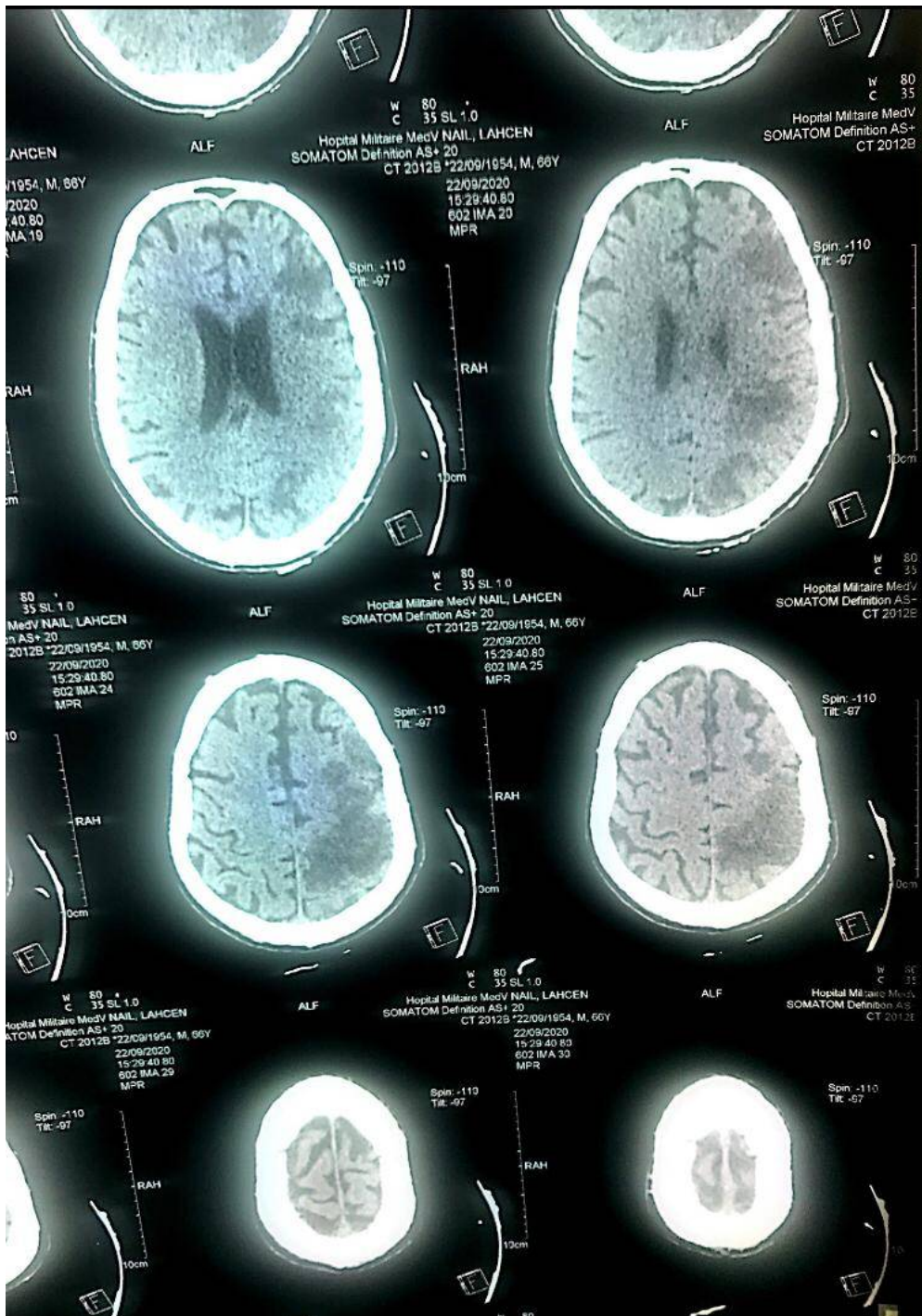


Figure 4: AVCI aigues multiples fronto-pariéto-temporo-occipitales

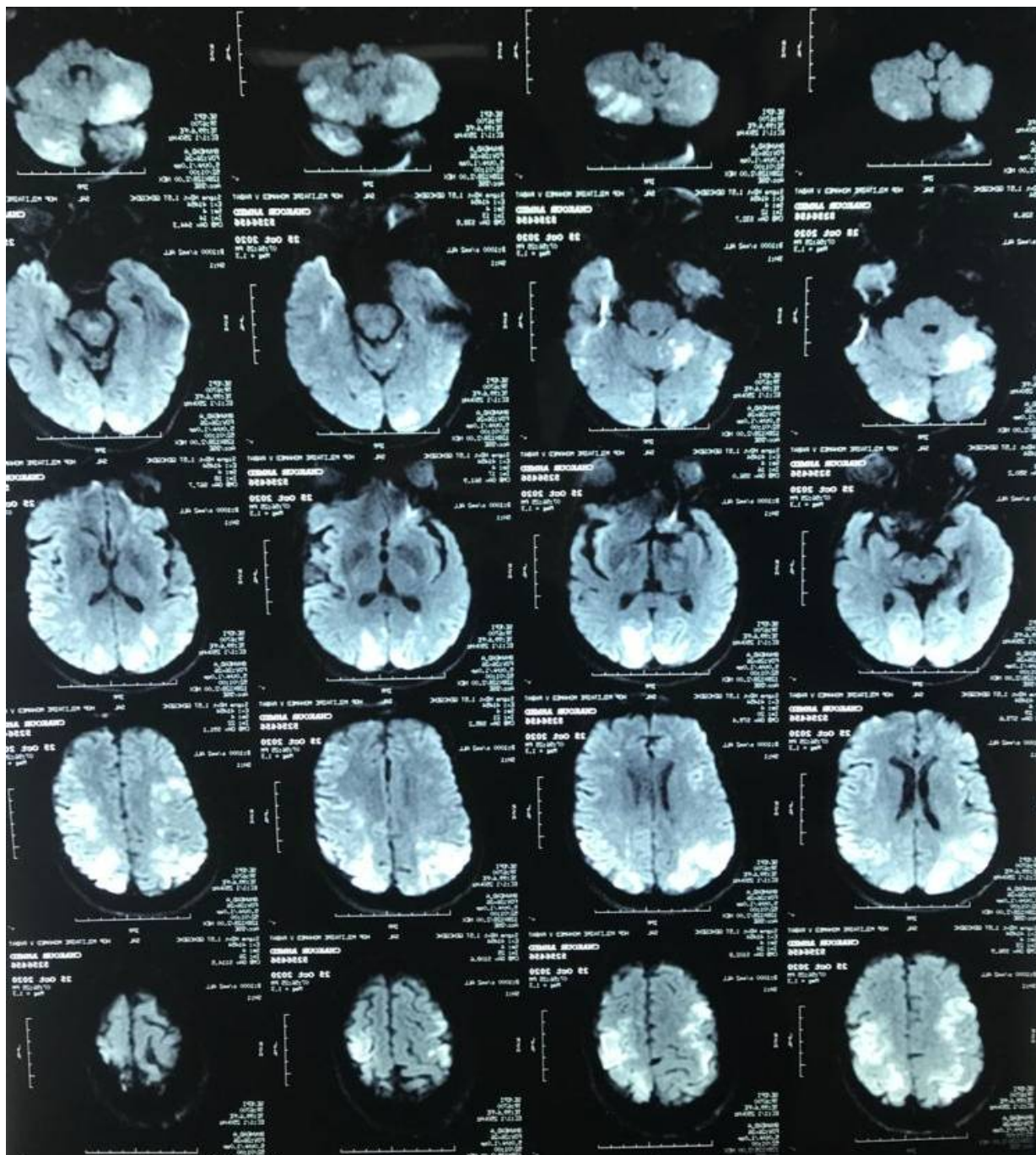


Figure 5: Coupe IRM coronale montrant des AVCI multiples



Discussion

I. COVID-19 :

1. Description du virus responsable de COVID-19

1.1. Propriétés morphologiques et structurales du coronavirus

Les coronavirus sont des particules virales enveloppées et de forme sphérique, dont certains font couramment 60 à 200 nm de diamètre avec une capsidie à l'intérieur de structure icosaédrique, de 65nm, et une nucléocapsidie hélicoïdale. L'aspect en couronne visible en microscopie électronique (ME) est dû à la présence sur l'enveloppe virale de grandes glycoprotéines (ou spicules S), possédant un globule et une portion fine, en forme de massue de 20 nm de hauteur.

Les autres glycoprotéines sont des protéines intégrées à la membrane (M), une protéine membranaire (E), et des hélices de protéine de nucléocapsidie (N) qui est étroitement lié à l'ARN génomique.

Chez certains coronavirus, une seconde couche de péplomère est formée par des protéines Hémagglutinine Estérase (HE) [4,9]. [fig.1]

Le SARS-COV 2 partage assez d'homologies avec le SARS-COV. Ainsi des études phylogénétiques, réalisées lors de l'identification de ce nouveau virus, ont déduit que son génome présente 79,5% d'identité avec le SARS-COV. Les protéines S, qu'il exprime à sa surface, lui permettent de se fixer au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine2 (ACE), tout comme le SARS-COV.

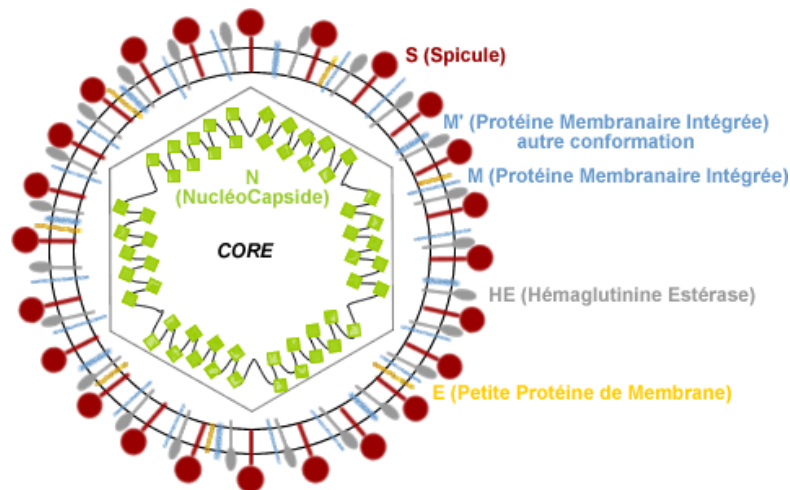


Figure 6: Représentation schématique de la structure d'un coronavirus [2]

1.2. Réservoir et mode de transmission

D'après plusieurs recherches et études génétiques, le génome du SRAS-CoV-2 présente une identité de 96% avec les coronavirus des chauves souris, ceux-ci présentent les réservoirs naturels des coronavirus. Ce résultat oriente vers l'origine zoonotique du SARS-COV2. Il a probablement évolué à partir d'une souche trouvée chez les chauves-souris. Le pangolin est l'hôte intermédiaire probable entre l'homme et les chauves-souris, ceux-ci étant des réservoirs naturels pour les virus dont certains sont responsables des grandes pandémies de ces vingt dernières années comme l'*Ebola* et le *SARS-COV*, et selon une étude scientifique de l'Université de Berkeley en Californie, les chauves-souris constituent une origine commune des virus à transmission rapide et permettant le développement des souches très virulentes et agressifs pour certains mammifères, dont les humains, tandis que eux sont munis des mécanismes de défense immunitaire bien adaptés qui contrôlent la charge virale et leur protégeant de la gravité des infections causées par ces virus [10,11].

Selon l’OMS, le SARS-COV 2 se transmet soit suite à un contact direct, indirect ou étroit (moins d’un mètre) avec une personne contaminée par le biais des sécrétions respiratoires, de la salive, ou des gouttelettes respiratoires de diamètre $>5-10\ \mu\text{m}$. La transmission indirecte implique le contact de l’hôte sensible avec un objet ou une surface contaminée. Une transmission aérienne est aussi possible en milieu hospitalier au cours d’interventions médicales qui génèrent des aérosols. La transmission verticale (de la mère au nouveau né) a été exclue suite à des études faites sur des cas confirmés de COVID-19 chez des femmes enceintes, lors du 3eme trimestre. Une étude rétrospective de 9 femmes enceintes atteintes de COVID-19 à Wuhan, Chine, lors du 3e trimestre de grossesse et qui ont toutes eu une césarienne, n’a pas détecté l’ARN du SARS-CoV-2 dans le liquide amniotique, le sang du cordon ombilical, et dans les échantillons d’écouvillonnage de la gorge des nouveau-nés. [4]

2. Epidémiologie

2.1. Caractère épidémiologique à l’échelle mondiale

Les premiers cas de COVID 19 ont été apparus, en mois de décembre 2019 en *Chine* à la ville de *Wuhan*, sous forme de tableau de pneumonie sans étiologie apparente. La dissémination rapide et l’aggravation des cas présumés ont suscité un tas de recherches sur l’origine de cette épidémie et sur les moyens éventuels de surveillance.

En fin janvier 2020, l’OMS déclarait que la situation était une urgence de santé publique à portée internationale (USPPI). Une pandémie mondiale a été déclarée, Le 11 mars. L’évolution épidémiologique était de fort potentiel épidémique avec mise en tension majeure du système sanitaire. Elle s’est déroulée en trois phases ; le premier épisode accidentel d’infection d’un nouvel hôte sans transmission secondaire, débordements successifs donnant lieu à une chaîne locale limitée dans la nouvelle population touchée, et installation de

l'épidémie du fait d'une transmission massive au sein de la nouvelle population hôte, jusqu'à la pandémie (voir figure 7). [4,12]

Le 14 MARS 2020 : 123 pays touchés au monde

145000 cas confirmés au monde

4026 décès

Données mondiales, mises à jour le 29 avril 2020, (Johns Hopkins University, 2020) :

- 3 130 191 cas confirmés au monde.
- 217 674 décès au monde.
- La pandémie implique 185 pays.

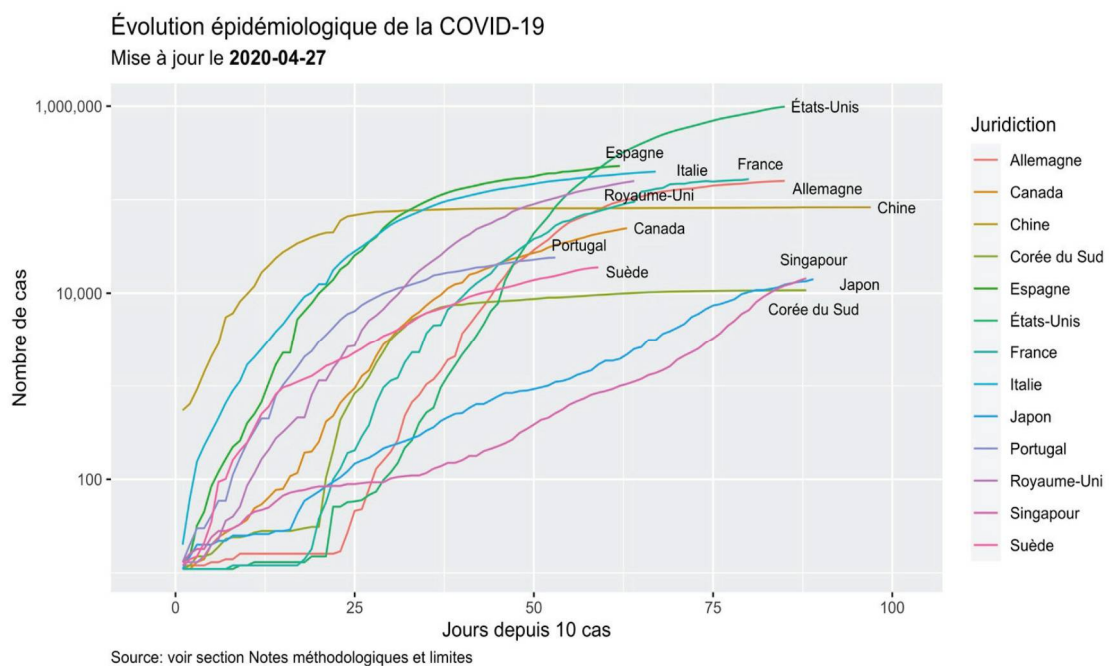


Figure 7: Evolution épidémiologique de COVID-19 autour du monde [4]

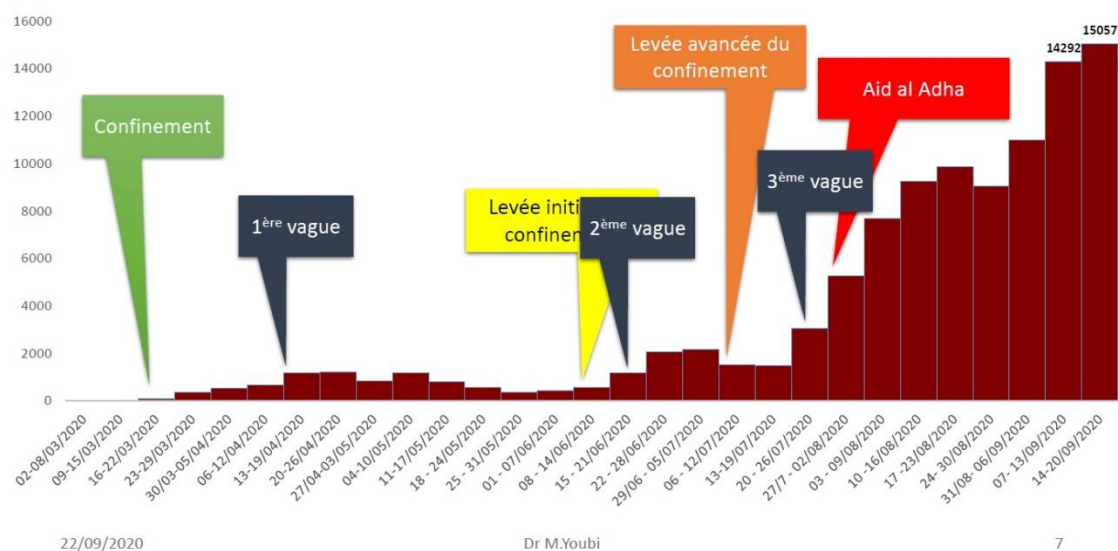
2.2. Situation actuelle au Maroc

Au Maroc, le premier cas confirmé de Covid19 a été déclaré le 02 MARS 2020 à la ville de Casablanca. Durant la semaine du 9 au 15 mars 2020, des mesures pour contenir la propagation de l'épidémie ont été mise en place. Le 19 mars, le ministère de l'Intérieur déclare l'état d'urgence sanitaire et restreint de la circulation au Maroc comme étant le seul moyen évitable pour garder le coronavirus sous contrôle. (Voir figure 8)

Selon le directeur de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies, le Docteur Mohamed El Youbi, dans un webinaire qui a eu lieu le 22 septembre, 75% de cas asymptomatiques, 14% de cas bénins. Mais le taux de positivité est en hausse constante, ceci mets le système de santé marocain à rude épreuve et les capacités de la santé publique risquent d'être saturées. Les décès concernent deux fois plus d'hommes que de femmes, ceci est probablement lié à l'incidence accrue des maladies potentiellement graves responsables de l'évolution ou la dégradation rapide d'un état critique chez les sujets de sexe masculin.

Pour les cas modéré ou bénins, la moyenne d'âge est de 46ans. Pour les cas asymptomatiques, la moyenne d'âge est de 37ans. Pour les cas sévères ou critiques, la moyenne d'âge est de 59 ans. Pour les décès, la moyenne d'âge est de 65ans. L'âge est donc un FDR principal. La maladie cancéreuse est un facteur important de co-morbidité, mais le diabète n'a pas été statistiquement associé à la gravité et au décès dans notre série, signale Dr Youbi. L'hypertension artérielle et les cardiopathies sont des FDR pour la gravité de l'atteinte. [13] (Voir tableau 1)

Courbe épidémique



22/09/2020

Dr M.Youbi

7

Figure 8: La courbe épidémique au Maroc du 2 Mars au 21 septembre [13]

Tableau I : Profil des cas sévères et de mortalité au Maroc [13]

Profil du cas sévère/critique et des décès

Age moyen	59 ans	
Sexe-ratio H/F	1,6	
Facteurs de gravité	OR ajusté	P-Value
Cardiopathie	5.01	<0.006
Age de 65 ans et plus	2.82	<0,005
Sexe Masculin	2.48	<0,005
HTA	2.05	<0.003

Age moyen	65 ans	
Sexe-ratio H/F	1,97	
Facteurs de létalité	OR ajusté	P-Value
Age de 65 ans et plus	4,28	<0,005
Cancer	2,95	<0,016
Sexe Masculin	2.77	<0,005

2.3. Moyens de surveillance :

Plusieurs études ont essayé d'estimer la prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 au niveau de la population, avec des dépistages d'anticorps contre le virus, ou par RT-PCR (reverse transcriptase–polymerase chain reaction ») pour détecter la présence d'ARN du virus chez les personnes chez qui l'infection est suspectée.

Ainsi de nombreux Etats adoptent des mesures strictes de quarantaine, alors que certains pays ont eu recours aux technologies de surveillance afin de contrôler la propagation du virus. Le dispositif le plus répandu est la géo-localisation des données Smartphones, le traçage numérique, la cyber-surveillance et la reconnaissance faciale, dans le but de détecter les déplacements des personnes potentiellement contaminées, avertir les populations susceptibles d'avoir été exposées au virus, et suivre les personnes infectées.

3. Eléments diagnostiques

3.1. Présentation clinique de COVID-19

La symptomatologie liée à la maladie COVID-19 est très variable ; ainsi que les signes et les symptômes peuvent fluctuer selon les tranches d'âge, mais les plus fréquents sont la fièvre et la toux. D'autres symptômes assez courants incluent : dyspnée, asthénie, myalgies, expectorations, frissons, céphalées, maux de gorge, étourdissement, rhinorrhée et congestion nasale. (Voir tableau 2)

Tandis que certains cas sont bénins ou asymptomatiques, d'autres présentent des symptômes plus graves qui peuvent éventuellement mener à un syndrome de détresse respiratoire voir même le décès dans certains cas.

Alors que la pandémie de COVID-19 se poursuit à travers le monde, de plus en plus des signes et des symptômes sont associés à la maladie. Des symptômes gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements, nausées) ont été rapportés, ainsi que des symptômes neurologiques et des manifestations cutanées tardives ont été de plus en plus associées à la maladie. [14,15]

Tableau II : Prévalence des symptômes cliniques liés à la maladie de COVID-19 [4]

Symptôme	Prévalence (% (IC 95 %)) (dans l'ensemble des cas)
Aucun symptôme (cas asymptomatique)	5,6 (1,4 - 11,6)
Fièvre	83,3 (78,4 - 87,7)
Toux	60,3 (54,2 - 66,3)
Fatigue	38,0 (29,8 - 46,5)
Myalgie	28,5 (21,2 - 36,2)
Augmentation de la production de crachats	26,9 (18,3 - 36,4)
Essoufflement	24,9 (16,6 - 34,4)
Frissons	15,0 (0,3 - 41,4)
Douleur à la poitrine	14,9 (4,9 - 28,4)
Maux de tête	14,0 (9,9 - 18,6)
Mal de gorge	12,3 (8,5 - 16,5)
Diarrhée	8,4 (4,8 - 12,6)
Étourdissement	7,6 (0,0 - 23,5)
Rhinorrhée	3,5 (0,8 - 7,4)
Nausée ou vomissement	3,6 (1,0 - 7,4)
Hémoptysie	2,0 (0,0 - 11,4)
Congestion nasale	1,8 (0,4 - 3,9)

3.2. Biologie

Le diagnostic biologique repose sur la biologie moléculaire par RT-PCR par écouvillonnage nasal ou lavage nasopharyngé. Sa sensibilité varie en fonction du mode de recueil :

Nasopharynx 67% ; Lavage broncho-alvéolaire (LBA) : 93% ; Expectorations : 72% ; Brosse : 46% ; Oropharynx : 32% ; Fèces : 29% ; Sang : 1% ; Urines : 0% ; sac conjonctival: virus retrouvé rare. [16]

Les tests sérologiques ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection COVID-19 lors des deux premières semaines suivant l'apparition des symptômes, car les anticorps n'apparaissent qu'après 5 à 6 jours de l'infection chez les patients symptomatiques avec activité neutralisante entre 7 à 14 j. Pour les patients pauci symptomatiques ou asymptomatiques, la réponse est plus faible.

