

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLED BLIDA



FACULTE : MEDECINE

DEPARTEMENT : PHARMACIE

Sujet :

COVID-19 ET COAGULOPATHIE

Mémoire de fin d'études
présentée pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

par :

SLIMANI LOBNA

SAOUDIA SIHEM OUM ELKHIER

Encadrée Par :

Dr AOUAM NABILA

Maître Assistante En Hémobiologie et transfusion sanguine

Présenté le 15 septembre 2022 devant le jury composé de :

DR HAMEL Présidente Maître Assistante En Hémobiologie et transfusion sanguine.

DR NAIT KACI Examinatrice Maître Assistante En Hémobiologie et transfusion sanguine.

Remerciement

Je tiens tous d'abord à exprimer notre profonde gratitude envers le bon DIEU de nous avoir guidé dans la réalisation de ce travail.

A Dr HAMEL : Maître assistante en Hémiobiologie et Transfusion sanguine . Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire . Nous vous demandons de trouver ici le témoignage de nos plus chaleureux remerciements et de notre plus profond respect.

A Notre chère encadrante de mémoire Dr . AOUIAM NABILA : Maître assistante en hémiobiologie et transfusion sanguine au niveau de laboratoire central de CHU BLIDA unité FRANZ FANON. Nous vous serons toujours reconnaissantes d'avoir accepté de nous encadrer dans notre projet de fin d'étude, et de nous avoir aidé avec patience et bienveillance malgré vos grandes occupations. Nous apprécions vos compétences pédagogiques, votre sens du devoir et vos conseils avisés. Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un modèle à suivre nous vous prions de trouver ici le témoignage de nos plus vifs remerciements et notre profond respect.

Aux membres du jury : Dr NAITKACI ; Maître assistante en hémiobiologie et transfusion sanguine. Vous nous faites le grand honneur en acceptant de juger ce modeste travail. Nous vous remercions pour le temps consacré à la lecture et à l'évaluation du manuscrit. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères gratitude et notre grand respect.

Un merci amical que nous adressons à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour réaliser ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

- ♠ *A mes chère parents MOULOUD et DALILA, pour tous les sacrifices et les efforts que vous avez consentis pendant toutes ces années pour mon éducation et formation. Aucune dédicace et aucun mot ne sauraient exprimer mon amour et estime que j'ai pour vous. Que Dieu tout puissant vous préserve et vous procure longue et heureuse vie.*
- ♠ *A la mémoire de mon grand père MOHAMED, que dieu lui garde dans son vaste paradis.*
- ♠ *A mon cher mari MAHMOUD, ma moitié pour ton amour, ta tendresse ta patience et ta compréhension.*
- ♠ *A mes frères MOHAMED et ABDERAHMANE et ma sœur MANAR, pour votre présence et votre soutien continu durant toutes ces années. Je vous souhaite le meilleur.*
- ♠ *À toute ma Famille, mes oncles NABIL et HALIM, ma tante HAYAT, mes chères grands mère MESSAOUDA et ZOËRA, Je vous remercie pour votre soutien et encouragements constants et continus. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour et respect. A mes amis, en particulier Wissem, Narimane et Malak,*
- ♠ *A mon adorable binôme SIHEM.*
- ♠ *A tous ceux qui ont assuré notre formation.*

LOUBNA.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

♠ *A mes cher parents : BRAHMI ZHOUR et SAOUDIA ABDARRAHMAN, Quoi que je fasse où je dise je ne serais point vous remercier comme il se doit. Vous affectez me couvrir, votre bienveillance me guide et votre présence à mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les obstacles que je fasse.*

♠ *A ma chère tante OUM ELKHIËR, Tu as toujours été à mes cotés pour me soutenir et m'encourager que ce travail traduit ma gratitude à mon affection.*

♠ *A mes frères : KAMEL, KHALLED, SAMIR et AMINE, à ma famille et mes proches : FATIHA, ILHEM, KARIMA ET LOUBNA, ma tante DJAMILA et mon oncle MUSTAPHA, ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de réalisation de ce travail, ils m'ont chaleureusement supporté et m'encourager tout au long de mon cursus.*

♠ *A ma très cher RANIA, mes amis d'enfance : AHLLEM, IMEN, À KAHINA, CHAIMA, KHADIDJA, KHADOUJ, NESRINE, IKREM, AMEL, AMINA, que j'ai passé de très beaux moments, je vous aime merci d'avoir été une maison pour moi pendant ces années*

Pour ma coéquipière, j'ai eu la chance de travailler.

♠ *Dernier mais pas moins, je voudrais exprimer mes remerciements les plus chaleureux à tous ceux qui m'ont aidé, qui m'ont soutenu et encouragé Je vous aime.*

Sihem.

RÉSUMÉ

La COVID 19 est devenu une urgence mondial de santé publique , au cours des stades avancés les patients présentaient Un état d'hypercoagulation déclenché par la réponse inflammatoire profonde . De nombreux travaux se sont intéressés a l'étude de ces anomalies de coagulation et cet état d'hypercoagulabilité était décrit comme une coagulopathie associé au Covid (CAC) .

Notre travail a pour objectif d'identifier les anomalies de l'hémostase caractéristique du COVID-19 afin d'évaluer l'incidence d'une CAC et leur risque sur le pronostic vital.

Il s'agit d'une étude rétro-prospective menée entre Janvier 2022 et Avril 2022. Notre population d'étude est représentée par des patients atteints d'une infection à SARS Cov-2, hospitalisés au niveau du (CHU) Blida unité FRANZ FANON. Nous avons rapporté des informations concernant les critères démographiques des patients , les Co-morbidités ainsi que l'évolution. Un bilan d'hémostase est effectuée(numération des plaquettes , TP INR et le taux des