La détection d'Immunoglobulines M (IgM) et/ou d'Immunoglobulines G (IgG) est optimale chez tous les patients à partir de J15 (99% à J28 ++). Ils s'élèvent entre J13 et J28, et meilleur moment de détection est après J28. [16]

3.3. Imagerie

La TDM sans injection en coupes fines est l'examen de référence : images en verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans les lobes inférieurs avec possible pleurésie et lymphadénopathies ; syndrome interstitiel (figure 9). Elle est indiquée chez les patients ayant un diagnostic suspecté ou confirmé et des signes de gravité clinique initiaux ou secondaires relevant d'une prise en charge hospitalière, mais pas d'indication à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité et sans FDR. [17]

La radiographie de thorax : moins sensible effectuée par défaut, mais n'ayant de valeur que si elle objective des anomalies (figure 10)

L'échographie pulmonaire semble présenter un intérêt dans le screening des patients suspects au service d'accueil aux urgences. Elle permet d'objectiver une condensation pulmonaire sub-pleurale en particulier dans la partie postéro-inférieure des poumons, et parfois un épaississement pleural irrégulier (figure 11).

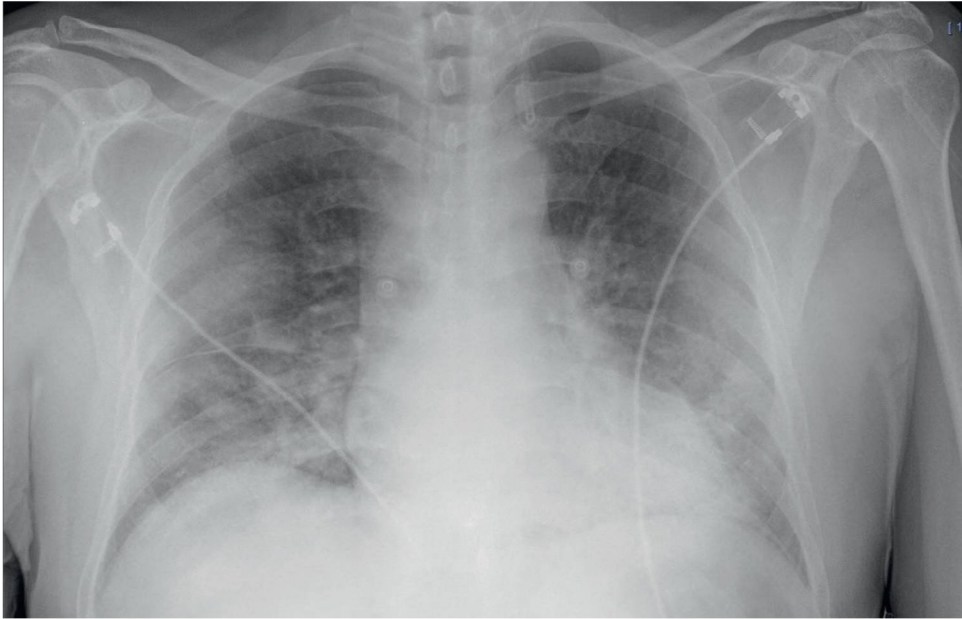


Figure 9: Radiographie de thorax : pneumopathie alvéolo- interstitielle bilatérale prédominant aux bases chez un COVID +. [17]

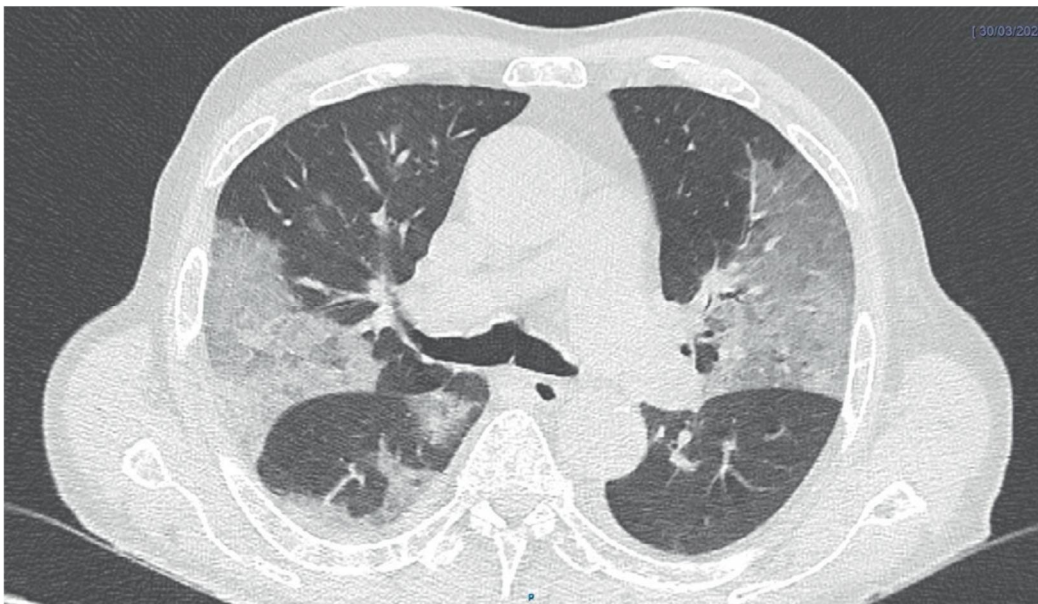


Figure 10: TDM thoracique : images de condensation avec verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans un contexte de COVID. [17]

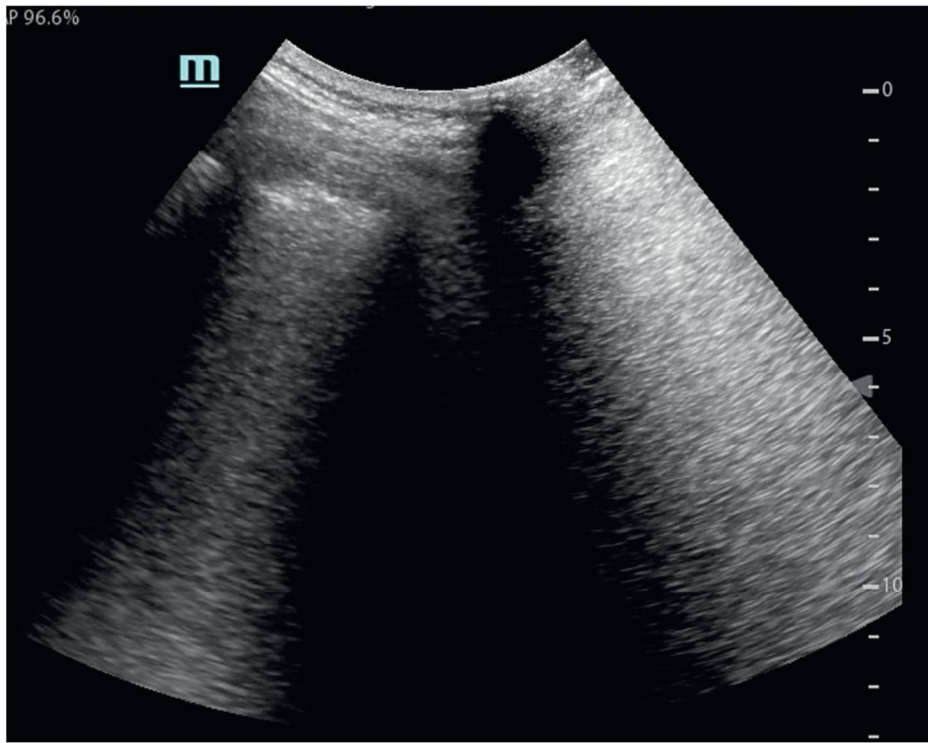


Figure 11: Echographie thoracique : image du rideau avec atténuation des lignes A avec larges lignes B. [17]

II. Manifestations thromboemboliques de COVID-19

1. Physiopathologie

1.1. Réplication et pathogenèse :

SARS-CoV2 est un virus à ARN simple brin, qui comprend une glycoprotéine de surface (spike) lui permettant de s'attacher spécifiquement sur le récepteur de l'enzyme de l'ACE2, récepteur cellulaire de l'hôte sensible, grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2, lui permettant ainsi de pénétrer à l'intérieur des cellules de l'organisme. Ce récepteur est largement exprimé notamment au niveau de l'épithélium des voies aériennes et le parenchyme pulmonaire, ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales vasculaire, du cœur, des reins et de l'intestin, des cellules gliales et des neurones du SNC. [18 ,19]

Le cycle de multiplication de SARS-COV2 dans la cellule comporte les étapes de liaison, de pénétration et de décapsidation puis la synthèse des acides nucléiques et des protéines selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Après la réplication du génome viral et la synthèse des protéines structurales, les virions sont assemblés et libérés par la cellule hôte avec lyse de celle-ci. [19]

1.2. COVID-19 et coagulopathie :

1.2.1. Hémostase : rappel physiologique

Le processus physiologique de l'hémostase est déclenché par le développement d'une brèche vasculaire. Il correspond à l'ensemble des mécanismes qui visent l'obturation et le colmatage de la fuite sanguine par deux étapes dépendantes l'une de l'autre : l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique.

L'hémostase primaire se déclenche initialement par adhésion des plaquettes sanguines circulantes à l'endothélium pour aboutir à la formation d'un thrombus appelé thrombus blanc ou clou plaquettaire. Dans un second temps, le thrombus plaquettaire se consolide par la constitution d'un réseau de fibrine qui enserre les plaquettes agrégées dans ses mailles. La fibrine insoluble se produit à partir d'une protéine plasmatique soluble, le fibrinogène, sous l'action de la thrombine, produit final de la cascade d'activation enzymatique du système de la coagulation. Ensuite, le thrombus fibrinoplaquettaire est résorbé sous l'action d'une enzyme protéolytique, la plasmine, principale protéine du système fibrinolytique. Par ailleurs, ces différentes étapes de l'hémostase sont hautement régulées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs plasmatiques, qui assure un contrôle local de la constitution du caillot et évitant l'activation de la coagulation à distance de la brèche vasculaire. (figure 12)

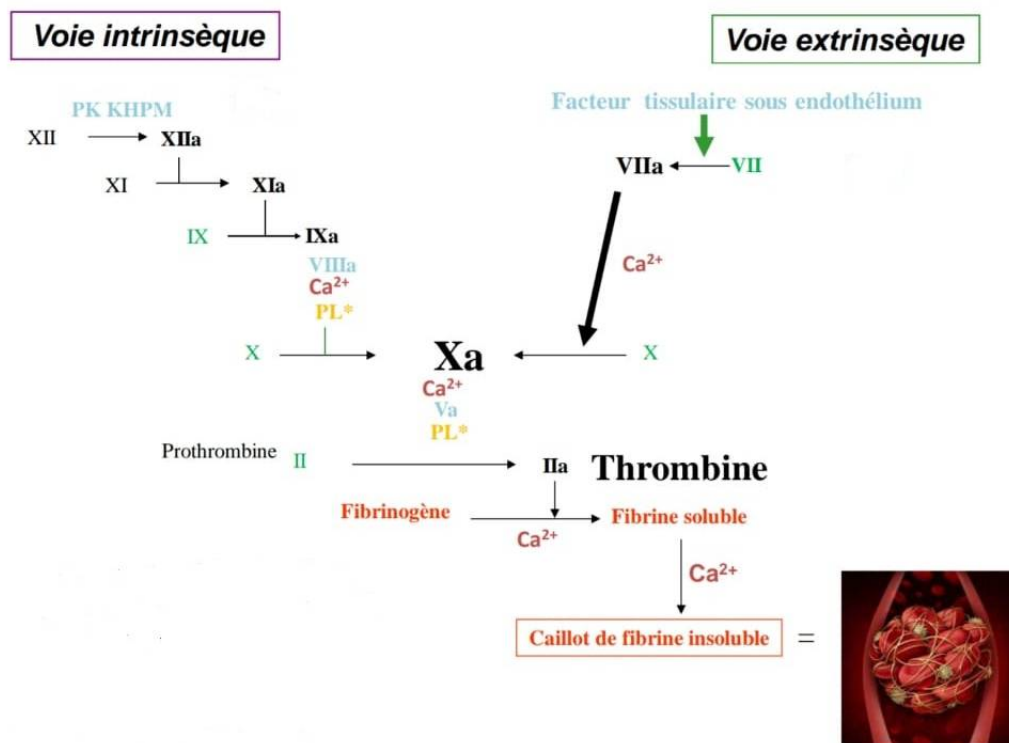


Figure 12: Les voies de la coagulation plasmatique

1.2.2. Coagulopathie associée au COVID-19

COVID-19 est une pathologie vasculaire infectieuse avec un impact significatif sur le système hématopoïétique et l'hémostase. Cette pathologie provoque une atteinte respiratoire associée à une réponse anti-inflammatoire intense entraînant une lymphopénie et une coagulopathie. [5]

Dans des modèles expérimentaux d'infection aux SARS-COV, la liaison de la protéine virale S à l'ACE2 diminue l'expression de cette enzyme et active le système rénine-angiotensine (SRA) qui libère l'angiotensine 2, un peptide vasoconstricteur et pro-inflammatoire.

L'activation du SRA favorise l'adhésion et l'agrégation plaquettaires et accentue le risque d'EP, d'hypertension et de fibrose pulmonaire. [20]

COVID-19 est associée à une réponse inflammatoire intense impliquant de nombreux biomarqueurs de l'inflammation dont la CRP, ferritine, et des cytokines (l'IL-6, l'IL-1 β et le TNF- α 1, 3). Ainsi, des perturbations de la NFS ont été décrites, dont une lymphopénie et parfois une thrombopénie [5,21].

La modification du bilan d'hémostase, à savoir D-Dimère, TP, TCA et fibrinogène, définit de façon variable la gravité de la maladie [20]. Le syndrome inflammatoire contribue à une élévation plus ou moins importante du fibrinogène. Sa corrélation avec le risque de thrombose serait possible. Ainsi, le groupe d'intérêt en hémostase péri opératoire (GIHP) retient qu'un seuil de 8 g/L soit associé à un risque très élevé d'accident thromboembolique dans la COVID-19. [22]

Dans ce contexte de réponse inflammatoire intense, l'activation de la coagulopathie peut être associée à des mécanismes de thrombo-inflammation,

ainsi tenant compte le rôle majeur de plusieurs FDR thrombotiques : âge élevé, obésité, mobilisation réduite et décompensation respiratoire. Une élévation fréquente des taux de fibrinogène et de D-dimères a été rapportée dans de nombreuses séries, associée aux formes sévères de COVID-19 pouvant évoluer vers le décès [5]. Une série multicentrique chinoise de 1099 patients COVID-19 rapporte un taux de D-dimères $\geq 0,5\text{mg/L}$ chez 46,4% des patients dont 60 % présentaient une forme sévère. [23]

L'observation d'une concentration plasmatique importante des D-dimères chez certains sujets atteints de la COVID-19 est le signe incontestable d'une forte activation de la cascade de la coagulation. Les D-dimères sont des fragments de dégradation des filaments de fibrine circulants dans le sang. Ils sont normalement présents en très faible quantité, mais plusieurs conditions peuvent entraîner une augmentation de la concentration sérique, tels que des phénomènes inflammatoires, infectieux, grossesse, âge, etc. [24]

L'infection par le SARS-Cov-2 est à l'origine d'une coagulation intravasculaire qui paraît différente de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) classiquement observée lors d'une infection sévère ou sepsis. En effet, lors d'une CIVD aiguë induite par une infection, un état d'hypercoagulabilité sanguine est observé. Les facteurs de coagulation sont consommés, ce qui se traduit par un taux réduit de fibrinogène avec une thrombopénie profonde et par une élévation des D-dimères. Des taux élevés de fibrinogène observés chez les patients avec un profil d'hypercoagulabilité lié à COVID-19 est donc inattendue. De plus, très peu de complications hémorragiques ont été rapportées chez les patients atteints de la COVID-19 [25]. Ainsi, au début de l'épidémie chinoise, une prévalence élevée de CIVD a été détectée chez des patients COVID-19 avec des taux de D-dimères très

élevés [5]. Rapidement, les premières séries européennes ont démontré que les taux d'antithrombine et de monomères de fibrine, l'hyperfibrinogénémie, ainsi que l'absence de thrombopénie profonde, dans la majorité des cas, n'étaient pas en faveur d'une CIVD, mais plutôt d'une coagulopathie spécifique au COVID-19 [26]. Cependant, un état thrombotique chez un patient atteint de COVID-19 singulièrement, si la thrombose est artérielle et multifocale, doit amener à discuter les diagnostics différentiels qui sont principalement la CIVD, la thrombocytopénie induite par l'héparine, et la microangiopathie thrombotique.

Plusieurs séries ont rapporté une fréquence élevée d'anticoagulant circulant (ACC) chez les patients COVID-19 sans significativité clinique a priori, dont une série de cas rapporte trois cas d'AVC ; un des trois cas rapporte une ischémie aiguë de jambe, avec présence d'anticorps anti-phospholipides sans qu'un lien formel ne puisse être établi [27]. La présence d'ACC était retrouvée chez 87,7 % des patients testés dans la cohorte française de Helms. Les ACC sont retrouvés dans une grande variété de pathologies impliquant des stimuli inflammatoires, infectieux ou auto-immuns liés à l'exposition des phospholipides des membranes cellulaires après destruction de celles-ci [28].

En parallèle, trois cas de patients atteints de COVID-19, hospitalisés aux USI en Chine ont été suspectés d'avoir présenté un syndrome des antiphospholipides (SAPL) [27]. Il s'agissait de patients victimes de thromboses artérielles avec des infarctissements multiviscéraux. Ces trois patients étaient porteurs d'Immunoglobuline (Ig) A anti-cardiolipine, et d'Ig A et Ig G anti-bêta 2-glycoprotéine 1. La recherche d'un ACC était négative chez ces trois patients. Les états inflammatoires ou infectieux peuvent conduire à une positivité transitoire des anticorps anti-cardiolipine ou d'un ACC de type lupique, qui tend alors à majorer le risque thrombotique. Cependant, les critères de classification

du SAPL, dits « critères de Sydney » (2006) attestent qu'une confirmation de la positivité des anticorps doit être obtenue douze semaines au moins après l'épisode aigu par les techniques adaptées [29].

D'autre part, il a été mis en évidence une atteinte vasculaire importante chez les patients COVID-19, liée à des taux de cellules endothéliales circulantes augmentés, ainsi qu'une élévation des taux d'angiopoïétine et de facteur Von Willebrand (sécrétés par les cellules endothéliales activées). [5,26, 30]

De nombreux phénomènes sont probablement intriqués dans la coagulopathie liée au COVID-19 parmi lesquels la libération massive de cytokines liée à un excès d'inflammation, une activation des plaquettes, une stase vasculaire et une dysfonction endothéliale. Les comorbidités préexistantes font également le lit d'évènements thrombotiques. [31]

Pr ailleurs, le virus a potentiellement une action directe sur les cellules endothéliales via son récepteur endothélial ACE2 qui est responsable d'une activation secondaire de la coagulation [5]. Le dommage endothélial induit par le SARS-CoV-2 est responsable d'une forte activation locale des plaquettes et des facteurs de la coagulation, menant à la formation de thrombose des microvaisseaux et à une hypoxie et nécrose tissulaire locale [7]. Ce phénomène d'hypercoagulabilité vasculaire locale permet de distinguer l'infection par le virus SRAS-CoV-2 des infections avec d'autres virus pour lesquelles une CIVD est classiquement observée. Cependant, il faut noter que ce dommage endothélial induit par les thromboses associées au SRAS-CoV-2 présente davantage de similitudes avec le SRAS-CoV-1 et le MERS-CoV. [7]

Une analyse histologique post-mortem de 3 patients en défaillance multi viscérale retrouvait une inflammation endothéliale dans tous les organes atteints (poumon, reins, muqueuse intestinale, cœur), associée à la présence du virus

dans ces cellules endothéliales, ce qui suggère l'implication directe du virus dans l'apparition de dysfonction endothéliale. Cette dysfonction endothéliale pourrait être responsable d'un état pro-coagulant systémique en plus de l'atteinte d'organe spécifique [31]. Ainsi, elle présente un déterminant majeur de la dysfonction microcirculatoire par modification de l'équilibre du lit vasculaire vers plus de vasoconstriction aboutissant à une ischémie, inflammation, et un état pro-coagulant. La détection des taux élevés d'antigène du facteur Von Willebrand et de FVIII rapportés par l'étude de Helms et al. est en faveur d'une inflammation endothéliale importante [32]. D'ailleurs La vasoconstriction hypoxique peut entraîner en elle-même une occlusion des microvaisseaux. Ainsi l'hypoxie est à l'origine de la synthèse des « Hypoxia Inducible Factors » modifiant et activant la synthèse du facteur tissulaire et du plasminogén-activator inhibitor 1 (PAI 1). [33,34]

Quoique les recherches sur le SRAS-Cov-2 progressent de jour en jour, le mécanisme d'action de ce virus n'est pas encore bien connu, également son lien avec les troubles de la coagulation ne l'est non plus. Cet état d'hypercoagulabilité vasculaire observé chez certains patients infectés par le SRAS-CoV-2 est probablement multifactoriel et implique le système immunitaire (dont le complément) et les acteurs de l'hémostase. Certaines hypothèses ont été proposées dans la littérature, mais qui restent à valider. En effet, l'examen de biopsies de poumons de patients décédés de la COVID-19 a montré la présence d'exsudats fibrineux au niveau des alvéoles et de thrombose des microvaisseaux. [7]

2. Prévalence des accidents thromboemboliques liés au COVID19 et facteurs de risque

2.1. Prévalence des événements thromboemboliques :

Des perturbations des paramètres d'hémostase dans l'infection SARS-CoV-2 ont été décrites très tôt dans l'épidémie. Ainsi, en mois de janvier 2020, Chen et al. rapportent une élévation des D-dimères, du TCA et une baisse du TP dans respectivement 36 %, 16 % et 30% de leur cohorte de 99 patients hospitalisés pour pneumonie à SARS-CoV2 dans la province de Wuhan [35]. Les modifications sont plus importantes encore, chez les patients admis en réanimation, en particulier le taux de D-dimères qui était plus élevé à l'admission chez les patients de réanimation comparés à ceux pris en charge en secteur conventionnel [36].

En Europe, de nombreuses équipes ont rapporté une incidence importante d'épisodes thromboemboliques veineux au cours de COVID-19 (voir tableau 3). Il s'agit principalement d'épisodes d'EP, plus rarement de TVP des membres inférieurs. L'ensemble de ces données montre une prévalence importante des événements thromboemboliques veineux (ETE) comprise entre 10 % et 30 % selon les populations étudiées (patients de réanimation ou patients hospitalisés tout venant) (voir tableau 3). [5]

Dans une cohorte prospective multicentrique française de 150 patients hospitalisés en réanimation, 18 % d'ETE majeurs ont été présumés. Il s'agissait principalement d'EP (25 cas). Ces événements thrombotiques étaient, en grande partie, veineux, cependant deux AVCI, une ischémie de membre inférieur et un cas d'ischémie mésentérique étaient également décrits. Des thromboses de filtres de dialyse ont été observées chez 96,6 % des patients en insuffisance rénale

aiguë. Helms et al. ont pu comparer l'incidence des ETE chez les patients atteints de COVID-19 (n=77) à celle observée dans une cohorte de patients ayant un SDRA non atteints de COVID-19 (n=145). Après appariement des patients selon leurs caractéristiques cliniques, cette étude révèle que le nombre de complications thromboemboliques diagnostiquées est significativement plus élevé chez les patients atteints de COVID-19 comparativement aux patients non atteints ou infectés par un autre virus ou bactérie (n = 9 vs n = 7; p = 0,04), et ceci particulièrement pour les EP (n = 9 vs n = 3; p = 0,01) sans toutefois établir un lien formel avec un état d'hypercoagulation. [7,32]

Dès le début du mois de mars 2020, la problématique de la maladie thromboembolique au cours de COVID-19 s'est rapidement imposée comme un défi médical majeur vu qu'un taux significatif de patients, atteints de COVID-19, présentaient un accident thromboembolique [37]. Une incidence élevée des ETEV a été démontrée au cours de COVID-19. Les estimations de la fréquence des patients atteints en extrahospitalier est moins déterminée (proportion inhabituelle d'un tiers des morts subites en extrahospitalier liées aux ETEV [38]), alors que celles concernant les patients hospitalisés révèlent des chiffres entre 6 et 14 % [39,40] chez les patients présentant un COVID-19 nécessitant une hospitalisation et entre 17 % et 50 % [39,41] chez les patients les plus graves hospitalisés en réanimation.

D'ailleurs, il faut noter que jusqu'à un tiers de ces ETEV sont diagnostiqués à l'admission et que les patients admis en réanimation avec EP ont cinq fois plus de chance de mourir que ceux n'ayant pas de thrombose [42]. Il s'agit donc d'un facteur pronostique majeur. Ces thromboses se révèlent principalement par des EP même si les TVP sont également fréquentes. D'ailleurs dans une autre

cohorte rétrospective chinoise de 81 patients hospitalisés en USI à Wuhan pour une pneumopathie COVID-19 et ne recevant pas de thromboprophylaxie, les auteurs ont systématiquement recherchés une TVP par écho-Doppler veineux, montrant une incidence de 25 % de la TVP [43]. Dans une série rétrospective de 1099 patients COVID chinois hospitalisés, 40 % des malades avaient un score de Padoue supérieur ou égal à 4, ce qui correspondait à un risque thrombotique veineux élevé [44]. Seulement 7 % de la cohorte recevait une prophylaxie anti thrombotique.

Bien que la plupart des publications rapportent des ETEV, il existe quelques séries décrivant également des événements thrombotiques artériels chez des patients atteints de COVID -19. Une récente méta-analyse rapporte une incidence cumulée d'événements thrombotiques artériels et veineux de 17,8 %. En particulier, l'incidence des syndromes coronariens était de 3,3 %, des AVC de 1,8 %, et des ischémies de membre inférieur de 1,1 %. Il existe également une théorie imputant les EP à un mécanisme de thrombose artérielle in situ au sein de l'artère pulmonaire et non pas à une migration thromboembolique veineuse. [5]

Les événements thrombotiques semblent être une complication fréquente de la COVID-19. Ainsi, parmi 184 patients atteints de COVID-19 admis aux USI de trois hôpitaux hollandais, 18 cas d'EP, 3 cas d'ETE n'impliquant pas le poumon et trois événements thrombotiques artériels (AVCI) ont été dénombrés. Malgré l'instauration d'une prophylaxie antithrombotique, le risque cumulatif de thromboses veineuses et artérielles était de 49 %. L'EP était la complication la plus fréquente (87 %). Les complications thrombotiques étaient liées à un risque accru de mortalité. Le lien entre la fréquence des ETE et un état d'hypercoagulation n'a toutefois pas été étudié dans cette étude. [7]

Tableau III : Prévalence élevée des événements thromboemboliques en Europe [5]

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

2.2. Facteurs de risque et pathogénie de la formation du thrombus :

Une thrombose est un phénomène pathologique qui correspond à la formation d'un caillot sanguin ou thrombus dans un vaisseau sanguin : une veine ou une artère, on parle respectivement de thrombose veineuse ou phlébite, et thrombose artérielle.

La formation du thrombus dépend de trois facteurs principaux. Leur importance respective varie selon les situations pathologiques. C'est la triade de Virchow (figure 13). [42]

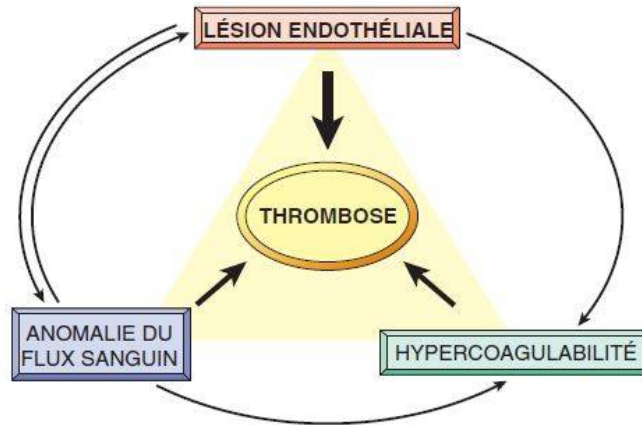


Figure 13: Triade de Virchow au cours de la thrombose [42]

L'intégrité de l'endothélium, qui représente le facteur pariétal, est l'élément majeur. Une agression de l'endothélium peut aussi modifier le flux sanguin local (facteur hémodynamique) et la coagulabilité (facteur sanguin). De leur côté, des modifications du flux sanguin (turbulences, stase) peuvent provoquer des lésions endothéliales. Ces facteurs peuvent être isolés ou associés et interagir pour entraîner la formation d'un thrombus. Le facteur pariétal est le seul facteur nécessaire et suffisant à lui seul pour déclencher une thrombose. Il est souvent isolé dans les thromboses artérielles, notamment les thromboses intracardiaques. Ces mécanismes pariétaux incluent également certaines conditions dans lesquelles il n'y a pas de véritable destruction endothéliale, pourtant une activation endothéliale pro-coagulante fait perdre les propriétés de thrombo-résistance de l'endothélium (par exemple : sous l'effet de toxines bactériennes). [45]

Plusieurs FDR sont liés de façon variable au développement de thrombose veineuse et/ou artérielle [7]. La thrombose est veineuse dans 80 % des cas, et les facteurs favorisant les thromboses ainsi que les symptômes cliniques présentés ne sont pas les mêmes lorsqu'il s'agit de thromboses veineuses ou artérielles. [46]

Ils sont répartis selon si la localisation est artérielle ou veineuse. Les Thromboses artérielles sont essentiellement déclenchées par le facteur pariétal, c'est-à-dire l'altération de la paroi artérielle. Elles peuvent être, moins fréquemment, la conséquence d'atteintes inflammatoires primitives de la paroi artérielle ou d'une déformation de la paroi (anévrisme). La cause principale est l'athérosclérose qui est définie par l'association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, correspondant à l'accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications de la média (définition de l'OMS de 1957).

Les FDR de l'athérosclérose sont dominés par : l'âge ; avec le vieillissement, presque tous les individus sont porteurs de lésions athéroscléreuses, mais avec une sévérité et une extension extrêmement variables d'un individu à un autre, comme elles peuvent débiter très précocement dès les premiers mois de vie et évoluer insidieusement. ; le sexe (l'homme est plus touché que la femme, cependant les lésions s'aggravent chez la femme après la ménopause) ; le mode de vie (surmenage et stress, tabagisme, sédentarité) ; facteurs métaboliques et comorbidités (diabète, hypertension artérielle, obésité, hypothyroïdie primitive, hyperlipoprotéïnémies) ; et le facteur génétique (le risque d'infarctus du myocarde est cinq fois plus élevé que pour l'ensemble de la population si le père ou la mère a précocement souffert d'athérosclérose coronarienne). [45]

Les thromboses veineuses sont déclenchées principalement par la stase. Le ralentissement du courant veineux s'observe dans toutes les conditions d'alitement ou d'immobilisation prolongée. Il peut être majoré par des troubles de la tonicité de la paroi veineuse (varices), par un ralentissement du débit cardiaque (insuffisance cardiaque) ou par une compression veineuse. Et moins fréquemment, Il peut être associé à des lésions de l'endothélium par des toxines (thromboses des foyers inflammatoires et infectieux) [45].

Parmi les facteurs qui exposent fréquemment au risque de thrombose veineuse, on cite : tout état d'immobilité (paralysie, voyage de longue distance, alitement, immobilisation plâtrée) ; un cancer actif ; antécédents thromboemboliques (FDR indépendant de récurrence avec une incidence à 5 ans de 20% après un premier épisode [47]) ; Grossesse et post-partum : La grossesse représente un risque 5 fois plus important que chez les femmes du même âge et non enceintes [48]. Parmi les mécanismes qui concourent à cette élévation du risque thrombotique : le ralentissement du flux sanguin, la diminution du tonus veineux, la gêne du retour veineux par l'utérus gravide et les perturbations des paramètres de l'hémostase générant un profil d'hypercoagulabilité. Ces perturbations se normalisent dans les six à huit semaines du post-partum. Généralement, les deux tiers des épisodes thrombotiques surviennent au cours de la période du post-partum surtout s'il y avait recours à une césarienne pendant l'accouchement [49]. Une intervention chirurgicale (orthopédie, arthroscopie du genou, abdominale lourde, neurochirurgie) ou un traumatisme majeur (Fractures, Contusion, Entorse) favorisent également la survenue de thrombose et l'alitement associé aggrave la stase sanguine. La chirurgie orthopédique et la neurochirurgie sont des situations particulièrement à risque. Les chirurgies gynécologique et urologique exposent

aussi au risque thrombotique avec 30% des cas de TVP proximales. Les conjonctions de l'atteinte endothéliale, de la complexité des lésions osseuses, de l'immobilisation, de l'intervention chirurgicale éventuelle et du syndrome inflammatoire sont à l'origine d'une hypercoagulabilité importante et responsable d'un contexte à très haut risque thrombotique [49].

Il faut aussi noter que l'âge est un FDR majeur exposant aux ETEV. Plusieurs mécanismes sont suggérés dont la limitation de la mobilité physique, stase sanguine accrue, comorbidité (cancer, inflammation chronique...), augmentation du taux du facteur VIII et du fibrinogène. L'âge supérieur à 40 ans est retenu dans la littérature [48,49]. Ainsi le tabagisme constitue un FDR thrombotique important, d'ailleurs les sujets tabagiques > 15 g (soit plus de 15 cigarettes par jour) ont un RR de survenue de ETEV de 2,82 par rapport aux sujets non fumeurs [50].

Les thromboses veineuses iatrogènes ou d'origine médicamenteuse sont moins fréquentes, mais non négligeables. En effet, en plus des chimiothérapies toxiques pour l'endothélium, ou de la contraception hormonale, responsable d'une hypercoagulabilité systémique, les anti-œstrogènes, comme le tamoxifène peuvent aussi majorer le risque de TVP, comme il ne faut pas omettre les thrombopénies induites par l'héparine, qui induisent une chute rapide de la numération plaquettaire et la survenue d'un accident thrombotique veineux extensif. [49,50, 51]

Certaines anomalies génétiques peuvent aussi exposer à un état d'hypercoagulabilité menant à des thromboses (surtout veineuses), notamment les déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S ou les mutations du gène codant pour le facteur V ou pour la prothrombine (mutation G20210A). [52,53]

En plus des FDR qui ont prédisposé le patient à un problème de santé sévère, d'autres facteurs liés aux soins intensifs s'ajoutent dont notamment la ventilation mécanique, la dialyse, l'immobilisation, et l'utilisation de sédatifs [54]. En effet, l'incidence des thromboses, et particulièrement des TVP, acquises en milieu hospitalier est d'environ 10 % à 40 % en absence de thromboprophylaxie [55].

Par ailleurs, le groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et le groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) ont pu définir quatre niveaux de risque thromboembolique [56]. Répartis comme suivant :

- ✚ Risque faible : patient non hospitalisé avec indice de masse corporelle (IMC) < 30 kg/m² sans FDR surajouté.
- ✚ Risque intermédiaire : IMC < 30 kg/m² avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'oxygénothérapie nasale à haut débit (OHND) ni de ventilation artificielle.
- ✚ Risque élevé : IMC < 30 kg/m² avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle ; IMC > 30 kg/m² sans FDR surajouté ; IMC > 30 kg/m² avec FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle
- ✚ Risque très élevé : IMC > 30 kg/m² avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle ; ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle) ; Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles ; Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale ; Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (par ex : fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml).

En effet, les thromboses veineuses au cours de COVID19 se révèlent principalement par des EP. La raison d'une incidence accrue d'EP est expliquée d'une part par la coexistence des FDR composant la triade de Virchow (stase en lien avec l'alitement et l'obésité ; atteinte pariétale due à l'inflammation endothéliale, les cathéters. . . ; hypercoagulabilité liée au sepsis) fréquents au cours du COVID-19, et d'autre part, par une activation endothéliale et une inflammation thrombogène (augmentation du facteur von Willebrand, du facteur VIII) par l'action directe du virus, lui-même, in situ sur les sites pulmonaires infectés générant des thromboses veineuses pulmonaires macro et microvasculaires de proche en proche [57].

Les TVP des membres inférieurs sont quant à elles souvent identifiées chez les patients hospitalisés, en réanimation, avec des cathéters veineux (de dialyse, centraux, d'ECMO) et souvent mobilisés en décubitus ventral pour favoriser leur oxygénation, ce qui altère le retour veineux et augmente ainsi la stase [37]. De plus, l'âge et l'obésité, deux FDR de MTEV, sont également des facteurs prédictifs bien identifiés de développement d'une forme sévère de COVID-19 [36,58, 59]. Cependant, chez les patients présentant un ETEV au cours de la COVID-19, la prévalence des autres FDR classiques de la MTEV, tels qu'une pathologie néoplasique active, une insuffisance veineuse, un antécédent de thrombophilie, un antécédent d'EP ou de TVP, est rare [60,61]. Au contraire, il semble que les thromboses veineuses associées à la COVID-19 possèdent des facteurs prédisposant propres tels que le sexe masculin, la durée entre le début des symptômes et l'hospitalisation, un syndrome inflammatoire marqué, l'absence de thromboprophylaxie au cours de l'infection [61,62]. Sur ce, la plupart des patients hospitalisés pour une infection COVID-19 sont considérés à

haut risque, en raison de la présence conjointe de plusieurs facteurs à savoir l'infection, l'alitement, la décompensation respiratoire fréquente voire des comorbidités. Toutefois, de nombreuses questions restent ouvertes et sont à l'origine de recommandations très hétérogènes, tant entre les hôpitaux qu'entre les sociétés savantes. [63,64]

3. Moyens diagnostiques :

3.1. Clinique :

3.1.1. Thromboses Veineuses

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie qui reste fréquente et grave. L'incidence annuelle de la TVP est estimée à 120 pour 100 000 [65, 66], mais elle est difficile d'être estimée compte tenu du nombre d'épisodes TE passés inaperçus, le diagnostic clinique manque souvent de sensibilité et de spécificité. Sa gravité est liée essentiellement à la survenue d'une EP, principale complication en phase aiguë de la TVP, qui est responsable chaque année de 3 500 à 6 000 décès en France [66, 67]

Le diagnostic clinique de la TVP est souvent pris en défaut. Cependant, Il permet d'établir un diagnostic de présomption qu'il faut ensuite confirmer par des examens complémentaires. Le tableau clinique est dominé par une douleur spontanée d'intensité variable, plus évocatrice lorsqu'elle siège sur un trajet veineux ou au niveau du mollet, avec à l'examen clinique : œdème dur, indolore, ne prenant pas le godet, et siégeant au dépend du siège de la thrombose, une douleur provoquée apparaissant à la dorsiflexion du pied (signe de Homans), augmentation de la chaleur cutanée locale, dilatation des veines superficielles(bien que rare, elle est très évocatrice), et cyanose apparaissant en position déclive en raison de la stase veineuse. Des Signes cliniques généraux,

notamment une hyperthermie aux environs de 38 °C, sensation d'angoisse, tachycardie (pouls grimpant de Mahler), sont fréquemment observées [68]. Plusieurs localisations sont possibles : des membres supérieurs ou inférieurs, pelviennes, rétiniennes, cérébrales, ou digestives. Les TVP les plus fréquentes siègent au niveau des membres inférieurs.

L'EP et la thrombose veineuse sont les deux manifestations d'une même maladie. La présence d'une EP représente un élément de gravité. Son diagnostic reste difficile car les signes cliniques sont inconstants et peu spécifiques. Compte tenu des éléments cliniques, du contexte de survenue des symptômes, des antécédents, et des FDR, il est possible de classer les patients suspects d'EP en probabilité clinique correspondant à un risque croissant de la maladie. Les scores de Wells et celui du groupe de Genève sont les deux scores de probabilité clinique les mieux évalués. [69,70]

Wells a regroupé des données issues du contexte et de la symptomatologie clinique afin d'établir un score de risque de TVP. [71] (Tableau 4)

Tableau IV : Score de Wells de probabilité de TVP. [68]

Cancer en évolution	+ 1
Paralysie, immobilisation plâtrée récente au niveau des membres inférieurs	+ 1
Alitement récent de plus de 3 jours et/ou chirurgie dans les 4 semaines	+ 1
Douleur localisée sur trajet veineux	+ 1
Augmentation du volume du mollet de plus de 3 cm par rapport au côté asymptomatique	+ 1
Gonflement de la cuisse ou du mollet	+ 1
Cedème localisé au niveau de la jambe symptomatique	+ 1
Dilatation des veines superficielles non variqueuses au niveau de la jambe symptomatique	+ 1
Alternative diagnostique possible	- 2

Une forte probabilité est définie par un score ≥ 3 (probabilité d'environ 70 %) ; une probabilité intermédiaire par un score de 1 ou 2 (de l'ordre de 25 %) ; et une probabilité faible par un score < 0 (probabilité inférieure à 10 %).

Comme c'est décrit préalablement, L'infection COVID-19 s'accompagne d'un sur-risque thrombotique veineux, Ainsi de nombreuses équipes ont rapporté une incidence importante d'épisodes thromboemboliques veineux chez des patient atteints de COVID-19 hospitalisés, Il s'agissait essentiellement d'épisodes d'EP, plus rarement des TVP des membres inférieurs [5]. Sur ce, il est recommandé que tout patient COVID-19 avéré ou suspect présentant des signes cliniques évoquant une complication thrombotique veineuse doit être hospitalisé pour bilan diagnostique. [72]

3.1.2. Thromboses artérielles

Une thrombose artérielle se forme dans une artère suite à une lésion de la paroi interne de l'artère. Le thrombus dans l'artère peut arrêter la circulation du sang ou se détacher et se loger dans une autre artère. Un blocage au niveau des artères du cœur (infarctus du myocarde) ou du cerveau (AVC) sont les conséquences possibles d'une thrombose artérielle. Plusieurs artères peuvent être concernées, les principales localisations sont les artères coronaires (angine de poitrine ou un infarctus du myocarde), les artères cérébrales (AVC), et les artères des membres inférieurs (artériopathie oblitérante des membres inférieurs).(Voir tableau ci-dessous)

Tableau V : Symptômes et complications d'une thrombose artérielle selon la localisation de l'artère touchée par le caillot.

	Artères cérébrales	Artères coronaires	Artères des membres inférieurs
Symptômes	Paralysies transitoires Troubles de la vision Troubles de langage Vertiges Troubles de vigilance	Douleur et sensation d'oppression dans la poitrine, dyspnée	Douleur à la marche Claudication
Complications en cas d'obstruction complète de l'artère	AVC	Infarctus du myocarde (IDM)	Ischémie aigüe des membres inférieurs avec risque d'amputation


Des accidents vasculaires cérébraux étaient décrits chez certains patients sévèrement infectés par le sars-CoV-2 [73,74]. L'AVC demeure une urgence diagnostique et thérapeutique pendant la crise du COVID-19.

3.2. Biologie :

Les analyses de laboratoires standards dont la numération formule sanguine (NFS) et les analyses biochimiques chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 peuvent se faire selon les besoins cliniques puisqu'une infection par le SRAS-CoV-2 ne modifie généralement pas l'approche clinique par rapport à ce type d'analyse bien que certains de ces paramètres peuvent être modifiés dans ce contexte. Certaines anomalies de laboratoire observées chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 sont toutefois considérées comme

des facteurs prédictifs importants d'une évolution clinique défavorable. Plusieurs paramètres de laboratoire semblent perturbés chez les patients atteints de la COVID-19 qui nécessitent une hospitalisation. Certaines anomalies sont même associées à une évolution clinique défavorable de la maladie, une admission aux SI ou encore à un taux de mortalité accru. Bien que selon l'état actuel des connaissances, la plupart des résultats de laboratoire ne permettent pas de dicter la gestion et la prise en charge clinique des personnes infectées, certaines analyses peuvent tout de même être utiles afin de stratifier le risque pour le pronostic et pourraient permettre d'orienter et d'adapter les soins en fonction des risques de complications. [24]

Les analyses de laboratoires lors d'une visite à l'urgence, à l'admission et de routine sont demandés en fonction de l'orientation clinique (voir tableau 6), et sont présentés principalement par : NFS plaquettes Ratio PNN/lymphocytes, Ionogramme sanguin, magnésémie (Suivi kaliémie et magnésémie surtout si traitement allongeant QT mis en place), Fibrinogène, CRP, ferritine, bilan hépatique, LDH, glycémie, TP-TCA, Troponine, D Dimères, Hémocultures, Gaz du sang si nécessité d'O₂.

 **NFS** : permet une évaluation quantitative des différentes cellules sanguines. Ce type d'analyse fournit également des informations importantes sur l'état de santé global du patient ainsi que sur l'état du système immunitaire.


Plusieurs paramètres liés à la formule sanguine sont perturbés chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19, dont une lymphopénie et une discrète thrombopénie [5]. Cette lymphopénie affecte toutes les sous-populations lymphocytaires. Il est décrit, chez les patients sévères, une diminution des lymphocytes T (en particulier CD8), des cellules NK

dysfonctionnelles et une augmentation des marqueurs d'épuisement, notamment PD-1 [43]. La majorité des patients atteints de COVID-19 présentent une lymphopénie en rapport direct avec la gravité de l'atteinte [58, 59]. Ainsi, les taux totaux de lymphocytes semblent être plus bas chez les patients atteints sévèrement et chez les patients décédés [58, 75, 76]. L'analyse en cytométrie de flux des patients atteints de COVID-19 révèle une diminution des lymphocytes NK, B et T (CD4+ et CD8+) dans le sang et le LBA [75, 77-78]. Et en particulier, une diminution des NK et des cellules T chez les patients les plus sévères [79, 80-81]. La lymphopénie semble transitoire et dure deux à trois semaines [81,82]. Les mécanismes de cette lymphopénie, étant mal connus, pourraient impliquer : un déficit de production par sidération médullaire, un regroupement des lymphocytes au sein des organes atteints ou des organes lymphoïdes et/ou leur destruction par apoptose, action directe du virus par effet cytotoxique ou par hémophagocytose intramédullaire ou périphérique.

Il est possible que les formes sévères de COVID-19 seraient liées à une réponse altérée des interférons (IFN) de type I (caractérisée par l'absence d'IFN- β et une faible production et activité d'IFN- α), et liées à une charge virale persistante, ainsi qu'une réponse inflammatoire intense. De plus, il a également été décrit une myélopoïèse, se traduisant dans le sang par une majorité de PNN immatures et dysfonctionnels, ainsi qu'une diminution des monocytes non classiques circulants associée à des taux élevés de calprotectine [43,44].

Les patients atteints de formes sévères du COVID-19 présentent un taux de PNN dans le sang et dans le LBA majorés par rapport aux atteintes modérées [36,79, 80] et le ratio neutrophiles-lymphocytes semble être un indice prédicteur de la mortalité [75,83]. Bien que leur rôle dans la pathologie soit encore mal connu, ces cellules pourraient intervenir dans la cascade inflammatoire délétère via leurs Neutrophil Extracellular Traps, des filets constitués de molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN), d'histones et de molécules inflammatoires. [84]

Les macrophages et les monocytes ont été impliqués dans les formes graves de SARS-Cov-2 [85,86]. L'infiltration pulmonaire par des macrophages dérivés de monocytes est liée au développement d'une atteinte pulmonaire sévère dans un modèle expérimental [87]. L'analyse du LBA des patients infectés par le SARS-CoV-2 a permis de mettre en œuvre une perte des macrophages alvéolaires « classiques » (cellules résidentes alvéolaires impliquées dans la défense immunitaire et l'homéostasie pulmonaire) et une majoration des taux de macrophages dérivés de monocytes présentant un profil pro-inflammatoire. Ces derniers produisent plusieurs chimiokines, dont CCL2 qui est impliquée dans le recrutement de monocytes circulant vers les organes, créant probablement une boucle de renforcement. [79,88]

 **D-dimères** : sont généralement dosés en cas de suspicion de TVP ou d'EP. Normalement, l'intérêt du dosage des D-dimères permet en cas d'augmentation importante de détecter la présence d'un caillot sanguin ou thrombus [24]. Ce dosage possède une très bonne sensibilité pour la MTEV lorsqu'il est effectué par méthode ELISA. Son intérêt repose sur sa valeur prédictive négative (seuil inférieur à 500ng/ml) en cas de faible probabilité clinique, permettant d'exclure une TVP.

Selon les données scientifiques tirées de douze études observationnelles retenues, dont dix ont été menées en Chine, une en Italie, et une aux États-Unis, des concentrations sériques de D-dimères cinq à dix fois plus élevées ont été rapportées chez les patients sévèrement atteints de COVID-19 ainsi que ceux admis aux USA, par rapport aux concentrations retrouvées chez des patients atteints de formes moins sévères. De fortes concentrations de D-dimères ont également été associées à un taux de mortalité plus élevé. [24]

Selon une étude menée aux États-Unis sur 217 patients, une augmentation importante des concentrations de D-Dimères ($> 1,65 \mu\text{g} / \text{Ml}$) au cours des premières 48 heures suivant l'admission des patients à l'hôpital a été associée à une probabilité accrue de mortalité (RC = 1.21, IC 95% 1,06 – 1,38 ; $p = 0,05$) [89]. Zhang et col. Rapportent qu'une concentration de D-dimères supérieure à $2,0 \mu\text{g/ml}$ permettrait de prédire la mortalité intrahospitalière avec une sensibilité de 92,3 % et une spécificité de 83,3 % [90]. À partir de leur étude, Tang et coll. Ont observé un taux de mortalité à 28 jours de plus de 50 % lorsque la concentration de D-dimères était égale ou supérieure à $3,0 \mu\text{g/ml}$. [91]


Selon les résultats d'une revue systématique avec méta-analyse menée en Chine et regroupant plus de 400 patients hospitalisés pour la COVID-19, une augmentation des D-dimères a été mise en évidence dans près de 37% des cas [92]. Selon une autre revue systématique avec méta-analyse incluant 11 études observationnelles (y compris une retenue par l'INESSS) et regroupant 2 437 patients, cette augmentation aurait également été observée de manière plus fréquente chez ceux ayant développé une forme sévère de la maladie (DMS9 = 1,073, $p = 1 \text{ mg/L}$, le risque de développer des complications graves des suites de la maladie était deux fois plus élevé (RR 2,04, IC à 95% 1,34 – 3,11, I² = 81%) [24]

Des taux de D-dimères élevés (et de fibrinogène) ont une valeur prédictive positive élevée pour le développement de thrombose. Ils ont été associés à une plus grande mortalité. [7]

Selon les experts consultés, le dosage des niveaux de D-dimères lors de l'inscription à l'urgence ou encore lors de l'admission du patient en SI dans un contexte de COVID-19 serait davantage à visée pronostique. Le dosage des D-Dimère pourrait se faire à l'urgence par exemple en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, mais une valeur élevée ne représenterait pas nécessairement une indication pour rechercher une MTEV. Puisque l'obtention d'une valeur de D-Dimère en dessous des seuils de référence indique généralement qu'il y a moins de probabilité qu'une condition aiguë (TVP ou EP) soit présente, cela permettrait, chez les patients chez qui on soupçonne une maladie thromboembolique, de possiblement exclure une thromboembolie et de repousser le recours à certaines techniques d'imagerie médicale nécessitant des équipements de protection individuelle normalement utilisés pour rechercher une EP.


Selon l'expérience des cliniciens consultés, les taux de D-dimères retrouvés chez les patients atteints de la COVID-19 aux SI seraient généralement au-dessus des valeurs seuils et beaucoup plus élevés que ceux retrouvés chez un patient ambulatoire pour qui les résultats sont préoccupants. Pour certains patients admis aux SI, en plus d'avoir une valeur pronostique (sans toutefois être un biomarqueur), une valeur élevée de D-Dimère pourrait également être utile aux prises de décision concernant la thromboprophylaxie. Puisque l'augmentation de la concentration des D-Dimères est associée aux formes cliniques les plus sévères et à un risque thrombotique majoré, la surveillance de ce paramètre pourrait permettre d'apporter

une aide pour orienter le traitement des patients. Aux SI, le dépistage précoce de ce type d'anomalie pourrait donc, selon les membres consultés, permettre d'orienter et d'adapter les soins en fonction des risques de complication thromboembolique et de contribuer à une prise en charge thérapeutique adaptée. [24]

 **Les tests de coagulation ou d'hémostase** permettent de mesurer la capacité du sang à coaguler, ainsi que le temps nécessaire à la coagulation. Ces tests peuvent aider à évaluer un risque de saignement excessif ou de formation de caillots. De manière plus générale, les analyses biologiques de l'hémostase comprennent l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies. Pour vérifier que le sang coagule correctement ou pour dépister une anomalie de la coagulation sanguine, il existe différents examens sanguins, dont la mesure du TP, la vitesse de coagulation (ou temps de Quick), TCA, la numération des plaquettes et le dosage de diverses protéines impliquées dans le processus de coagulation notamment le fibrinogène, les D-Dimères et le facteur V. Le ratio normalisé international (RNI) ou le temps de prothrombine normalisé fait également partie des marqueurs qui permettent de surveiller certains facteurs sanguins impliqués dans la coagulation. C'est un taux calculé qui permet de pallier les grandes variabilités du temps de prothrombine (TP) entre les différents laboratoires d'analyse médicale. [24]

D'après des données scientifiques tirées de 17 études observationnelles retenues conduites en majorité en Chine, un profil de coagulation anormal est détecté se traduisant par un état d'hypercoagulabilité chez les patients sévèrement infectés ou décédés des suites d'une infection par le SRAS-CoV-2 a été découverte dans plusieurs études. En plus des niveaux de D-Dimères élevés,


ces études suggèrent également un lien possible entre certaines anomalies des paramètres de coagulation, notamment une prolongation du TCA, et une élévation des D-dimères et un pronostic défavorable de la maladie [24]. Les patients décédés des suites de la COVID-19 présenteraient également un prolongement du temps de Quick de plus de 10,0 secondes par rapport aux patients qui ont survécu à la maladie [24]. La thrombocytopénie a également été associée à un risque accru de complication sévère et de mortalité. [93,94]

 **Protéine C-Réactive (CRP)** : C'est une protéine de phase aiguë synthétisée essentiellement par le foie et rapidement libérée dans le sang après le début d'une réponse inflammatoire (infection bactérienne ou fongique sévère, arthrite, maladie auto-immune, maladie inflammatoire du colon, etc.). Plusieurs médiateurs inflammatoires dont l'IL-6, l'IL1 β le TFG- β ou encore le TNF-alpha peuvent induire l'augmentation des niveaux de cette protéine. Selon la sévérité de la condition, les taux de CRP peuvent facilement augmenter à plusieurs centaines de milligrammes par litre et fluctuer en fonction de l'efficacité des traitements administrés.

Selon l'état des connaissances, basé sur 12 études observationnelles retenues dont 10 ont été menées en Chine, une en Italie et une en Iran : des niveaux élevés de CRP auraient été rapportés dans 73%, 86% et même 92% des patients hospitalisés atteints de la COVID-19. Une élévation accrue serait également associée à une évolution clinique défavorable de la maladie. Selon une étude menée en Chine sur 140 patients, des niveaux de CRP plus élevés ont effectivement été observés chez les patients ayant développé une forme plus sévère de la maladie (47,6 mg/L vs 28,7 mg/L, $p < 0,001$) [95]. Selon une autre étude menée en Chine sur 150 patients, les niveaux de CRP chez les patients décédés des suites de la

COVID-19 (> 125 mg/L) seraient également beaucoup plus élevés que ceux observés chez les survivants de la maladie (< 50 mg/L) [96].

Des niveaux élevés de CRP ont davantage été observés chez des patients qui ont eu besoin d'un apport supplémentaire en oxygène ($n=6$ dont un patient sous ventilation mécanique, moyenne 66 mg/L, écart interquartile (EIQ) 48-98 mg/L) par rapport à ceux sans oxygénothérapie ($n=12$, moyenne 11 mg/L, EIQ 0,1-19 mg/L) [97]. Le niveau de CRP semble également être associé à un taux de mortalité accru. [96,98]

 **Ferritine** : Le dosage de la concentration sérique de ferritine est utilisé principalement pour l'évaluation des états de carence martiale (anémie ferriprive) ou de surcharge martiale (anémie hémolytique, hémochromatose). Cependant, puisque la ferritine est une protéine de phase aiguë, son niveau de production peut s'élever très rapidement au cours d'un processus inflammatoire.

Selon l'état actuel des connaissances, basé sur quelques études observationnelles conduites majoritairement en Chine il a été suggéré que la ferritine pourrait être un marqueur de détérioration clinique puisqu'un niveau élevé a été associé à un risque accru de complication sévère chez des patients COVID-19. O Chen et al. ont analysé les caractéristiques cliniques de 99 patients, dont 63 d'entre eux avaient une ferritine sérique bien au-dessus de la valeur normale avec une valeur médiane se situant autour de 808,7 ng/ml (SD : 490,7) [32]. Dans une étude portant sur 20 patients atteints de la COVID-19, il a été constaté que les personnes atteintes d'une forme sévère ou très sévère présentaient une augmentation du taux de ferritine sérique. En effet, la ferritine sérique dans le groupe COVID-19 très sévère était significativement plus élevée que dans le groupe COVID-19 sévère. [99]

✚ **La procalcitonine (PCT)** peut présenter un intérêt clinique comme marqueur précoce pour appuyer le diagnostic d'une infection bactérienne. La quantité de PCT produite dans le sang est souvent corrélée à la gravité de l'infection et à la mortalité. Plusieurs études ont également démontré que le dosage initial et le suivi de la PCT permettraient de diminuer le recours et la durée de l'antibiothérapie notamment dans un contexte d'infections respiratoires en milieu hospitalier. [100,101]

✚ **L'orage cytokinique** Tout comme le SARS ou le MERS, les formes graves de COVID-19 sont associées à un statut hyperinflammatoire avec des concentrations sériques et alvéolaires élevées de nombreuses cytokines inflammatoires dont l'interleukine ((IL)- 2, l'IL-6, l'IL-10 et le TNF- α ainsi que de chimiokines comme CCL2, CCL3 et CCL10 [58, 96, 102]. Comme dans le SARS, cet « orage cytokinique » explique une dégradation de l'état de certains patients après 7-10 jours malgré une baisse de la charge virale [103]. L'étude de modèles murins et des prélèvements (LBA et sang) de patients sévères suggère un rôle primordial des macrophages pulmonaires et extra-pulmonaires, capables de sécréter de grandes quantités d'IL-6, TNF et CCL2 [79,87]. Selon des études menées en chine, une augmentation des valeurs d'IL-6 dans le sang a été observée dans 50 à 100% des patients hospitalisés et est souvent associée à un syndrome de libération des cytokines, à une évolution clinique défavorable de la maladie et à un taux de mortalité accru. [7]

✚ **Lactate déshydrogénase (LDH)** : C'est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres et est présente dans presque tous les tissus et organes. Une hausse du niveau de cette enzyme dans le sang témoigne d'un dommage tissulaire dans l'organisme sans que l'on puisse toutefois en déterminer la provenance. Une augmentation du taux de LDH a été rapportée dans plus de

70% des cas hospitalisés de patients atteints de la COVID-19 [35, 58, 104]. Un taux élevé peut être plus fréquent chez les patients hospitalisés atteints d'une pneumonie au SRAS-CoV-2 par rapport à des pneumonies d'une autre étiologie.

Troponine : elle fait partie d'un groupe de protéines qui régulent les contractions myocardiques et qui sont libérées dans le sang lorsqu'il y a un dommage. Bien que la troponine ne soit pas un biomarqueur spécifique d'infarctus en tant que tel, une augmentation de la concentration dans le sang peut signaler la présence d'un dommage myocardique sans toutefois en présumer la cause.

Les valeurs de troponine tendent à augmenter chez certains patients admis aux SI, et plus particulièrement chez les sujets ayant des comorbidités cardiovasculaires sous-jacentes ou de FDR cardiovasculaires. Selon les résultats d'une revue systématique avec méta-analyse incluant quatre études menées en Chine et regroupant au total 341 patients, les patients atteints sévèrement de COVID-19 présentaient un niveau significativement plus élevé de troponine comparativement aux patients ayant une forme moins sévère (Différence moyenne standardisée de 25,6 ng/L, IC 95% : 6,76 – 44,53 ng/L). [105]

En effet, des anomalies de la coagulation avec une augmentation des D-dimères, du TCA, du TP et une thrombopénie chez certains patients font preuve du potentiel pro coagulant important du SARS-Cov-2. De plus, une élévation importante des D-dimères et du TP ainsi qu'une fréquence accrue de signes de CIVD est observée chez les patients sévères [74, 106]. Ces sujets présentent un profil pro-thrombotique important, puisque jusque 50% des patients admis aux USI développent des thromboses veineuses et 30% des patients d'une série d'autopsies avaient pour cause de décès une EP [107,108]. La réponse inflammatoire accrue associée aux formes graves de la maladie peut favoriser un état pro-thrombotique. En effet, l'IL-6 peut induire l'expression de Tissue Factor par les cellules mononuclées, entraînant ainsi la formation de thrombine, permettant la transformation de fibrinogène en fibrine [109]. D'ailleurs, une corrélation a été démontrée entre le taux de fibrinogène et IL-6, et donc un lien est suggéré entre la coagulation et la réponse inflammatoire dans cette population. [110]

Tableau VI : Examens biologiques à demander chez un patient COVID-19 en fonction de son état clinique [24]

ANALYSES		VISITE À L'URGENCE	HOSPITALISATION	
			SOINS AIGUS	SOINS INTENSIFS
HEMATOLOGIE	FSC+DIFF <i>Leucocytose, lymphopénie, neutrophilie et thrombocytopénie plus fréquente dans les cas sévères</i>			
	D-Dimères	 Si suspicion clinique d'une embolie pulmonaire	 Valeur pronostique ²	 Valeur pronostique ¹ et peut orienter les soins en fonction des risques de complication thromboembolique ³
	Coagulogramme⁴ <i>Les analyses incluses peuvent varier d'un centre à l'autre</i>			
	Fibrinogène			
	Gaz sanguin			
	Vitesse de sédimentation			
MARQUEURS INFLAMMATOIRES	Protéine C réactive	 Si suspicion clinique d'une surinfection		
	Ferritine			
	Procalcitonine <i>! Selon la disponibilité du test</i>			
	IL-6 et IL-1β			
BIOCHIMIE	Bilan biochimique			
	LDH			
	Troponine			 Si suspicion clinique d'une atteinte cardiaque
	BNP ou NT-pro-BNT			
MICROBIOLOGIE	Influenza et autres virus respiratoires <i>! En fonction du tableau clinique, de l'activité grippale dans la région et la disponibilité des réactifs et du matériel médical</i>			

² Une valeur élevée ne représente pas nécessairement une indication pour rechercher une maladie thrombo-embolique.

³ Un résultat en dessous des valeurs seuils est rassurant pour éliminer la recherche de maladie thromboembolique.

⁴ Comprend notamment le temps de prothrombine et le temps de céphaline activée

Légende :



Indiqué dans un contexte de COVID-19 car ce paramètre peut être modifié chez certains patients.

- A demander selon la pratique courante, PRN et selon le jugement clinique.



Pourrait être indiqué dans un contexte de COVID-19 car ce paramètre peut être modifié chez certains patients, mais NE MODIFIE PAS NÉCESSAIREMENT la prise en charge et les soins apportés.

- A demander selon le jugement clinique pour les indications habituelles de ce paramètre en dehors de la COVID-19



Généralement non indiqué dans un contexte de COVID-19 car selon l'état actuel des connaissances ce paramètre n'est pas ou très peu modifié et n'amène aucune utilité clinique.

- A demander selon le jugement clinique pour les indications habituelles de ce paramètre en dehors de COVID-19



Ne pas utiliser pour la COVID-19 en dehors d'un protocole de recherche

3.3. Imagerie

Il faut absolument évaluer l'urgence et la nécessité de demander ou pratiquer un examen, ou la possibilité qu'il soit remplacé par d'autres examens n'exposant pas le praticien autant au risque de contamination. D'ailleurs, certains examens sont inutiles, car ils n'entraîneront pas de modification radicale

ou urgente de la conduite thérapeutique, tel qu'une suspicion de TVP chez un patient ayant une autre indication de thromboprophylaxie, une EP confirmée par angioscanner, un contrôle de TVP sans nouveau signe clinique ou un bilan d'insuffisance veineuse en présence d'un trouble trophique veineux.

D'autres examens sont urgents et incontournables, tel le scanner qui expose moins l'opérateur au risque de contamination et remplaçant l'échographie-doppler (ED). Cependant, l'ED veineux doit être réalisé sans délai en cas de suspicion de TVP chez un patient n'ayant pas d'autre indication d'anticoagulation, de suspicion d'EP chez la femme enceinte ou de thrombopénie induite par l'héparine suspectée ou confirmée. Ainsi, un angioscanner doit être réalisé Chez toute femme enceinte atteinte de COVID-19 et chez laquelle une EP est suspectée. (Figure 14)

En effet, un arbre décisionnel a été proposé comme moyen diagnostique permettant ainsi une détection rapide des TVP précocement sans pour autant une évolution tragique vers EP. (Figure 15)

La prise en charge en réanimation des patients sévèrement atteints de COVID-19 doit être conduite avec des mesures strictes d'isolement. D'une part, bien que l'état respiratoire critique de certains patients rend très difficile leur déplacement pour réaliser d'un angioscanner thoracique, à la recherche d'une EP, ce diagnostic doit être envisagé devant une aggravation de l'hypoxémie par une altération du rapport PaO_2/FiO_2 , apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire ou d'un cœur pulmonaire aigu. D'autre part, L'échographie des axes veineux, notamment sur les trajets des cathéters, est accessible au lit du malade pour le diagnostic de TVP.

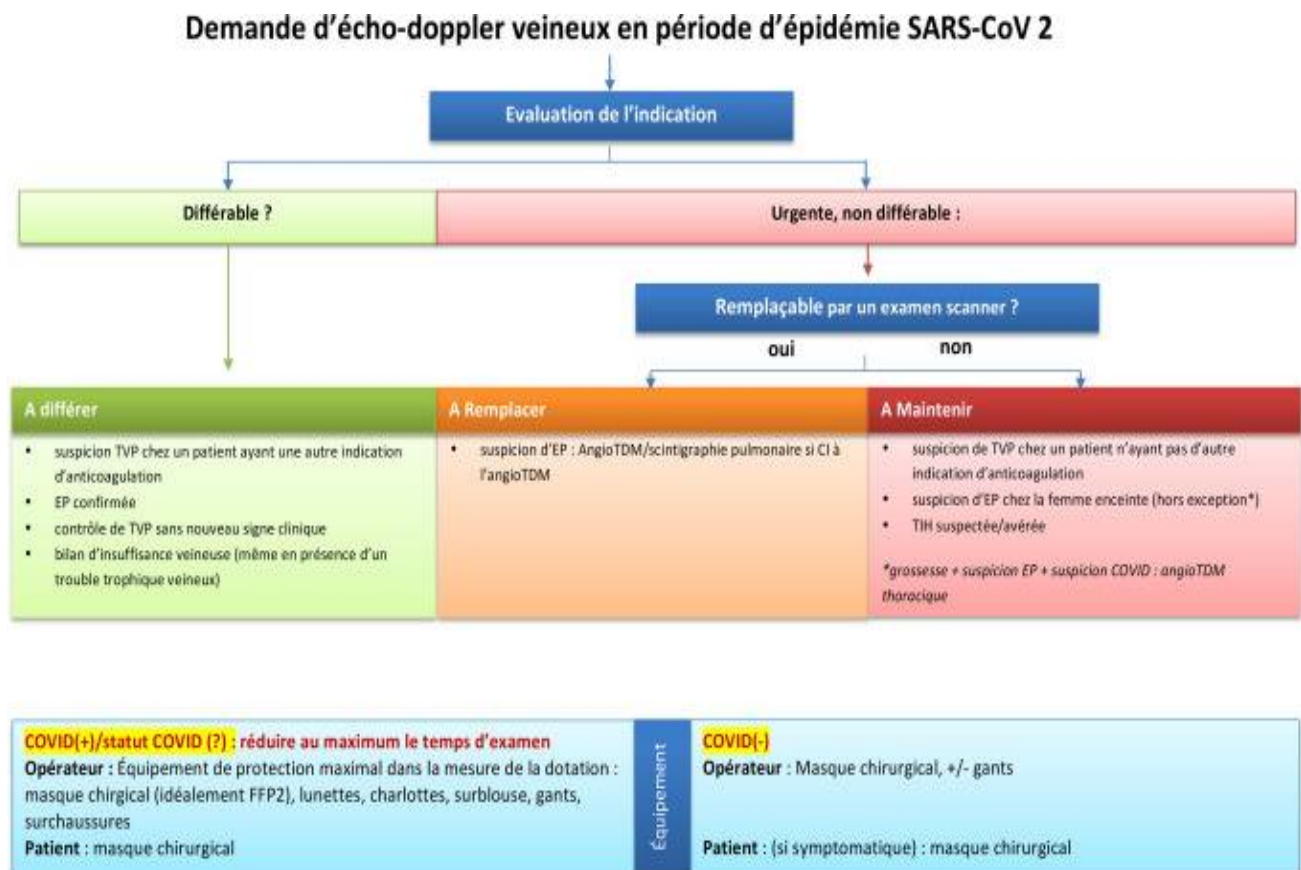


Figure 14: Demande d'écho-Doppler veineux en période d'épidémie SARS-CoV 2 [ref : Stephan D, et al. Maladie veineuse thromboembolique et COVID-19. Presse Med Form. 2020]

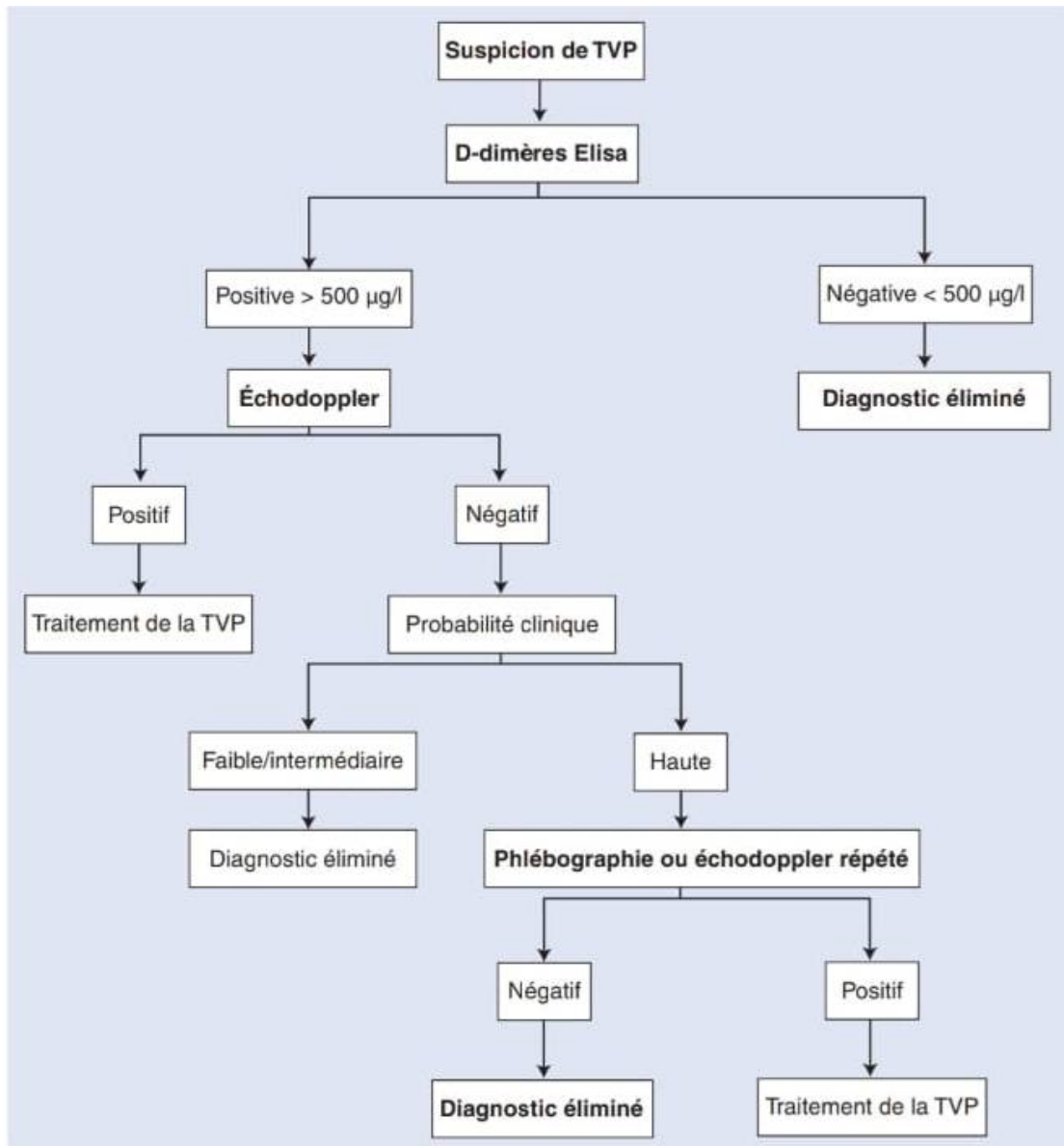


Figure 15: Arbre décisionnel. Stratégie diagnostique de la thrombose veineuse profonde [68]

Les thromboses artérielles semblent plus rares mais doivent être recherchées et non négligées d'autant que la sédation peut être profonde risquant de masquer ces accidents neurologiques. Selon l'orientation clinique et/ou biologique, les examens qui sont réalisés en pratique courante sont essentiellement :

Scanner cérébral : Il représente l'examen clé devant toute suspicion d'un AVC. Il permet de confirmer le diagnostic d'AVCI, de préciser sa localisation, et d'éliminer les autres étiologies, en particulier les hémorragies cérébrales. Il doit être fait en urgence, sans injection de produit de contraste.

En cas d'impossibilité d'accéder en urgence à l'IRM, il convient de réaliser un scanner cérébral. Cet examen ne montre qu'inconstamment des signes d'ischémie récente, mais permet de visualiser une hémorragie intracrânienne.

De façon générale, en présence d'un AVCI, le scanner en urgence peut être normal ou montrer une zone hypodense. Les scanners récents permettent d'identifier des signes précoces d'ischémie ou parfois d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne ou du tronc basilaire sous forme d'une hyperdensité du trajet artériel.

Le scanner cérébral devrait être réalisé en urgence « Time is Brain », il permet d'identifier la nature hémorragique ou ischémique de l'AVC. Il peut-être couplé à la réalisation d'une angio-tomodensitométrie cérébrale qui permet une visualisation des artères des troncs supra-aortiques dans leurs portions extra et intracrâniennes. Un temps veineux devrait être réalisé en cas de suspicion de Thrombose veineuse cérébrale (TVC). [111]

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) peut changer la prise en charge des AVC en identifiant rapidement des infarctus de petite taille y compris dans la fosse postérieure où le scanner est limité et en visualisant les zones de souffrance ischémique et les zones potentiellement récupérables par une reperméation rapide de l'artère.

Quand elle est possible en urgence, elle constitue l'examen de référence. C'est l'examen le plus performant pour montrer précocement des signes d'ischémie récente, et elle visualise l'hémorragie intracrânienne. Il convient de la réaliser de façon privilégiée, incluant les séquences suivantes diffusion, FLAIR, écho de gradient. Ainsi, elle permet de dater les AVCI du « Wake up » ou « à début incertain ». La séquence flair permet d'identifier les infarctus cérébraux anciens et récents, alors que la séquence de diffusion permet de révéler les infarctus récents dès la première heure en identifiant l'œdème cytotoxique qui se développe dans le foyer d'ischémie tissulaire. La séquence T2, ou écho de gradient, permet de détecter les hémorragies.

L'IRM de perfusion permet d'identifier précocement la topographie et l'étendue de l'hypoperfusion. En effet, la zone hypoperfusée est souvent plus large que la zone ischémique observée en diffusion. La différence entre les deux définit une zone à risque d'extension de l'ischémie mais potentiellement récupérable (zone de pénombre ischémique). [111]

L'écho-Doppler cervical recherche un athérome carotidien, des signes de sténose ou d'occlusion carotidienne ou vertébrale extra-crânienne, comme il peut détecter une dissection. L'écho-Doppler transcrânien recherche des lésions obstructives, et apprécie la suppléance, il permet également de visualiser des micro-embolies.

L'exploration cardiovasculaire repose sur, outre l'électrocardiogramme (ECG) en urgence, des examens cardiovasculaires qui doivent être réalisés dès que possible, à savoir une échocardiographie transthoracique (ETT) éventuellement complétée par une échographie transoesophagienne (ETO) à la recherche d'une source d'embolie.

D'ailleurs, L'atteinte myocardique confirmée par ECG couplé à une échocardiographie est associée aux formes sévères de COVID-19. Elle peut être due à des myocardites ou d'authentiques Syndromes coronaires aigus par thromboses coronaires ou ruptures de plaques.

III. Accident vasculaire cérébral ischémique

1. Définitions et classification selon l'évolution

L'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) est l'affection neurologique la plus fréquente. Des progrès considérables ont été obtenus au cours des dernières années dans l'identification de ses causes, la compréhension de ses mécanismes, et l'amélioration de la qualité de prise en charge des patients dans une structure adaptée qui constitue un facteur essentiel du pronostic ultérieur et justifie que l'AVC soit considéré comme une urgence médicale. [112]

Il est défini comme un déficit neurologique d'installation soudaine ou rapide correspondant à une atteinte focale du cerveau par un mécanisme vasculaire. Un AVC est un processus dynamique qui implique à la fois une atteinte du parenchyme cérébral et une lésion vasculaire. Ils sont d'origine ischémique (80 %) ou hémorragique (20 %). Schématiquement, les AVC ischémiques sont le fait de l'occlusion temporaire ou permanente d'une artère à destination encéphalique extra ou intracrânienne, et plus rarement d'une TVC.

Ils sont classifiés en fonction de leur évolution clinique précoce définie dans les premières 24 heures :

▪ **Accident ischémique transitoire (AIT)** : est classiquement défini comme un déficit neurologique focalisé apparaissant de façon soudaine, et régressant sans séquelles en moins de 24 heures, présumé d'origine vasculaire. Son origine ischémique est d'autant plus probable que la durée du déficit est plus brève (< 1 à 2 heures, en moyenne 30minutes). On associe aux AIT l'amaurose ou cécité mono-oculaire transitoire (CMOT).

▪ **Accident déficitaire en évolution** : Le déficit neurologique focalisé s'installe ou s'aggrave sur plusieurs heures et dure plus de 24 h. Ces accidents relèvent d'étiologies multiples et lorsqu'ils sont d'origine vasculaire peuvent être ischémiques ou hémorragiques, voire les deux. Leur prise en charge diagnostique est urgente pour différencier aussi une origine non vasculaire (abcès, tumeur, encéphalite).

▪ **Accident déficitaire constitué** : Le déficit neurologique atteint rapidement son maximum et dure plus de 24 heures. Le qualificatif “constitué” se réfère à la stabilité du déficit et non pas à sa sévérité ou à son évolution secondaire. On différencie les AVC totalement régressifs en moins de huit jours, les AVC avec séquelles mineures, et les AVC avec séquelles lourdes à la troisième semaine. Ces AVC, longtemps considérés comme une fatalité pour laquelle il n'existait aucun traitement en dehors de la préservation des fonctions vitales, doivent aussi être considérés comme une urgence diagnostique et thérapeutique.

2. Profil épidémiologique

Chaque année, environ 150 000 nouveaux AVC surviennent en France, dont environ un quart touche des patients ayant un antécédent d'AVC. L'AVC est la première cause de handicap acquis, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité dans les pays industrialisés (après l'IDM et les cancers). Il s'agit d'abord d'une affection du sujet âgé : 75 % des patients ont plus de 65 ans. Dans la quasi-totalité des cas, l'AVC ischémique est de mécanisme athérombotique, avec occlusion d'un vaisseau et souffrance du territoire cérébral d'aval. Beaucoup plus rarement, le mécanisme est hémodynamique (chute de la perfusion cérébrale sans occlusion vasculaire), à l'occasion d'une chute brutale de la pression artérielle régionale (sténose très serrée d'une artère en amont) ou systémique (arrêt cardiaque). [112]

3. Etiologies et facteurs de risque

3.1. Etiologies :

Elles sont multiples et de fréquence très variée. Dans presque 30 % des cas, malgré un bilan approfondi, l'AVC reste d'origine inexpliquée. Plusieurs causes peuvent aussi être présentes chez un même patient.

- **Athérosclérose** : responsable de 30 % des AVC ischémiques environ. Il s'agit d'accidents ischémiques transitoires (AIT) thromboemboliques le plus souvent (fragmentation d'un thrombus sur plaque et occlusion d'une artère distale, parfois occlusion au contact de la plaque), rarement hémodynamiques (sténose serrée). Elle prédomine à l'origine des carotides internes, au siphon carotidien, à l'origine des artères vertébrales et sylviennes, au tronc basilaire. Le diagnostic est fait par identification d'une sténose de plus de 50 % de l'artère d'amont.

- **Cardiopathies emboligènes** : sont à l'origine de près de 20 % des AVCI. Dans la moitié des cas, par fibrillation auriculaire (FA). La FA est à risque embolique d'autant plus élevé qu'un patient est âgé, hypertendu, et/ou qu'il existe un antécédent d'accident ischémique (AVCI ou ischémie aiguë d'un membre), d'insuffisance cardiaque, et une dilatation de l'oreillette gauche ou un aspect de contraste spontané à l'échocardiographie. Les cardiopathies emboligènes sont nombreuses, cependant il faut distinguer celles avec un risque élevé (supérieur à 5 % par an), à risque modéré ou mal déterminé.

- **Infarctus dits lacunaires** : sont en cause d'environ 20 % des AVCI. Il s'agit de petits infarctus profonds, par occlusion d'une artériole profonde, localisés dans les noyaux gris centraux, la capsule interne, le pied de la protubérance. Ils sont suspectés chez les sujets connus hypertendus et présentant un tableau clinique évocateur. Ils sont souvent secondaires à une artériopathie

locale, la lipohyalinose, dont le principal facteur de développement est l'hypertension artérielle. Une ischémie d'origine thromboembolique est néanmoins possible, et donc il faut démarrer une recherche étiologique complète (cardiopathies emboligènes, athérosclérose.. .) avant de retenir le diagnostic d'un infarctus lacunaire.

- **Dissection des artères cervico-encéphaliques** : fréquente surtout chez le sujet jeune et à l'origine d'environ 20 % des AVCI du sujet jeune. Elle correspond au développement d'un hématome dans la paroi de l'artère, responsable d'une sténose (avec risque d'embolie distal) voire d'une occlusion de l'artère disséquée. Un facteur traumatique au cou (choc, hyper extension.. .) est moins fréquemment rapporté en cause (dans moins de la moitié des cas). Parfois, la dissection se développe sur une anomalie artérielle préexistante (dysplasie fibromusculaire surtout, maladie du tissu élastique plus rarement).

- **Autres causes rares** : artériopathies inflammatoires, infectieuses ou post-radiothérapeutiques, causes hématologiques, cancers solides, complications de médicaments vasospastiques ou de drogues, maladies métaboliques, etc.

3.2. Facteurs de risque :

Ils recouvrent largement les FDR des cardiopathies ischémiques mais l'ordre d'importance est différent:

- **Hypertension artérielle** : principal FDR des AVCI ou hémorragiques à un RR à moins de 4 environ. Plus de la moitié des AVC surviennent sur hypertension artérielle chronique ;
- **Tabac** : RR = 2, c'est un important FDR d'athérosclérose carotidienne.

- **Hypercholestérolémie** : ce FDR majeur de l'IDM apparaît comme facteur accessoire exposant aux AVCI (RR=1,5). L'hypocholestérolémie semble à l'inverse augmenter le risque d'HIP.
- **Obésité, et absence d'activité physique** : leur rôle est moins bien démontré que pour les cardiopathies ischémiques.
- **Diabète** : il présente un risque relatif de 1,5.
- **Alcoolisme chronique** : augmentation progressive du risque au-delà de trois verres standard par jour.
- **Migraine** : risque important chez la femme jeune, surtout en cas de tabagisme et de contraception orale associés.
- **Contraception orale** : faible élévation du RR, et diminué encore par l'utilisation des pilules micro dosées. Risque essentiellement lié à l'effet synergique avec le tabac

4. Facteurs pronostiques des AVC ischémiques

4.1. Indicateurs cliniques de mauvais pronostic vital

Les principaux indicateurs cliniques sont dominés par l'âge, les troubles de la vigilance initiaux, le déficit moteur surtout s'il affecte le membre inférieur, ce qui est en faveur d'une lésion des structures profondes ou de la totalité du territoire de l'artère cérébrale moyenne.

Un signe de Babinski bilatéral, traduisant la bilatéralité des lésions par atteinte infratentorielle ou par infarctus hémisphérique compressif, et une anisocorie (signe tardif de l'engagement temporal) sont des indicateurs de mauvais pronostic. Les antécédents d'AVC entraînent une sommation des destructions cérébrales.

4.2. Indicateurs pronostiques selon la topographie de l'infarctus

Les infarctus complets du territoire de l'artère cérébrale moyenne sont les plus graves (mortalité d'environ 65 %). On identifie quatre critères de mauvaise évolution : la déviation tonique de la tête et des yeux, la survenue rapide de troubles de la vigilance, le déficit moteur complet touchant le membre inférieur et l'hémianopsie latérale homonyme traduisant l'extension antéropostérieure. L'occlusion extensive du tronc basilaire a un pronostic redoutable.

Les infarctus vertébro-basilaires sont de meilleur pronostic que les infarctus hémisphériques. Ils sont susceptibles d'entraîner des troubles de la déglutition qui doivent être dépistés et imposer la mise en place d'une sonde nasogastrique. L'exemple type est le syndrome de Wallenberg dont le pronostic vital est bon si l'on excepte le risque pulmonaire par accident d'inhalation.

Les infarctus profonds de faible volume, les infarctus lacunaires ont un bon pronostic immédiat et une mortalité inférieure à 5%, mais un risque important de récurrence et de décès d'origine cardiaque.

5. Physiopathologie :

Après interruption de l'apport sanguin, suite à l'occlusion ou l'hypoperfusion d'un vaisseau cérébral, survient, en l'espace de quelques minutes, la mort neuronale au centre de l'aire infarctée. A la périphérie de l'aire infarctée, appelée pénombre ischémique, le tissu cérébral est fonctionnellement altéré mais encore viable, l'apport sanguin se faisant par des vaisseaux collatéraux. Cette zone de pénombre peut se transformer en tissu infarcté suite à des lésions neuronales secondaires générées par une cascade biochimique délétère conduisant à des effets excitotoxiques et cytotoxiques.

D'ailleurs, l'inflammation est de plus en plus reconnue comme un facteur contributeur majeur dans la physiopathologie des affections neuro-vasculaires, et plus particulièrement des AVC, ainsi qu'il est impliqué dans les événements vasculaires aigus déclenchés par les occlusions artério-veineuses [113,114]. Par ailleurs, il a été démontré que les facteurs inflammatoires sanguins (interleukine et la CRP) sont responsables des événements moléculaires précoces déclenchés par des anomalies de la coagulation [115-116]. Ceci explique que l'importance de la réponse inflammatoire, au cours de COVID-19, est responsable des états d'hypercoagulabilité, constatés à un stade précoce de la maladie, qui pourraient être l'un des principales causes d'apparition des AVCI. De plus, il a été prouvé que l'inflammation altère la stabilité de la plaque d'athérosclérose, qui constitue un des mécanismes physiopathologiques majeurs des AVCI. [117]

Comme il faut noter que la COVID-19 apparaît ainsi comme un facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral [118].

IV. AVCI ET COVID-19

En début d'épidémie, une diminution des hospitalisations pour AVC aigu et autres pathologies urgentes a été objectivée [119,120], probablement en rapport avec la réduction des consultations ambulatoires et la réaffectation des unités dédiées à la prise en charge des patients COVID-19. [120]

D'ailleurs, une partie importante des patients victimes d'un AVCI appartiennent à la population à risque pour la COVID-19, il est donc primordial de maintenir un accès aux soins dédiés à ces patients. De plus, il existe plusieurs liens potentiels entre COVID-19 et AVC: coagulopathie, atteintes cardiaques et neurotropisme du virus [120,121]. Dans deux séries rétrospectives chinoises, environ 6% des patients COVID-19 ont développés un AVC, une TVC ou une hémorragie cérébrale, à un délai médian de 10 jours après apparition des premiers symptômes. Ces patients étaient plus âgés, avaient davantage plus de comorbidités cardiovasculaires et une pneumonie plus sévère [122,123]. Ils présentaient également un syndrome inflammatoire et pro-thrombotique plus importants avec une élévation des PNN, de la CRP et des D-Dimères significativement plus importante. Cependant, une proportion importante des AVC se présentent chez les jeunes et sont souvent plus graves par rapport aux AVC survenant chez les personnes non infectées par le sars-CoV-2 [124].

Dans une étude menée à New York durant la période du 15 mars au 19 avril 2020, sur 3556 patients hospitalisés pour pneumonie type COVID-19, 32 patients (0,9%) ont présenté un AVCI. Les auteurs ont comparé ces 32 patients admis pour AVC et COVID-19 à ceux admis uniquement pour AVC (46 patients), et ils ont constaté que les patients infectés par le sars-CoV-2 étaient plus jeunes (63 ans vs 70 ans), présentaient des AVC plus étendus évalués par le

score National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (19 vs 8), un taux des d-dimères plus élevé (10000 vs 525), étaient principalement traités par les anticoagulants (75% contre 23,9%), et avaient un taux de mortalité plus importante (63.6% vs 9.3%). [124]

Toutes les grandes séries mentionnent la survenue d'AVC [122,123, 125], à une fréquence allant de 6 % [122] à 1,7 % [125]. Si on se limite à la population faisant des complications neurologiques de la COVID-19, les AVC en représentaient de 28,4 % des cas dans une série française [126] à 62 % dans une série anglaise récente [127,128]. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'AVCI.

Leur physiopathogénie pourrait relever d'une perturbation des phénomènes de coagulation, liés d'une part au syndrome inflammatoire, et d'autre part à un état d'hypercoagulabilité par action directe du SARS-CoV-2 sur les cellules endothéliales via son récepteur endothélial ACE2 qui serait responsable d'une activation secondaire de la coagulation. Cette hypercoagulabilité rendrait compte du fait que de nombreux infarctus cérébraux sont survenus en l'absence d'état pathologique préexistant et étaient d'une particulière gravité [124,126].

En effet, Cet état d'hypercoagulation observé chez certains patients infectés par le SRAS-Cov-2 est probablement multifactoriel et impliquerait les acteurs du système immunitaire (dont le complément) et de l'hémostase. Certaines hypothèses ont été proposées dans la littérature, et qui suggèrent que, d'une part, La thrombophilie est associée au syndrome inflammatoire aigu. Dans les cas de pneumonie sévère induite par le SRAS-CoV-2, une activation excessive et prolongée de la réponse immunitaire marquée par un relargage important des cytokines pro-inflammatoires et le recrutement massif des cellules du système immunitaire créerait un environnement inflammatoire propice à une

détérioration du tissu alvéolaire [129]. Le sepsis représenté par cette réponse inflammatoire généralisée déclenche alors une cascade d'activation des facteurs de la coagulation dans le lit pulmonaire pouvant secondairement perturber l'hémostase de façon systémique.

D'autre part, des études suggèrent que la thrombophilie est associée à l'interaction directe du SRAS-CoV-2 avec les cellules de l'hôte. Le SRAS-Cov-2 infecte les cellules de l'hôte en utilisant comme récepteur l'ACE2. Il est donc possible que le SRAS-CoV-2 interagisse directement avec les cellules endothéliales menant à une activation excessive et prolongée de la cascade de la coagulation et des plaquettes, ainsi qu'à l'activation des cellules immunitaires incluant les leucocytes, mais surtout les PNN et les monocytes. Il est aussi envisagé que le virus interagisse directement avec les plaquettes, par des récepteurs PRR (pathogen recognition receptors) [130,131, 132]. Cette interaction induirait l'activation des plaquettes et le relargage d'une grande variété de molécules ayant une activité pro-coagulante ou pro-fibrinolytique et possiblement antivirale.

Bien que ces hypothèses ne soient pas encore validées, des observations cliniques rapportées dans la littérature indiquent un état d'hypercoagulabilité. [7]

Dans une étude, Beyrouti et al ont décrit six cas d'AVCI secondaire à une infection sévère par le sars-CoV-2 dont 50 % avaient des AVCI multiples et 2 avaient en plus une TVP [133]. Tous les patients avaient un taux des ddimères $\geq 1000 \mu\text{g/l}$, 83.33% des patients avaient des anticorps anticoagulants circulants positifs avec une occlusion des gros troncs à l'imagerie cérébrale chez tous les patients.

De plus en plus le syndrome inflammatoire constitue un facteur majeur dans la physiopathologie des complications neuro-vasculaires (CNV), au cours de COVID-19, y compris les AVC. D'ailleurs, Li et al ont constaté, dans leur étude, que le taux de CRP était significativement plus augmenté chez les patients infectés par SARS-CoV-2 avec des complications CNV par rapport aux patients COVID-19 sans CNV (51,1 vs 12,1 mg/l ; $p < 0.01$) [122]. Ils ont démontré aussi que le taux des d-dimères était significativement plus élevé chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 avec CNV, par rapport aux patients COVID-19 sans CNV (6.9 vs 0.5 mg/l ; $p < 0.001$) [122]. Ainsi, dans leur étude, Tang et al ont montré qu'un taux très augmenté des d-dimères constitue un facteur prédictif de mortalité [74].

Dans une autre étude, Mao et al ont découvert que les patients, porteurs d'une forme sévère de COVID-19, avaient présenté plus de CNV (principalement des AVC) par rapport aux patients porteurs d'une forme non grave (5.7% vs 0.8%) [123]. Les auteurs ont constaté que ces patients avaient des taux de cytokines plasmatiques (IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 et TNF alpha) supérieurs à ceux des patients avec infections non sévères [58,123].

Une autre hypothèse physiopathologique suggère que l'infection par SARS-CoV-2 entraîne une hypoxie tissulaire responsable d'AVC [134].

Parmi les autres mécanismes physiopathologiques récemment avancés est la notion de vascularite cérébrale. En effet, il a été démontré dans des publications récentes que les anticorps antiphospholipides étaient positifs chez les patients infectés gravement par le SARS-CoV-2 avec ou sans prédisposition génétique et présentant de multiples AVC [133-135]. Ainsi, la maladie COVID-19 peut déclencher un SAPL transitoire ou permanent qui devrait être évalué 12 semaines après l'épisode infectieux aiguë selon les recommandations internationales. [136]

Dans une étude récemment publiée en Chine, comportant 221 patients avec infection par le sars-CoV-2, 13 d'entre eux (5.9%) ont présenté des AVC, dont 11 patients (84.6%) ont présenté un AVCI, un patient (7.7%) a présenté une TVC et un autre a présenté un AVC hémorragique (7.7%) [2]. Tous les patients avaient un syndrome inflammatoire biologique avec un état d'hypercoagulabilité. Le délai moyen entre l'infection par sars-CoV-2 et l'apparition des AVC était d'environ 12 jours [122,123]. Mais dans certains cas l'AVC peut inaugurer la maladie COVID-19 [122], ce qui est plus probablement en rapport avec les phénomènes d'hypercoagulabilité apparaissant à un stade précoce de la maladie et qui sont liés à l'importance du syndrome inflammatoire ou liés au potentiel pro-thrombotique du virus. [111]

Par ailleurs, des résultats d'autopsies, effectuées sur 18 patients, dont seuls trois avaient des anomalies neurologiques à l'examen clinique, ont objectivés essentiellement des lésions en faveur d'une ischémie diffuse du parenchyme cérébrale et du cervelet sans thrombus ni de vascularite [137]. On comprend que l'hypoxémie réfractaire associée à un bas débit cardiaque et donc cérébral puisse être à l'origine de telles lésions chez les patients ayant des formes sévères. L'atteinte du système neuro-vasculaire serait donc plus fréquente dans les formes sévères chez des patients ayant plus souvent des anomalies biologiques : thrombopénie, lymphopénie, et élévation de l'urée [123].

Le contexte de survenue d'un AVC dans la COVID-19 prend également en compte des facteurs intrinsèques aux patients. Selon le Haut Conseil de la Santé Publique, les patients à risque de formes sévères de COVID-19 et de survenue d'AVC sont en particuliers : les personnes âgées de 65 ans et plus, les patients aux antécédents cardiovasculaires (hypertension artérielle compliquée, antécédents d'AVC ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque), les diabétiques insulino-dépendants non équilibrés ou présentant des complications, et les personnes présentant une obésité. En effet, l'hypertension artérielle et diabète peuvent induire des lésions intra crâniennes spécifiques liées, notamment, à une augmentation des résistances vasculaires intracrâniennes et à une perte de l'autorégulation cérébrale, qui rendent les patients plus vulnérables à l'ischémie en situation critique.

V. Conduite à tenir thérapeutique

Dès le début de l'épidémie de COVID-19, un protocole de triage a été activé aux urgences, afin d'évaluer le statut du patient envers le virus : absence, suspicion, ou confirmation de l'infection par le virus. Un circuit COVID19 est élaboré obligatoirement pour tout patient confirmé infecté par le SARS-CoV-2 dans toutes les structures, afin de protéger les personnels de santé et permettre ainsi un accès continu en toute sécurité à tous les patients infectés et présentant des AVCI. Ainsi, l'OMS recommande que tous les personnels de santé en contact avec des patients suspects ou atteints de la maladie COVID-19 doivent porter les équipements de protection individuelle recommandés.

L'AVCI demeure une urgence diagnostique et thérapeutique pendant la crise du COVID-19. La prise en charge est multidisciplinaire (réanimateur, neurologue, neurochirurgien, radiologue, virologue, kinésithérapeute...), et doit être rapide (au cours des premières heures 3-6 h, voire plus) et adaptée, afin de rétablir le débit sanguin local, de prévenir les conséquences métaboliques, d'éviter les complications locales et générales, et d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel du patient.

Les principaux éléments dans la prise en charge d'un AVCI sont : les examens nécessaires pour confirmer le diagnostic et permettre la prise de décisions thérapeutiques, Le traitement de signes généraux qui influencent le pronostic fonctionnel au long terme et la prévention des ACSOS par leur action sur la stabilité hémodynamique, respiratoire et métabolique, Le traitement spécifique visant certains éléments spécifiques de la pathogenèse de l'AVC (soit la recanalisation d'un vaisseaux occlus, soit la prévention de mécanismes conduisant à la mort neuronale ou neuroprotection), La prévention et le traitement de complications, soit médicales (telles que: inhalation, infection,

ulcères de décubitus, TVP ou EP) ou neurologiques (telles que: transformation hémorragique, œdème avec effet de masse, comitialité), La prévention secondaire précoce pour réduire l'incidence des récives d'AVC, et La rééducation précoce. [138]

1. Prise en charge de l'infection COVID-19 :

1.1. Mesures générales

- Repos
- Hydratation
- Désobstruction nasopharyngée au sérum physiologique.
- Paracétamol à la dose de 60 mg/kg/jour sans dépasser de 3 g/jour.
- Les AINS doivent être proscrits ; risque d'aggravation chez les patients atteints de COVID 19

1.2. Protocole thérapeutique national

En présence d'une personne symptomatique (notamment fièvre et/ou toux, difficulté respiratoire, anosmie, agueusie, troubles digestifs), la prise en charge repose sur : l'isolement, la protection, et la recherche de signes de gravité.

Le protocole thérapeutique de prise en charge est adapté à chaque cas clinique en fonction des manifestations cliniques et des signes de gravité.

Il est important de savoir qu'en cas d'apparition ou d'aggravation des symptômes cliniques, une réévaluation du cas est envisageable pour adapter la thérapeutique en cours. Ce protocole reflète la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de la COVID-19 et sera mis à jour au vu des changements que peuvent connaître la pandémie en fonction de la validation des nouvelles données.

Selon le protocole national de prise en charge des cas de COVID-19 mis à jour le 05 août 2020 [139] :

Traitement de première intention :

Chloroquine 500mg ×2 par jour, pendant 7 jours ou Sulfate d'hydroxychloroquine 200mg ×3 par jour, pendant 7 jours, en association avec l'Azithromycine 500mg à J1, puis 250 mg/jour de J2 à J7.

Traitement de deuxième intention :

Association Lopinavir/ Ritonavir à dose de 400mg ×2 par jour, pendant 7 jours

Une antibiothérapie est indiquée en cas de surinfection bactérienne, mais non systématique à base d'Amoxicilline+acide clavulanique, à dose de 3g par jour, ou Moxifloxacine 400mg par jour en une seule prise, ou Lévofloxacine 500mg par jour en une seule prise.

Indications d'oxygénothérapie

Bien que l'incidence de l'IRA hypoxique soit peu claire (en raison de la méconnaissance du nombre de sujets réellement atteints) il semble apparaître que 14% des malades développeront une forme sévère nécessitant de l'oxygène et 5% une hospitalisation en réanimation avec ventilation mécanique. [140]

Cas sévère de COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie

Il est recommandé d'administrer immédiatement une oxygénothérapie complémentaire à tout patient souffrant d'une insuffisance respiratoire aigüe sévère qui présente des signes de détresse respiratoire, d'hypoxémie ou de choc, et viser à atteindre une SpO₂ cible >94%. [141]

Chez les patients présentant des signes d'urgence (gêne respiratoire ou absence de respiration, détresse respiratoire grave, cyanose centrale, coma, convulsions ou état de choc) il est recommandé de s'assurer de la liberté des voies aériennes, et administrer une oxygénothérapie pendant la réanimation pour atteindre une SpO₂ cible ≥ 94 %, et donc commencer l'oxygénothérapie à 5 l/min et titrer le débit pour atteindre une SpO₂ cible ≥ 93 % pendant la réanimation, ou utiliser un masque avec réservoir (à 10-15 l/min) si le patient présente un état critique. Une fois le patient stabilisé, la SpO₂ cible est >90 % chez les adultes (à l'exception des femmes enceintes) et $\geq 92-95$ % chez les femmes enceintes. [142,143]

Cas grave de COVID-19 ne répondant pas à l'oxygénothérapie classique : SDRA

Lorsqu'un patient souffrant d'une détresse respiratoire sévère ne répond pas à une oxygénothérapie classique, il faut se procéder à une assistance avec de l'oxygène et une assistance respiratoire renforcée.

D'ailleurs il est possible que le patient continue de fournir des efforts intenses pour respirer ou de présenter une hypoxémie lorsqu'une oxygénothérapie classique est administrée par un masque avec réservoir (débit de 10-15 l/min pour administrer la concentration d'oxygène nécessaire, FiO₂ comprise entre 0,60 et 0,95). L'insuffisance respiratoire hypoxémique chez les patients qui présentent un SDRA est souvent imputable à un fort effet shunt intra pulmonaire. Le traitement repose généralement sur une ventilation mécanique. [144]

Il est recommandé d'instaurer une ventilation mécanique à faible volume courant (4-8 ml/kg d'après le poids corporel prévu) et faible pression

d'inspiration (pression plateau < 30 cm h₂O). Il s'agit d'une recommandation forte tirée de directives cliniques pour les patients qui présentent un SDRA, et suggérée pour les patients qui présentent une insuffisance respiratoire due à un état septique et qui ne remplissent pas les critères du SDRA. Le volume courant initial est de 6 ml/kg (poids corporel prévu) et peut atteindre 8 ml/kg en cas d'effets indésirables (par exemple dyssynchronie, pH < 7,15). Une hypercapnie contrôlée est tolérée. Il existe des protocoles pour les respirateurs [145]. Ainsi, une sédation profonde peut être nécessaire pour contrôler la pulsion respiratoire et atteindre le volume courant attendu.

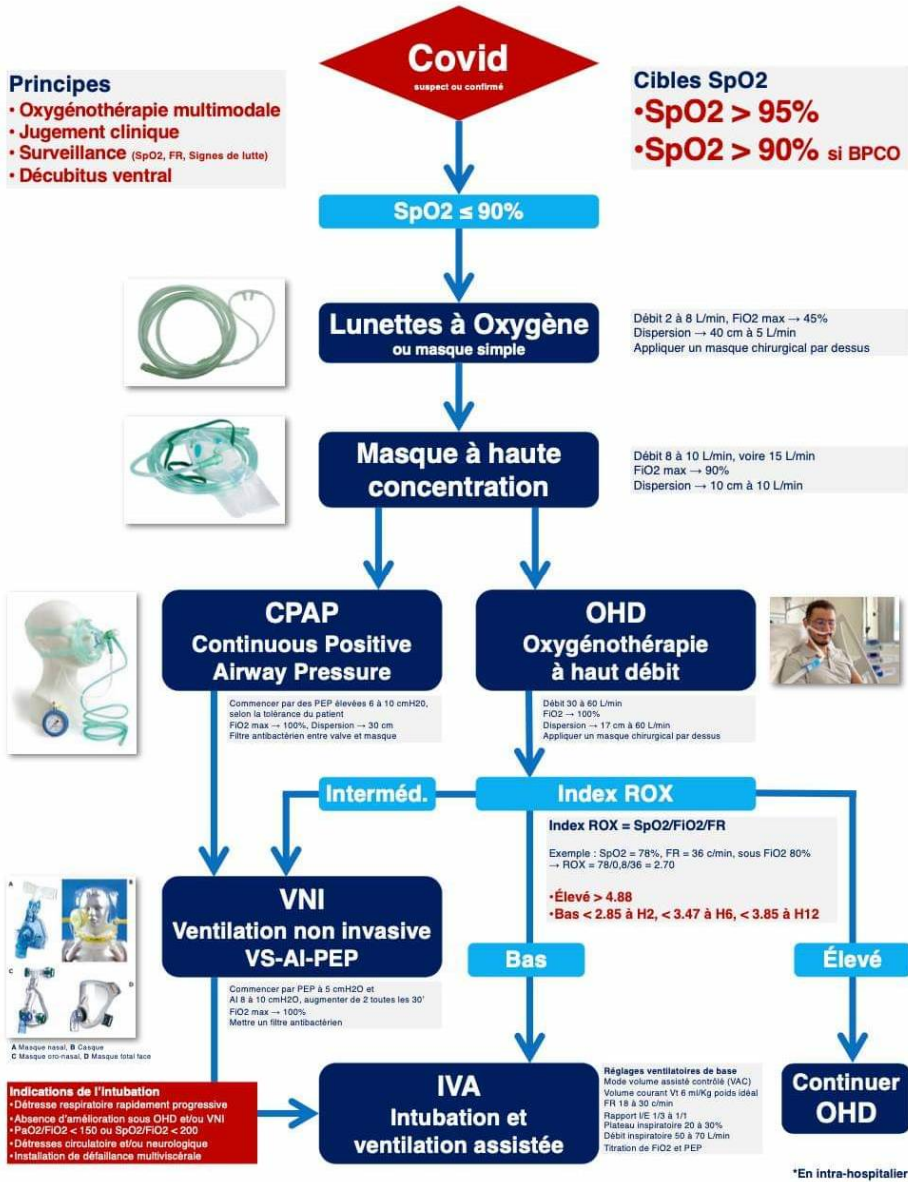


Figure 16: Arbre décisionnel pour prise en charge des patients COVID-19 positifs nécessitant une oxygénothérapie. (Association des recommandations d'experts marocains et européens)

2.1. Place des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires

En plus des FDR thromboemboliques majeurs, un état d'hypercoagulabilité sanguine était constaté chez les patients infecté par COVID-19. Et donc l'apparition d'un accident thromboembolique semble être assez fréquent et nécessitant un traitement anticoagulant se basant sur une héparinothérapie avec relais précoce par les anticoagulants oraux.

Concernant la prise en charge de ces événements thrombotiques, il n'y a actuellement pas de stratégies spécifiques à la prise en charge de la MTEV associée à la COVID-19, et les recommandations restent actuellement inchangées. À noter que les antagonistes de la vitamine K ainsi que les anticoagulants oraux directs présentent de nombreuses interactions avec les différents antiviraux évalués dans le traitement de COVID-19. [5]

Par contre, une thromboprophylaxie doit être envisagée chez tout patient atteint de COVID19 et présentant des FDR thrombotiques.

Il n'existe pas de données spécifiques concernant la durée d'anticoagulation (quelle que soit la dose) proposée chez des patients COVID-19. L'évaluation du risque thrombotique et hémorragique doit être individualisée. Pour les patients exposés à risque thromboembolique élevé (critères du GIHP, mobilité réduite, cancer et selon certains auteurs D-dimères > 2 fois la normale) au très élevé et à faible risque hémorragique, une durée de 45 jours peut être proposée. [20]

Par ailleurs, compte tenu de la fréquence non négligée des accidents artériels, notamment des AVCI, survenant chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, il est préférable d'utiliser les antiagrégants plaquettaires (AAP)

en prévention primaire chez les patients présentant des facteurs de risque de développer des AVC au cours de l'infection COVID 19 mais des études dans ce sens sont toujours en cours.

3. Traitement de l'AVCI

Elle nécessite le contrôle des fonctions vitales, la mise en route du traitement spécifique, la prévention et le traitement des complications. Tout AVC confirmé par diagnostic radio-clinique ou radiologique doit être pris en charge selon une stratégie thérapeutique spécifique vis-à-vis de l'ischémie. Les moyens mis en œuvre dépendront du délai dans lequel le patient est pris en charge.

3.1. Mesures générales :

Prise en charge cardiaque

L'optimisation du débit cardiaque tout en maintenant une pression artérielle normale ou élevée et une fréquence cardiaque normale est essentielle dans la prise en charge de l'AVC.

La pression veineuse centrale (PVC) doit être maintenue approximativement à 8–10 cm H₂O et sa surveillance, bien que rarement utilisée dans un service de médecine classique, permet de déceler rapidement une perte ou une surcharge volumique, qui ont toutes les deux un effet délétère sur la perfusion cérébrale. La restauration d'un rythme cardiaque normal par cardioversion médicamenteuse ou électrique ou par la mise en place d'un pacemaker doit être réalisée en coopération avec les cardiologues si nécessaire.

Contrôle de la pression artérielle

La pression artérielle est fréquemment élevée après un AVC ischémique. Elle doit être maintenue élevée après un AVC ischémique afin d'optimiser la perfusion des collatérales et des vaisseaux occlus et de permettre un débit suffisant dans la zone de pénombre, où l'autorégulation cérébrale est altérée. Cependant, la pression artérielle doit être diminuée en cas d'hémorragie ou si l'état cardiologique le requiert. L'hypotension artérielle doit être traitée par expansion volémique et/ou par la noradrénaline.

Recommandations

Une réduction de la pression artérielle en routine n'est pas recommandée, sauf pour des valeurs très élevées (>200-220 mm Hg de pression artérielle systolique PAS ou 120 mm Hg de pression artérielle diastolique PAD pour les AVC ischémiques, > 180/105 mm Hg pour les AVC hémorragiques) confirmées par des mesures répétées. [138]

Un traitement antihypertenseur immédiat est recommandé en cas d'AVC associé à une insuffisance cardiaque, une dissection aortique, un infarctus du myocarde, une insuffisance rénale aiguë, une thrombolyse ou une héparinothérapie intraveineuse. En cas de traitement fibrinolytique, la pression artérielle systolique doit être maintenue en-dessous de 180mmHg.

La réduction de la pression artérielle ne doit pas être brutale. Les substances proposées sont: Captopril 6,25 à 12,5 mg par voie orale ou intramusculaire (IM), Labetalol 5 à 20mg en intraveineux (IV), Urapidil 10 à 50mg en IV (suivi de 4-8mg/h en IV), Clonidine 0,15 à 0,3 mg en sous cutané (SC) ou en IV, Dihydralazine 5mg en IV, plus Métoprolol 10mg en IV. Il faut éviter l'utilisation d'inhibiteurs calciques, en particulier de la Nifedipine. En cas de pression artérielle diastolique élevée de façon isolée, l'utilisation de dérivés nitrés ou de nitroprussiate de sodium est recommandée. [138]

Protection des voies aériennes et fonction respiratoire

Une bonne oxygénation sanguine et une pression partielle de CO₂ (PaCO₂) normale voire un peu basse (induisant une diminution de la pression intracrânienne), sont des objectifs de traitement.

L'oxygénation est améliorée par l'administration d'un à deux litres par minute d'O₂ et éventuellement l'utilisation de bronchodilatateur. Le risque d'inhalation impose une sonde gastrique. Chez les patients avec troubles de conscience, il peut être urgent d'intuber et de ventiler. La surveillance pulmonaire ultérieure doit être vigilante, les pneumopathies survenant fréquemment après la 48e heure.

Equilibration hydro-électrolytique et glycémique

Le statut hydro-électrolytique doit être surveillé étroitement et corrigé afin d'éviter une contraction du volume plasmatique, une élévation de l'hématocrite et une altération des propriétés rhéologiques du sang. Les solutés hypotoniques (NaCl à 0.45% ou glucosé à 5%) sont contre-indiqués en raison du risque de majoration de l'œdème cérébral par réduction de l'osmolalité plasmatique. De nombreux patients sont diabétiques ou un diabète peut être découvert après la constitution de l'infarctus. Le diabète peut se décompenser en phase aiguë et un traitement temporaire par insuline peut s'avérer nécessaire.

Température corporelle

La fièvre influence défavorablement le pronostic après un AVC et, expérimentalement, elle augmente la taille de l'infarctus.

Recommandations

- Traitement de toute élévation de la température corporelle $> 37.5^{\circ}\text{C}$ avec des antipyrétiques tels que le paracétamol 500mg.
- Utilisation précoce des antibiotiques en cas d'infection bactérienne apparente.

Élévation de la pression intracrânienne (PIC) et œdème cérébral

Le contrôle d'une PIC correcte comprend le maintien de la position de la tête à $+ 30^{\circ}$, l'apyrexie et une hyperventilation temporaire. Le mannitol est utilisé à la dose initiale de 25 à 50 g /30 minutes, puis 25 g toutes les 3 à 12 heures/2-3 jours, suivant la réponse clinique (surveillance de l'osmolalité sanguine et de la fonction rénale). Les corticoïdes sont inefficaces et dangereux.

Autres mesures

- Détection précoce des troubles de déglutition (sonde nasogastrique au moindre doute).
- Prévention des thromboses veineuses profondes, des troubles sphinctériens, des troubles du transit et des escarres.
- Apport nutritif.

3.2. Traitement spécifique

3.2.1. Traitement de l'AVCI à la phase aigue

L'administration précoce d'un traitement thrombolytique dans l'AVC ischémique se base sur le concept d'une restauration précoce de la circulation dans le territoire touché, par revascularisation d'une artère intracrânienne occluse, permettant une préservation du tissu neuronal lésé réversiblement dans la zone de pénombre. La restauration de la fonction neuronale réduit le handicap neurologique clinique. [138]

En cas d'AVCI avec déficit neurologique mesurable, une thrombolyse (dans les 3 heures avec un délai maximal 4,5 heures) doit être considérée. Le bénéfice est plus important quand la thrombolyse est effectuée tôt, d'où la nécessité de transporter aussi les patients rapidement vers une structure adaptée à leurs statuts infectieux. [146]

La prise en charge thérapeutique ayant donné les meilleurs résultats à la phase aiguë est la technique de fibrinolyse par rt-PA ou « activateur tissulaire du plasminogène activé ». Le produit de référence est l'altéplase commercialisé sous le nom d'Actilyse® [147] à la dose de (0,9 mg/kg) sans dépasser 90 mg, par voie intraveineuse avec administration de 10 % de la dose totale en bolus et le reste de la dose en 60 minutes. Les critères d'inclusion et d'exclusion précis sont stipulés dans les recommandations [148]. Au-delà de trois heures après le début des symptômes, la thrombolyse intraveineuse par rt-PA est contre indiquée.

En raison du risque important de complications hémorragiques, en particulier au niveau intracérébral (environ 7 % d'hémorragie symptomatique, entraînant une aggravation neurologique significative), le traitement par le rt-PA n'est pas recommandé chez les malades qui présentent un des critères d'exclusion de l'essai du NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), qui incluent : traitement anticoagulant oral en cours ou INR > 1,7; traitement par héparine au cours des 24 h précédant l'AVCI et allongement du TCA, ou plaquettes < 100 000/mm ; un autre AVC ou un traumatisme crânien sévère au cours des trois mois précédents ; PAS > 185 ou PAD > 110 au moment d'administrer le traitement ; déficit neurologique en voie de régression ou mineur ; antécédent d'hémorragie intracrânienne ; glycémie < 0,5g/L ou > 4g/L ; crise d'épilepsie lors de l'installation de l'AVCI ; hémorragie digestive ou urinaire au cours des 21 jours précédents ; infarctus du myocarde récent ; ponction récente d'un vaisseau non compressible.

La période de traitement peut être étendue de 3 à 4h30 sous réserve de critères d'exclusion supplémentaires. La thrombolyse intra-artérielle peut être indiquée dans certains cas où la thrombolyse intraveineuse est contre-indiquée. Elle est de plus en plus souvent remplacée actuellement par la thrombectomie mécanique. Quelques petites séries de cas semblent montrer une supériorité de la thrombolyse intra-artérielle, seule ou associée à la thrombolyse intraveineuse, par rapport à la thrombolyse intraveineuse seule. [149]

Des essais prospectifs sur la thrombectomie artérielle dans l'AVCI ont démontré l'efficacité de cette technique. L'efficacité de la technique a été montrée pour tous les âges, y compris au-delà de 80 ans. La thrombectomie est efficace pour les thromboses de l'artère sylvienne (M1 et M2) et également pour les thromboses carotidiennes étendues à l'artère sylvienne (thromboses en T). La fenêtre de traitement est jusqu'à 6 heures après le début des signes cliniques. Une fenêtre plus étendue, jusqu'à 12 heures est probablement possible en fonction de l'imagerie IRM. Le bénéfice a été montré avec les matériels récents, notamment les stents rétractables pouvant emprisonner le caillot [149].

Selon les recommandations de la société de chirurgie neuro-interventionnelle, ils ont affirmé que l'infection par le sars-CoV-2 ne devrait pas modifier les critères d'inclusion et d'exclusion pour la thrombectomie mécanique, et ils ont exigé qu'il faut veiller à appliquer les mesures de protection nécessaire. [150]

Les études DAWN et DEFUSE 3 ont démontré que la fenêtre thérapeutique peut être élargie jusqu'à 24 heures s'il y a du tissu cérébral à risque qu'on peut sauver par une reperfusion [151, 152]. La décision d'une telle thérapie est prise sur la base de l'état du patient avant l'AVC, du temps écoulé depuis le début des

symptômes, de la sévérité des symptômes, de la présence de collatérales cérébrales, de l'étendue de l'infarctus constitué à l'imagerie et de l'étendue de la pénombre [153]. La thrombectomie peut être considérée également chez des patients sélectionnés qui ont une contre-indication pour rt-PA. [154]

Les patients jugés éligibles à la thrombolyse intraveineuse suivent le protocole standard de la thrombolyse, puis hospitalisés dans l'unité COVID-19. Les patients candidats à un geste endovasculaire, devraient être transférés à la salle de neuroradiologie interventionnelle, et le personnel de santé exerçant à la salle de cathétérisme devrait être averti afin d'adopter les mesures nécessaires de protection. Le malade serait transféré en fonction de son état de vigilance soit dans l'unité COVID-19 ou dans une unité de soins intensifs dédiée aux patients infectés par le sars-CoV-2. Les patients non candidats à une thrombectomie mécanique seront pris en charge dans l'unité COVID-19 avec un monitoring et une surveillance quotidienne par l'équipe de neurologie.

3.2.2. Traitement de l'AVCI au-delà de 24h en absence de thrombolyse

Lorsque le patient n'est pas candidat à une thrombolyse, le traitement anti thrombotique vise la prévention précoce des récurrences et repose sur la prescription d'aspirine (160 à 300 mg/j) associée la plupart du temps à une héparine de bas poids moléculaire à doses préventives, prescrite pour prévenir la MTEV.

Les antiagrégants plaquettaires

L'efficacité de l'aspirine est démontrée (l'aspirine réduit de 13 % le risque de récurrence après un AVC ou un AIT) mais il est associé à beaucoup d'effets

indésirables notamment digestives. Par ailleurs sa prescription à des faibles doses (75-100mg) améliore la tolérance digestive sans pour autant diminuer le risque d'hémorragie digestive. En cas d'intolérance à l'aspirine, une autre molécule, le Clopidogrel est utilisé. Celui ci a remplacé la Ticlopidine à cause des problèmes hématologiques qu'engendre ce dernier. Selon l'étude CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), le risque de survenue d'un événement thrombotique est réduit de 8,7 % chez les malades mis sous Clopidogrel par rapport à ceux mis sous aspirine. [155]

En effet, Il existe d'autres associations avec l'aspirine notamment l'association Aspirine/Clopidogrel à doses équivalentes de 75mg. Deux études s'intéressaient à cette association. La première, l'étude Match, a montré qu'il n'y a pas de bénéfice à associer ces deux antiplaquetaires et en plus le risque hémorragique est accru [156]. La deuxième, l'étude Charisma incluant 15603 patients à haut risque athérotrombotique comparait l'efficacité et la tolérance de l'association du clopidogrel à l'aspirine et trouvait une augmentation des accidents hémorragiques et l'absence de bénéfice pour la population globale [157]. L'association clopidogrel/aspirine permet la réduction du risque relatif d'un événement athérotrombotique de 7.1% par rapport à l'aspirine seule.

L'American Heart Association (AHA) et l'American Stroke Association (ASA) recommandent l'administration immédiate de l'aspirine seul ou en association avec le clopidogrel après un AVC ischémique mineur ou un AIT, ou après 24 h chez les patients traités par rt-PA intraveineux [148,158]. Par ailleurs, dans les infections sévères, il a été démontré que le lipopolysaccharide déclenche un état pro-coagulant via la voie de coagulation dépendante du facteur tissulaire, qui est réduite par l'héparine mais pas par l'aspirine [159]. De plus il a

été prouvé dans les infections systémiques qu'il existe une hyperactivité plaquettaire via la signalisation de l'ADP [160]. La supériorité de ces antagonistes de l'ADP tel que le Clopidogrel ou le Ticagrelor par rapport à l'aspirine reste controversée. [161]

Les anticoagulants

Le but de ce traitement est de faciliter la lyse du thrombus, et de limiter l'extension de la thrombose. Son risque essentiel est la possibilité de transformation hémorragique. L'efficacité de ce traitement reste cependant très controversée. Mais, il est admis que les anticoagulants n'ont aucune indication dans les AIC d'origine athéromateuse, sauf quelques cas particuliers : AIT en salves ou répétitifs, AIC en évolution ou progressif, sténose serrée ou occlusion récente de la carotide en attente d'une intervention chirurgicale. Par contre, ils restent indiqués dans les infarctus cardioemboliques, et dans les dissections carotidiennes. Mais leur utilisation doit tenir compte des contre-indications : existence de troubles de la vigilance, l'infarctus étendu, hypertension artérielle sévère, et chez le sujet âgé. Les anticoagulants sont contre-indiqués en cas d'AIC lacunaire. [162]

En effet, au cours de la pandémie du COVID-19, les experts recommandent la prescription des anticoagulants à la phase aigue chez les patients qui ont bénéficié d'une thrombolyse ou d'une thrombectomie et chez eux l'infection par le sars-Cov-2 était suspectée ou confirmée [161]. Alors qu'en absence de thrombolyse ou de thrombectomie, il est recommandé d'instaurer, chez tout patient avec infection suspectée ou confirmée, une simple ou double anti-agrégation plaquettaire, si l'origine cardio-embolique de l'AVC est éliminée [161].

1.1.1. Traitement d'un AVCI malin

Les infarctus sylviens malins sont la forme la plus grave d'infarctus hémisphériques (type de description). Il est dû à une occlusion de l'artère carotide interne ou du tronc de l'artère sylvienne et se complique, dans les 12 à 72 heures qui suivent sa constitution, d'un œdème ischémique qui devient malin en provoquant une hypertension intracrânienne (HIC) et une souffrance cérébrale majeure. Tout patient suspect d'infarctus sylvien malin doit être pris en charge le plus tôt possible dans une unité neurovasculaire. (Figure 17)

Traitement Médical

Le maintien, ou le rétablissement, des fonctions vitales représente la mesure de base. Le contrôle de facteurs généraux de lutte contre l'ischémie [4] est recommandé pour limiter les effets délétères de l'HIC : pression artérielle (PA) systolique > 90 mmHg, PaO₂ > 60 mmHg, hémoglobémie normale. Plusieurs thérapeutiques sont proposées pour traiter l'HIC et pour limiter la souffrance cérébrale due aux lésions initiales et secondaires. Dans l'idéal, ces traitements seront choisis en fonction des mécanismes physiopathologiques [163].

✓ Osmothérapie : le mannitol est le traitement de choix de première intention. Son mécanisme d'action le plus connu est l'effet osmotique par appel d'eau du secteur extravasculaire, mais il semblerait, compte tenu de sa vitesse d'action (quelques minutes), qu'il agisse plutôt en réduisant le volume sanguin cérébral par vasoconstriction [164]. Il est recommandé de l'utiliser de manière discontinue (mannitol à 25 % : 0,5 à 1,5 g/kg toutes les 4 à 6 heures) sur une durée de 3 ou 4 jours. Compte tenu de son effet osmotique, notamment diurétique, il est nécessaire de surveiller l'équilibre hydroélectrolytique. Le glycérol peut aussi être utilisé par voie orale (glycérol à 50 % : 1 à 1,5 g/kg toutes les 4 à 6 heures).

✓ Hypocapnie modérée : ($PCO_2 \approx 30$ mmHg) Elle diminue le volume sanguin intracérébral par vasoconstriction, si la réactivité au CO_2 est conservée. L'hyperventilation assistée continue, provoquant une hypocapnie sévère, n'est pas recommandée mais peut être utilisée ponctuellement, éventuellement de manière manuelle, pour juguler une onde de pression menaçante, avec ou sans signe d'engagement clinique.

✓ Positionnement en proclive à 30° , tête dans l'axe du corps, améliore l'HIC mais son intérêt clinique est controversé [165].

✓ Barbituriques : (pentotal 30 à 60 mg/kg) Ce sont des traitements de deuxième intention. La baisse de PIC étant secondaire à la baisse de la demande métabolique, ils sont surtout indiqués lorsque l'activité électroencéphalographique (EEG) est conservée. La chute de PA qu'ils provoquent limite souvent leur utilisation. Ils réduisent le débit sanguin cérébral (DSC) et la consommation cérébrale en oxygène ($CMRO_2$) de façon directement proportionnelle à la dose administrée, jusqu'à suppression complète de l'activité EEG. Le couplage débit/métabolisme étant respecté, la baisse de la PIC est liée à leurs effets sur le DSC et le VSC. Cependant, les barbituriques compromettent le maintien de l'état hémodynamique et sont responsables d'une immunosuppression marquée. De plus, en raison d'une redistribution marquée dans les tissus graisseux, un coma pharmacologique peut persister longtemps après traitement par thiopental.

Aucun essai clinique n'a démontré l'efficacité de l'hyperventilation, des corticoïdes à des doses conventionnelles ou élevées, du furosémide, du mannitol ou du glycérol pour réduire l'œdème ischémique, contrôler la pression intracrânienne, et améliorer le pronostic. Toutefois le mannitol (à des doses maximales de 2 g/kg) est souvent utilisé, par exemple, en attendant un acte

chirurgical. Une autre alternative pourrait être l'hypothermie modérée (33 à 34 °C) en utilisant des dispositifs de refroidissement externes ou internes. Cette stratégie thérapeutique n'a pas prouvé son efficacité. Des études de faisabilité sont en cours. [166]

Traitement chirurgical

✓ Dérivations du liquide cébrospinal (LCS) : Si le ventricule est accessible à la ponction, un drainage ventriculaire externe doit être mis en place dans des conditions d'asepsie chirurgicale. Il permet, à la fois, de traiter l'HIC et de mesurer la PIC ; ce sera donc le moyen de choix lorsque l'on décide de surveiller la PIC. Le niveau du drainage sera réglé sur les valeurs physiologiques de PIC et adapté au débit de recueil du LCS. La méthode est limitée par le collapsus ventriculaire, qui peut être évoqué sur la montée rapide de la PIC intraventriculaire, mais qui est, en règle générale, diagnostiqué au scanner. Le drainage est laissé en place, en moyenne, entre 4 et 10 jours, avec l'objectif d'un sevrage dès que possible pour limiter les risques infectieux. Le drainage du LCS par voie lombaire peut être proposé dans les très rares cas où il n'y a pas de risques d'engagement. [167]

✓ La chirurgie décompressive consiste en une hémicrâniectomie, avec la réalisation d'un large volet osseux (incluant de l'os frontal, temporal, pariétal et occipital) en regard de la zone d'infarctus. L'hémicrâniectomie est complétée par une durotomie (ouverture de la dure-mère) et éventuellement par une duroplastie (souvent à l'aide du périoste), mais sans aucune exérèse de tissu cérébral. Une crânioplastie de reconstruction est réalisée à distance, habituellement 2 à 6 mois après l'infarctus cérébral. Elle peut être faite par autogreffe à l'aide du volet conservé en banques de tissus humains ou en nourrice dans la graisse abdominale (mais cette solution n'est pas idéale à la fois

d'un point de vue psychologique, pour les exercices de rééducation et en raison du risque de surinfection). Lorsque le volet n'est pas conservé ou en cas de surinfection du volet conservé, un volet synthétique est reconstruit à l'aide de ciment acrylique ou d'un autre matériel comme le titane.[168]

En effet, l'indication chirurgicale hors protocole d'un infarctus sylvien malin ne se pose qu'au cas par cas, après discussion avec le neurochirurgien et le plus souvent tardivement chez un patient dont l'état neurologique est grave du fait d'une hypertension intracrânienne majeure et prolongée.

L'hémicraniectomie décompressive dans les infarctus sylviens malins a fait l'objet de trois essais randomisés en Europe, dont la méta-analyse a été publiée récemment [169]. Quatre-vingt-treize patients âgés de 18 à 65 ans ont été inclus dans cette analyse. L'hémicraniectomie réalisée dans les 48 premières heures permet d'augmenter le nombre de patients survivants (voir tableau 7) : 78 % survivent versus 29 % dans le groupe traité médicalement. 75 % des patients du groupe chirurgical ont un score de Rankin inférieur ou égal à 4 versus 24 % dans le groupe médical. Ainsi, avec une hémicraniectomie, la probabilité de survivre dans des conditions nécessitant l'aide d'autrui pour marcher et pour les actes de la vie quotidienne est multipliée par dix (score de Rankin = 4) et la probabilité de survivre avec un score de Rankin inférieur ou égal à 3 double (un score de Rankin à 3 correspond à un handicap modéré, nécessitant une aide, mais permettant de marcher sans assistance) (voir tableau 7). L'étude sur la qualité de vie des patients survivants et des aidants n'a pas été publiée. La décision de réaliser une hémicraniectomie doit donc être discutée au cas par cas avec la famille en expliquant la réduction de mortalité et le risque de dépendance. Ces données ne concernent que des patients âgés de moins de 65 ans. [166]

Tableau VII : Devenir fonctionnel et mortalité après hémicrâniectomie décompressive versus prise en charge médicale seule

Critère principal et critères secondaires d'évaluation	Groupe hémicrâniectomie (%)	Groupe médical (%)	Réduction de risque absolu (%)	Nombre de patients à traiter pour éviter un évènement
Rankin \leq 4 à 1 an	75	24	51 (34-69)	2
Rankin \leq 3 à 1 an	43	21	23 (5-41)	4
Survie à 1 an	78	29	50 (33-67)	2

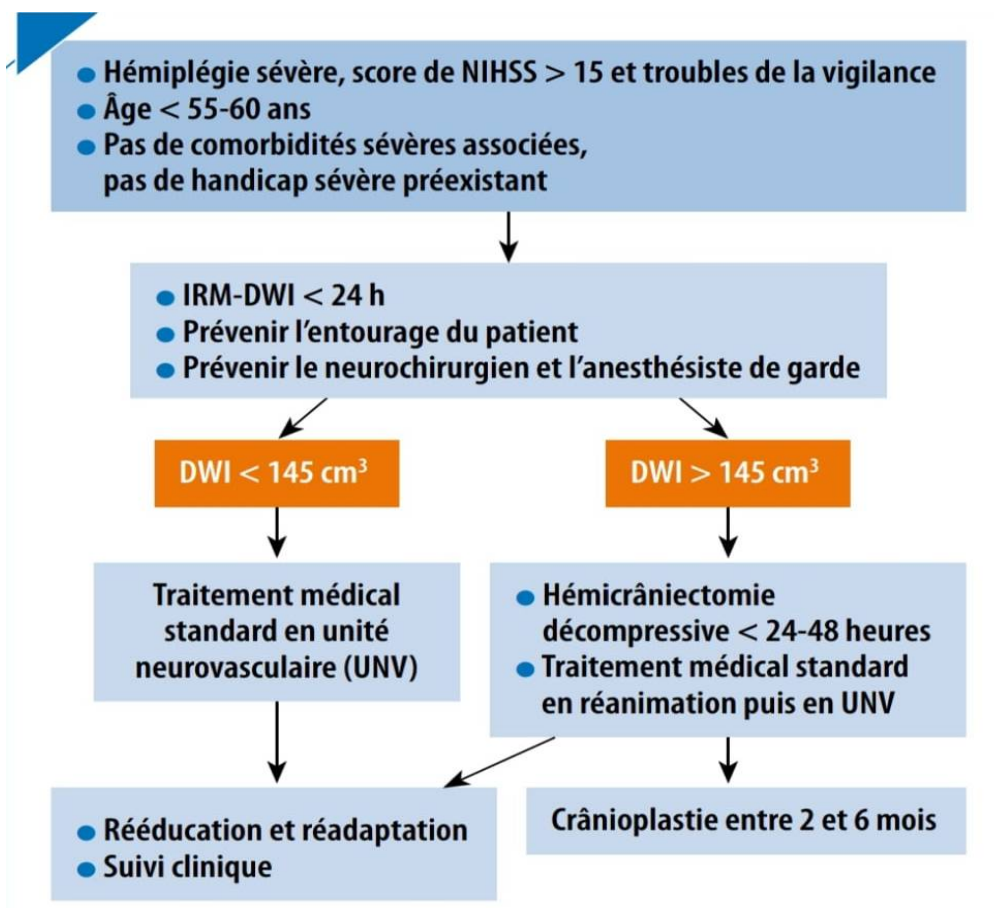


Figure 17: Algorithme décisionnel devant une suspicion d'infarctus sylvien malin [168]

VI. Prévention

La prise en charge doit être globale, visant à prévenir non seulement un nouvel accident neurologique mais aussi un évènement cardiovasculaire de façon générale, coronaire en particulier. [170]

1. Prévention primaire :

La prévention primaire dans la prise en charge de l'AVCI repose sur la prévention des complications neurologiques ou générales passant par: la mobilisation précoce, l'évaluation des troubles de déglutition, la prévention des complications de décubitus et des surinfections pulmonaires. Des études ont montré que l'hyperglycémie est un facteur de mauvais pronostic, surtout une glycémie supérieure à 7.7mmol/L ou 1.4g/L est délétère et doit être corrigée de manière agressive dès les premières heures car l'hyperglycémie initiale est associée à une durée d'hospitalisation plus longue, une augmentation des coûts et de la mortalité [171, 172,173]. L'hyperthermie a un effet néfaste sur l'évolution. Un traitement antipyrétique (paracétamol) est donc conseillé si la température corporelle est supérieure à 37,5 °C [173, 174]. La poussée hypertensive, fréquente dans les premières 24 heures, est respectée pendant la phase aiguë. Lorsque le traitement antihypertenseur est indispensable, la voie intraveineuse est utilisée dans le but d'obtenir une diminution progressive des chiffres tensionnels, car la chute brutale de la pression artérielle est susceptible d'aggraver l'infarctus cérébral [170].

Par ailleurs, il est important de discuter la nécessité d'une prévention primaire des AVCI, par administration d'AAP à dose préventive, chez tout patient atteint de COVID-19 et présentant des facteurs de risque de développer un AVCI. Cependant des études ont montré la survenue d'AVC chez des

patients positifs à la COVID-19 et sans FDR présumés, et donc la COVID-19 présente probablement un facteur indépendant exposant aux AVCI. Cependant, les indications de prescription des AAP au cours de COVID-19 restent toujours inconnues, et plusieurs études sont en cours dans ce sens.

2. Prévention secondaire :

La prévention secondaire a pour but d'éviter de nouveaux événements thrombotiques. Elle comprend Le traitement anti thrombotique, antiplaquettaire le plus souvent, anticoagulant plus rarement ; La cure chirurgicale des sténoses carotides ; La correction des FDR vasculaires (le traitement de l'HTA, du diabète, des dyslipidémies et des cardiopathies emboligènes, et l'arrêt de l'intoxication tabagique).

Les AAP, à long terme, ont clairement fait la preuve de leur efficacité avec une diminution de l'incidence des AVC de 22% et des infarctus du myocarde de 30%. [162]

L'antiagrégant plaquettaire de choix est représenté par l'aspirine à raison de 250 à 300 mg/j. Les autres sont : Ticlopidine (Ticlid*), mais il donne un risque de neutropénie sévère. Clopidogrèle (Plavix*) est une molécule nouvelle, qui ressemble à la Ticlopidine, mais qui donne moins de risque de neutropénie. Ces deux molécules doivent être réservées aux échecs et aux contre-indications de l'aspirine.

Concernant l'anticoagulation, plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer son intérêt chez les patients COVID-19 et son rôle préventif sur les infarctus cérébraux.

Certains experts en France recommandent qu'il faudrait mettre tous les patients présentant une infection par le sars-CoV-2 avec un risque thromboembolique intermédiaire, élevé ou très élevé, sous héparine selon le protocole suivant [175] : (voir tableau 8)

✓ Pour les patients avec un risque thromboembolique intermédiaire (IMC < 30kg/m²), il est proposé de prescrire une prophylaxie par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) par exemple Enoxaparine à la dose de 4000ui/24h en SC

✓ Pour les patients avec un risque thromboembolique élevée (IMC ≥ 30kg/m²), il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM : Enoxaparine à la dose de 4000 UI toutes les 12h en SC et si le poids dépasse 120 Kg la dose est augmentée à 6000 UI toutes les 12h en SC. En cas d'insuffisance rénale (clairance de créatinine < 30ml/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24h.

✓ Pour les patients avec un risque thromboembolique très élevé (fibrinogène > 8g/l et/ou d-dimères >3ug/ml) il est proposé de prescrire une héparinothérapie curative par HBPM : Enoxaparine à la dose de 100 UI/Kg/12h en SC sans dépasser 10000 UI/12h en SC ou par HNF à la dose de 500 UI/Kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère.

Dans toutes les situations, les doses d'héparine devraient être adaptées à la fonction rénale (clairance rénale) et une surveillance de l'activité anti-xa serait nécessaire en cas de traitement curatif.

La surveillance biologique de l'efficacité s'effectue sur la mesure de l'anti-Xa. Pour l'HNF, une mesure est effectuée à 4 heures d'une modification de posologie et toutes les 48 heures. L'objectif est d'obtenir une concentration entre

0,3 et 0,5 UI/ml lors d'un traitement prophylactique renforcé (dose de départ 200 UI/kg/24 h), et entre 0,5 et 0,7 UI/ml lors d'un traitement curatif (dose de départ 500 UI/kg/24 h) si le risque de saignement est maîtrisé. Pour les HBPM, le dosage d'anti-Xa est effectué 4 heures après la troisième injection et l'objectif dépend de l'HBPM choisie [176]. En plus de son action préventive des événements TE, l'anticoagulation prophylactique pourrait diminuer la génération de thrombine et ainsi interférer également avec le développement d'une CIVD.

Concernant les stratégies de reperfusion en cas d'EP, les recommandations habituelles doivent être appliquées. Les EP de risque intermédiaire, stables sur le plan hémodynamique doivent recevoir un traitement anticoagulant à dose curative avec surveillance rapprochée. Pour les patients avec instabilité hémodynamique (EP à haut risques selon la classification ESC), la fibrinolyse systémique est indiquée [177]. En cas de situation critique, l'initiation au lit du malade d'une oxygénation extracorporelle (ECMO) peut s'avérer préférable à une thrombo-endartériectomie nécessitant de la radiologie interventionnelle ou de la chirurgie cardiovasculaire [20].

Tableau VIII : Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé. [56]

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m ²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux <i>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)</i>			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m ² <u>sans</u> FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m ² <u>avec</u> FDR*				Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER	HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h.			
Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L)	HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO			
Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml)	Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			
ECMO				
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire
 Risque élevé
 Risque très élevé

*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...
 Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté



Conclusion

COVID-19 est une Infection respiratoire aiguë contagieuse potentiellement grave due à un virus SARS-CoV-2 ou COVID 19 de la famille des coronavirus qui compte à ce jour, sept variétés dont le SARS-COV-1 et le MERS-COV.

C'est une pathologie respiratoire de type zoonose virale. La contamination interhumaine se fait par le biais de gouttelettes de salive projetées lors de la toux, de l'éternuement, des postillons, de contact direct avec la muqueuse oropharyngée, et de façon indirecte par contact avec des surfaces contaminées.

Son émergence à la fin de l'année 2019 à Wuhan, était responsable d'une pandémie avec crise sanitaire à l'échelle mondiale.

En plus de son tropisme respiratoire et cardiovasculaire, une relation non négligeable entre le SARS-CoV-2 et le système neuro-vasculaire a été décrite. La plupart des études et des publications actuelles sur la maladie COVID-19 n'ont décrit que brièvement les complications neuro-vasculaires chez les patients infectés par ce coronavirus. La maladie COVID-19 entraîne particulièrement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Les premières observations cliniques indiquent que l'infection à SARS-CoV-2 peut induire une dérégulation de l'hémostase qui contribue à sa haute mortalité. La présence d'une CIVD, ou de marqueurs de celle-ci (élévation des D-dimères, thrombopénie), est corrélée avec la présence d'une insuffisance respiratoire sévère et/ou d'un décours fatal [74,178]. Le développement d'une CIVD est bien connu dans les infections sévères [179]. Celle associée au COVID-19 pourrait contribuer directement à l'insuffisance respiratoire avec l'occlusion des petits vaisseaux pulmonaires. L'hypercoagulabilité s'installe dès le début de l'infection et permet de prédire le décours de celle-ci. En utilisant un seuil de 1'000 ng/ml, les D-dimères élevés à l'admission prédisent la mortalité et

pourraient être utiles au triage [74,178, 180]. Ces observations indiquent également qu'une anticoagulation intensifiée pourrait être bénéfique pour les patients COVID-19. Une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire est recommandée pour tous les patients hospitalisés sans contre-indication [181]. Cependant, une étude montre une stratification du bénéfice : significatif si D-dimères ≥ 3000 ng/ml, mais douteux pour les patients avec des D-dimères normaux [91]. Une individualisation de la prescription et de l'intensité serait à évaluer.

Le potentiel pro-thrombotique du SARS-CoV-2 est responsable, dans la majorité des cas et plus particulièrement si patient présentant des FDR de thrombose, des accidents thromboemboliques veineux (souvent une EP, une TVP) et artériels (surtout AVC, ischémie aigue des membres inférieurs). Ceci impose la nécessité d'administration prophylactique de l'HBPM en milieu hospitalier chez tout patient présentant une forme sévère de pneumonie COVID-19 ou des facteurs exposant au risque de thrombose. Cependant, la place des antiagrégants plaquettaires dans la prévention primaire des AVCI chez les patients infectés par le COVID-19 n'a pas encore été prouvée systématiquement même en présence des anomalies de la coagulation ou des ETEV, bien que les manifestations thrombo-emboliques liées au COVID-19 en elles mêmes constituent un facteur de risque majeur de survenue d'AVCI.



Résumés

RESUME

Titre : Accidents vasculaires cérébraux ischémiques et COVID-19
(A propos de quatre cas)

Auteur : Yasmine EL OUARDY

Mots-clés : Maladie de coronavirus 2019 – Accident vasculaire cérébral ischémique – Syndrome respiratoire aigu sévère – Coagulopathie

A la fin du mois Décembre 2019, le monde a connu l'émergence dans la ville de Wuhan en Chine d'une nouvelle forme de pneumonie due au nouvel coronavirus SARS-CoV-2. La maladie de coronavirus 2019 (COVID-19) se résume dans la plupart des cas à un syndrome grippal mais 5 à 10 % des patients développent un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) menant à une hospitalisation. Cependant, l'infection au SARS-CoV-2 semble avoir un tropisme cérébral impliquant plusieurs mécanismes physiopathologiques, incluant une toxicité cellulaire directe et la neuro-inflammation induite par la réponse systémique à l'infection. L'expression clinique va de l'atteinte sensitive (dysgueusie, anosmie) à l'encéphalopathie voir l'accident vasculaire cérébral. L'objet de ce travail est de présenter les données actuelles sur la coagulopathie associée au COVID-19 , ainsi nous rapportons le cas d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) chez quatre patients hospitalisés initialement pour infection COVID-19 compliqués durant leur séjour par AVCI , ainsi nous pouvant déduire que l'infection par le coronavirus est un facteur de risque à part entière des AVCI .

ABSTRACT

Title: Ischemic stroke & COVID-19 (about 4 cases)

Author: Yasmine EL OUARDY

Keywords: Ischemic stroke, Coronavirus disease 2019, severe acute respiratory syndrome, Coagulopathy.

December 2019, the globe experienced the emergence, in the city of Wuhan in China, of a new form of pneumonia due to the new coronavirus SARS-CoV-2. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) can be summed up in most of cases with influenza-like illness, but 5-10% of patients develop severe acute respiratory syndrome (SARS) leading to hospitalization. However, SARS-CoV-2 infection appears to have a brain tropism involving several pathophysiological mechanisms, including direct cellular toxicity and neuroinflammation induced by the systemic response to infection. The clinical expression ranges from sensory impairment (dysgeusia, anosmia) to encephalopathy and ischemic stroke; The object of this review is to present the current data on the coagulopathy associated with COVID-19, thus reporting the case of ischemic vascular accident in four patients initially hospitalized for Covid-19 infection complicated during the stay by stroke, so we can deduce that infection by the coronavirus can be a risk factor apart causing ischemic strokes.

ملخص

العنوان : السكتة الدماغية الإقفارية وداء فيروس كورونا المستجد (بصدد 4 حالات)

الكاتب: ياسمين الوردي

الكلمات الأساسية: السكتة الدماغية الإقفارية، مرض فيروس كورونا المستجد، مرض الالتهاب الرئوي الحاد، تخثر الدم.

مع نهاية شهر ديسمبر 2019، شهد العالم ظهور نوع جديد من الالتهاب الرئوي، بمدينة ووهان بالصين، بسبب انتشار فيروس جديد من فصيلة كورونا والملقب بفيروس كورونا المستجد أو-SARS-CoV-2 والمسؤول عن مرض كوفيد 19. يمكن تلخيص العدوى الناجمة عن فيروس كورونا المستجد في معظمها حالات مرض مطابقة لحالات الانفلونزا، لكن ما بين 5% و 10% من المرضى يصابون بمتلازمة الجهاز التنفسي الحادة، مما يؤدي إلى ضرورة الخضوع للعناية المركزة داخل المستشفيات. إضافة إلى ذلك، يبدو أن عدوى السارس كوف 2 لها تأثير على مستوى الجهاز العصبي و الأوعية الدموية، والذي يتضمن العديد من الآليات الفيزيولوجية المسؤولة عن ذلك، بما في ذلك السمية الخلوية المباشرة و الالتهاب العصبي الناتج عن استجابة الجهاز العصبي للعدوى.

إلى جانب الإصابة بفقدان حاسة الشم و حاسة الذوق الناتج عن خلل في الجهاز العصبي، هناك حالات إصابة باعتلال دماغي، وأكثر من ذلك سجلت عدة حالات سكتة دماغية لدى مصابين بفيروس كورونا المستجد. يتجلى الهدف من هذه المراجعة في تقديم البيانات المستجدة حول تأثير فيروس كورونا المستجد في إصابة الأوعية الدموية وتخثر الدم، وبالتالي قمنا بالاستناد إلى دراسة أربعة حالات لأشخاص تم نقلهم للمستشفى بدايةً جراء إصابتهم بعدوى كوفيد 19، ثم ظهور أعراض الإصابة بحادث الأوعية الدموية الإقفاري لدى هذه الحالات مما أدى إلى نقلهم إلى مصلحة الإنعاش و خضوعهم للعناية المركزة. يمكننا أن نستنتج إذا أن الإصابة بفيروس كورونا المستجد تشكل عامل خطورة مستقلا للإصابة بالسكتة الدماغية الإقفارية.



Bibliographie

- [1]. Huang Y, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic Acids Res* 2007;1362–4962.
- [2]. A.Vabret. Coronavirus humains (HCoV) . Laboratoire de virologie, EA 2128, centre hospitalo-universitaire de Caen, avenue Georges-Clemenceau, 14033 Caen cedex, France. *Pathologie Biologie* 57 (2009) 149–160. disponible en ligne sur www.sciencedirect.com
- [3]. Astrid vabret, Meriadeg Ar Gouilh, coronavirus, chapitre 38_coronavirus_TVM2019, SFM microbiologie.
- [4]. INSPQ institut national de santé publique du Québec . COVID-19 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques. Publié le 4mai 2020;disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l’Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.
- [5]. Drs Nicolas Gendron, David M Smadja, Covid-19 : une maladie vasculaire associée à une coagulopathie, Hôpital européen GEORGES-POMPIDOU, service d’hématologie clinique, PARIS – université de PARIS, UMR-S1140 et laboratoire de recherches biochirurgicales (FONDATION CARPENTIER). Septembre-Octobre 2020
- [6]. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020
- [7]. Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et risques thrombotiques. Québec, Qc : INESSS; 2020. 33 p

- [8]. li y, Wang m, Zhou y, Chang J, xian y, mao l, et al. acute cerebrovascular disease following covid-19: a single center, retrospective, observational study. 2020.
- [9]. Luis ENJUANES, CORONAVIRIDAE - LES CORONAVIRUS, Departement of Molecular and Cell Biology,CNB, Campus Universidad Autonoma Cantoblanco, Madrid, SPAIN .
- [10]. CARA E BROOK et al. Accelerated viral dynamics in bat cell lines, with implications for zoonotic, emergence. Ecology Epidemiology and Global Health.Disponible en ligne sur <https://elifesciences.org/articles/48401>
- [11]. Dr Pantxika Bellecave, Les caractéristiques et particularités virologiques du COVID-19, Unité Mixte de Formation Continue en Santé, Université de Bordeaux, THRS PTBM-Virologie CHU Bordeaux- Hôpital Pellegrin, 23 juin 2020.
- [12]. Pr.Philippe Sansonetti, Covid-19 ou la chronique d'une émergence annoncée, Epidémiologie de covid-19, Chaire de microbiologie et maladies infectieuses. Collège de France, 18 MARS 2020.
- [13]. Dr.Mohamed El youbi, Covid-19 :l'évolution épidémiologique, MEDIAS24-journal économique marocain en ligne. Disponible sur <https://www.medias24.com/covid-19-l-evolution-epidemiologique-presentee-par-le-dr-lyoubi-13073.html>
- [14]. institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESS). COVID-19 signes et symptômes. Québec, QC : INESS, 2020.

- [15]. William Pardoe, Naïm Afeich, Nabeela Jivraj, Rami Ali, Eliya Farah, Véronique Déry, Gilles Paradis, COVID-19 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques – Résumé, Institut national de santé publique du Québec, 4mai2020.
- [16]. Dr YVES WELKER, coronavirus pratico pratique v13, Communiqué Académie de Médecine, 25 mai 2020.
- [17]. Dominique Pateron, Maurice Raphaël et Albert Trinh-Duc, Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Elsevier Masson SAS, 2020
- [18]. Tignanelli CJ, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19 Lancet Resp <http://www.thelancet.com/respiratory>. [Published online March 26, 2020].
- [19]. Jamai Amir I., Lebar Z., yahyaoui G., et Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique, National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine . [Published online 2020 juil. 24. French].
- [20]. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950—73.
- [21]. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Rev Rep*. 2020 May 12.
- [22]. Léa Satre Buisson, Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l’anesthésiste-réanimateur, Elsevier Public Health Emergency Collection, Published online 2020 juil. 13.

- [23]. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China| NEJM [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
- [24]. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l'adulte. Québec, Qc : INESSS; 2020. 72 p
- [25]. Khider L, Gendron N, Goudot G, Chocron R, Hauw-Berlemont C, Cheng C, et al. Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH*. 2020 Jun 18
- [26]. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- [27]. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(11):1033—44.
- [28]. Miryakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295.
- [29]. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID19 patients. *Angiogenesis*. 2020 May 27
- [30]. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immuno-suppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033—4.

- [31]. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Ander-matt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417—8[S0140673620309375].
- [32]. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Merdji H, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1089—98
- [33]. Yan SF, Mackman N, Kisiel W, Stern DM, Pinsky DJ. Hypoxia/Hypoxemia-Induced activation of the procoagulant pathways and the pathogenesis of ischemia-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(9):2029—35.
- [34]. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77—83.
- [35]. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl* 2020;395(10223):507—13.
- [36]. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
- [37]. S. Zuily V. Dufrost et D. Wahl, Arterial and venous thrombosis in patients with COVID-19, Université de Lorraine, Inserm DCAC UMR_S 1116 et Service de médecine vasculaire et centre de compétences régional maladies rares vasculaires, maladies autoimmunes et systémiques, syndrome de Marfan et apparentés, CHRU de Nancy, Institut Lorrain Louis-Mathieu, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex, France Disponible en ligne sur ScienceDirect le 7 août 2020

- [38]. Benzakoun J, Hmeydia G, Delabarde T, et al. Excess out-of-hospital deaths during COVID-19 outbreak: evidence of pulmonary embolism as a main determinant. *Eur J Heart Fail* 2020;22 (6):1046–7. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1916>.
- [39]. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology* 2020;201544. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
- [40]. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels. *Radiology* 2020;201561.
- [41]. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020.
- [42]. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148–50
- [43]. [43] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory.
- [44]. Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet A-G, Dubuisson A, Derosa L, et al. Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020Aug 5 [cited 2020 Sep 11];0(0). Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/S00928674\(20\)30993-4](https://www.cell.com/cell/abstract/S00928674(20)30993-4)

- [45]. Collège Français des Pathologistes, Pathologie vasculaire et troubles circulatoires, publié en 2011-2012. Disponible en ligne sur http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_4/site/html/cours.pdf
- [46]. Hamzaoui, N., Ouadahi, N., Hakem, D., Zemmour, D., Ibrir, M., Boucelma, M., & Berrah, A. Thromboses vasculaires de siège atypique : revue de 20 observations. *Journal Des Maladies Vasculaires*, 2009 ; 34(2), 142.
- [47]. Oger E, Lacut K, Scarabin P.Y. Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis. *Annales de cardiologie et d'angéologie* V51, N3, 2002; 124-128.
- [48]. Boccalon C, Leger P, Barcat D, Guilloux J, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. *EMC. Cardiologie*. 11- 730-A-10 (2004); 11p.
- [49]. ELALAMY I. Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses. *Angéologie*. 2002; 19-2095, 8 p.
- [50]. Trillot N, Susen S, Jude B. Traitement substitutif de la ménopause et risque thrombotique veineux. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 32 (2004) 725-728.
- [51]. Société française d'anesthésie et de réanimation. *Pratique Clinique : Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique. Texte court* 2005. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 24 (2005) 952–976.

- [52]. Lee R. Factor V Leiden: a clinical review. *Am J Med Sci* 2001;322(2):88-102
- [53]. Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovascular Surg* 2005;39(2):123-33
- [54]. Martineau J. Thromboprophylaxie et gestion périopératoire des anticoagulants. *Québec Pharmacie* 2007;54(6):29-36.
- [55]. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353(9159):1167-73
- [56]. Sophie Susen¹, Charles Ambroise Tacquard², Alexandre Godon³, Alexandre Mansour⁴, Delphine Garrigue¹, Philippe Nguyen⁵, Anne Godier⁶, Sophie Testa⁷, Pierre Albaladejo³, Yves Gruel⁸, au nom du GIHP et du GFHT. TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT, 3 avril 2020
- [57]. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–8.
- [58]. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020a;395:497–506.
- [59]. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720.

- [60]. Grillet F., Behr J., Calame P., Aubry S., Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology*. 2020;23:201544.
- [61]. Fauvel C., Weizman O., Trimaille A., Mika D., Pommier T., Pace N. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:3058–3068.
- [62]. Trimaille A., Curtiaud A., Marchandot B., Matsushita K., Sato C., Leonard-Lorant I. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. *Thromb Res*. 2020.
- [63]. J Thachil N Tang S Gando ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020
- [64]. M Marietta W Ageno A Artoni COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfu*. 2020
- [65]. Turkstra F, Büller HR. La maladie thromboembolique veineuse est-elle une seule et même entité clinique? *STV* 1998;5:263-7
- [66]. Bernard E, Lafuma A, Ravaud P. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *Presse Med* 2005;34:415-9
- [67]. Anderson FA, Wheeler B, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151: 933-8.
- [68]. Delsart D., Girard G., Moulin N., Rivron-Guillot K., Décousus H. Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-190-A-10, 2007.

- [69]. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
- [70]. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
- [71]. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35
- [72]. Dominique S., Mihaela C. , Corina M. , Gabrielle S., Marie H., H el ene L., Marion P., et Anne-Sophie F., *Maladies veineuse thromboembolique et COVID-19*, Elsevier Public Health Emerggency Collection, 2020 Aug 12.
- [73]. li y, Wang m, Zhou y, Chang J, xian y, mao l, et al. acute cerebrovascular disease following covid-19: a single center, retrospective, observational study. 2020
- [74]. Tang n, li d, Wang x, sun Z. abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020
- [75]. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.

- [76]. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan,China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
- [77]. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory medicine*.2020;8(4):4202.
- [78]. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, et al. T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*.2020.
- [79]. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*. 2020.
- [80]. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(5):533-5.
- [81]. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763
- [82]. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *British Journal of Haematology*.2020;189(3):428-37.

- [83]. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*.
- [84]. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *The Journal of experimental medicine*. 2020;217(6):e20200652
- [85]. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(5):529-39.
- [86]. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020.
- [87]. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell host & microbe*. 2016;19(2):181-93.
- [88]. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*.
- [89]. Reyes Gil M, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Barouqa M, Szymnaski J, Ikemura K, et al. Correlation of coagulation parameters with clinical outcomes in Coronavirus-19 affected minorities in United States: Observational cohort. *medRxiv* 2020:2020.05.01.20087932

- [90]. 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* 2020c;
- [91]. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020a;
- [92]. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2020
- [93]. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020b
- [94]. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;
- [95]. Zhang Jj, Dong X, Cao YY, Yuan Yd, Yang Yb, Yan Yq, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020b;
- [96]. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine* 2020:1-3.
- [97]. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *Jama* 2020;

- [98]. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. medRxiv 2020;
- [99]. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease. 2020a;
- [100]. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal 2013;8(4):1297-371.
- [101]. Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Reassessment of a meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy for lower respiratory tract infections—Authors' reply. The Lancet Infectious Diseases 2018;18(2):141.
- [102]. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. The Journal of Clinical Investigation. 2020;130(5):2620-9.
- [103]. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun Rev. 2020:102567.
- [104]. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Science China Life Sciences 2020d;63(3):364-74.

- [105]. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases* 2020a
- [106]. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023-6.
- [107]. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;n/a(n/a).
- [108]. Wichmann D, Sperhake J-P, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020.
- [109]. Neumann F-J, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, et al. Effect of Human Recombinant Interleukin-6 and Interleukin-8 on Monocyte Procoagulant Activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17(12):3399-405.
- [110]. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;n/a(n/a).
- [111]. Nadia Bouattour, Amine B., Nouha F., Mariem D., Samir K., Chokri M., COVID-19 et Accident Vasculaire Cérébral : Quel lien et quelles particularités diagnostiques et thérapeutiques ?, *Revue Tunisienne de Cardiologie*, 2020.

- [112]. T. MOULIN, séances communes avec les sociétés société française de médecine vasculaire (SESSION SCIENTIFIQUE) Les accidents vasculaires cérébraux, Journal des Maladies Vasculaire.
- [113]. iadecola C, anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. nature medicine. 2011;17(7):796.
- [114]. grau a, Buggle f, Becher H, Zimmermann e, spiel m, fent T, et al. recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. neurology. 1998;50(1):196-203.
- [115]. ding p, Zhang s, yu m, feng y, long Q, yang H, et al. il- 17a promotes the formation of deep vein thrombosis in a mouse model. international immunopharmacology. 2018;57:132-8.
- [116]. Horvei l, grimnes g, Hindberg K, mathiesen e, njølstad i, Wilsgaard T, et al. C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14(8):1561-71.
- [117]. Hartmann p, schober a, Weber C. Chemokines and micrornas in atherosclerosis. Cellular and molecular life sciences. 2015;72(17):3253-66
- [118]. Belani P, Schefflein J, Kihira S, Rigney B, Delman BN, Mahmoudi K, et al. COVID-19 is an independant risk factor for acute ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2020
- [119]. SY Lee YH Khang HK. Lim Impact of the 2015 middle east respiratory syndrome outbreak on emergency care utilization and mortality in South Korea. Yonsei Med 2019 (60) [Medline]
- [120]. J Zhao A Rudd R. Liu Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. Stroke 2020 (51) [Medline]

- [121]. T Guo Y Fan M Chen
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219356> Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Medline]
- [122]. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. SSRN Electronic Journal 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025> [Published online April 2020].
- [123]. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;e201127
- [124]. yaghi s, ishida K, Torres J, mac grory B, raz e, Humbert K, et al. sars2-CoV-2 and stroke in a new york Healthcare system. stroke. 2020:sTroKeaHa. 120.030335.
- [125]. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez- Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. Neurology 2020. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>.
- [126]. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurological manifestations associated with COVID-19: a nationwide registry. medRxiv – Infect Dis Pub 2020.
- [127]. Varatharaj A, Thomas N, Ellul M, et al. UK-wide surveillance of neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19: the first 153 patients. SSRN 2020 [Published online May 22].

- [128]. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020.
- [129]. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020b;
- [130]. Amgalan A et Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered Questions. *J Thromb Haemost* 2020;
- [131]. Hottz ED, Bozza FA, Bozza PT. Platelets in Immune Response to Virus and Immunopathology of Viral Infections. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:121.
- [132]. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol* 2014;5:649.
- [133]. Beyrouti r, adams me, Benjamin l, Cohen H, farmer sf, goh yy, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with CoVid-19. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*. 2020.
- [134]. li s, Hafeez a, noorulla f, geng x, shao g, ren C, et al. preconditioning in neuroprotection: from hypoxia to ischemia. *progress in neurobiology*. 2017;157:79-91
- [135]. Bowles l, platton s, yartey n, dave m, lee K, Hart dp, et al. lupus anticoagulant and abnormal Coagulation Tests in patients with Covid-19. *new england Journal of medicine*. 2020.
- [136]. Martirosyan a, aminov r, manukyan g. environmental triggers of autoreactive responses: induction of antiphospholipid antibody formation. *frontiers in immunology*. 2019;10:1609.

- [137]. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;0 [null].
- [138]. European Stroke Initiative, AVC ischémique Prévention et Traitement Information pour médecins hospitaliers et libéraux, EUSI, 2003.
- [139]. Ministre de la santé, protocole de prise en charge des cas COVID-19, ministère de la santé Royaume du Maroc, 5 août 2020.
- [140]. Wu Z, McGoogan JM, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24
- [141]. OMS, Prise en charge clinique de l'infection respiratoire aiguë sévère (IRAS) en cas de suspicion de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), Organisation mondiale de la Santé 2020.)
- [142]. OMS. Mémento de soins hospitaliers pédiatriques : prise en charge des affections courantes de l'enfance – 2e éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015.
- [143]. OMS. Oxygénothérapie pour les enfants: manuel à l'usage des agents de santé. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2013.
- [144]. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 2017; 43(3): 304-77. Epub 2017/01/20. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. PubMed PMID: 28101605)

- [145]. NHLBI ARDS Network Tools [site Web].
(<http://www.ardsnet.org/tools.shtml>, consulté le 16 mars 2020).
- [146]. powers WJ, derdeyn Cp, Biller J, Coffey Cs, Hoh Bl, JaucheC, et al. 2015 american Heart association/American stroke association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the american Heart association/american stroke association. *stroke*. 2015;46(10):3020-35.
- [147]. Pauline Mondoloni, Pauline Gueneau, Yannick Béjot, Philippe Fagnoni, traitement de l'accident vasculaire cérébral, Elsevier Masson SAS, 2018.
- [148]. powers WJ, rabinstein aa, ackerson T, adeoye om, Bambakidis nC, Becker K, et al. guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american Heart association/american stroke association. *stroke*. 2019;50(12):e344-e418
- [149]. Nicolas Bruder, Salah Boussen, Accident vasculaire cérébral ischémique, Le Congrès Médecins. Conférence d'Essentiel ,2016
- [150]. snis releases recommendations for emergent neurointerventional patients during CoVid-19 [en ligne] <https://neuronewsinternational.com/snis-releases-covid-19-recommendations/> (consulté le 27 mai 2020)

- [151]. albers gW, marks mp, Kemp s, Christensen s, Tsai Jp, ortega-gutierrez s, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *new England Journal of medicine*. 2018.
- [152]. nogueira rg, Jadhav ap, Haussen dC, Bonafe a, Budzik rf, Bhuva p, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *new England Journal of medicine*. 2018.
- [153]. Turc g, Bhogal p, fischer u, Khatri p, lobotesis K, mazighi m, et al. european stroke organisation (eso)–European society for minimally invasive neurological Therapy (esminT) guidelines on mechanical Thrombectomy in acute ischaemic stroke endorsed by stroke alliance for europe (safe). *european stroke journal*. 2019;4(1):6-12.
- [154]. saver JI, goyal m, Van der lugt a, menon BK, majorie CB, dippel dW, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *Jama*. 2016.
- [155]. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). - *Lancet*. 1996; 348: 1329-39.
- [156]. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331-7.
- [157]. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706-17.

- [158]. Hao Q, Tampi m, o'donnell m, foroutan f, siemieniuk ra, guyatt g. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2018;363:k5108.
- [159]. pernerstorfer T, Hollenstein u, Hansen J-B, stohlawetz p, eichler H-g, Handler s, et al. lepirudin blunts endotoxininduced coagulation activation. *Blood, The Journal of the american society of Hematology*. 2000;95(5):1729-34.
- [160]. Kullaya V, de Jonge mi, langereis Jd, van der gaast-de Ce, Büll C, adema gJ, et al. desialylation of platelets by pneumococcal neuraminidase a induces adp-dependent platelet hyperreactivity. *infection and immunity*. 2018;86(10):e00213-18.
- [161]. Qureshi ai, abd-allah f, alsenani f, aytac e, Borhani- Haghighi a, Ciccone a, et al. management of acute ischemic stroke in patients with CoVid-19 infection: report of an international panel. *international Journal of stroke*. 2020:1747493020923234.
- [162]. Pr. S. AIDI, LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES, Cours Magistraux.
- [163]. Miller JD, Piper IR, Dearden NM. Management of intracranial hypertension in head injury: matching treatment with cause. *Acta Neurochir [suppl]* 1993 ; 57 (suppl) : 152-159
- [164]. Winkler R, Munoz-Ruiz L. Mechanism of action of mannitol. *Surg Neurol* 1995.

- [165]. Schneider GH, Helden AV, Franke R, Lanksh WR, Unterberg A. Influence of body position on jugular venous oxygen saturation, intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir [suppl]* 1993 ; 59 : 107-112
- [166]. S. Crozier a, F. Woimant b, *Infarctus cérébral grave : quelle prise en charge ? Acute management of severe ischemic stroke*, ELSEVIER MASSON, 2007.
- [167]. Levy DI, Rekate HL, Cherny WB, Manwaring K, Moss SD, Baldwin HZ. Controlled lumbar drainage in pediatric head injury. *J Neurosurg* 1995.
- [168]. K. Vahedi* et les investigateurs de DECIMAL, DESTINY et HAMLET, L'hémicraniectomie décompressive dans les infarctus sylviens malins, *La Lettre du Neurologue - Vol. XII - n° 1-2 - janvier-février 2008*.
- [169]. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215—22.].
- [170]. W. Hack, M. Kaste, J. Bogousslavsky, M. Brainin, A. Chamorro, K. Lees et al - European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. *European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003 - Cerebrovasc Dis*, 16 (2003).
- [171]. ALVAREZ-SABIN J, MOLINA CA, MONTANER J, ARENILLAS JF, HUERTAS R, RIBO M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* 2003 ; 34 : 1235-41.

- [172]. ALVAREZ-SABIN J, MOLINA CA, RIBO M, ARENILLAS JF, MONTANER J, HUERTAS R, et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke* 2004 ; 35 :2493-8.
- [173]. DIEZ-TEJEDOR E, FUENTES B. Acute care in stroke : the importance of early intervention to achieve better brain protection. *Cerebrovasc Dis* 2004
- [174]. ADAMS HP JR, BROTT TG, CROWELL RM, FURLAN AJ, GOMEZ CR, GROTTA J, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council
- [175]. susen s, Tacquard Ca, godon a, mansour a, garrigue d, nguyen p, et al. TraiTemenT anTiCoagulanT pour la preVenTion du risQue THromBoTiQue CHEZ un paTienT HospiTalise aVeC CoVid-19 eT surVeillanCe de l’HemosTase proposiTions du giHp eT du gfHT. giHp, gfHT; 2020.
- [176]. admin sfar. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l’hémostase — La SFAR. Société française d’anesthésie et de réanimation; 2020 [Internet],[cité 4 mai 2020]. Disponible sur : <https://sfar.org/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase/>.

- [177]. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *EurHeart J* 2020;41(4):543—603
- [178]. C Wu X, Chen Y, Cai Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. 2020
- [179]. JA Spero, JH Lewis, U. Hasiba. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thrombosis and haemostasis* 1980.
- [180]. F Zhou, T Yu, R Du. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
- [181]. J. Thachil. The versatile heparin in COVID-19. 2020.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 447

سنة: 2020

السكتة الدماغية الإقفارية وداء فيروس كورونا المستجد (بصدد 04 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف

السيدة ياسمين الوردى

المزودة في 18 غشت 1995 بالخميسات

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: السكتة الدماغية الإقفارية؛ مرض فيروس كورونا المستجد؛

مرض الالتهاب الرئوي الحاد؛ تخثر الدم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد الواحد بايت

مشرف

أستاذ في الإنعاش والتخدير

عضو

السيد نوفل الدغمي

عضو

أستاذ في الإنعاش والتخدير

عضو

السيد سعد زيدوح

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد جواد التادلي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد هشام بقالى

أستاذ في الإنعاش والتخدير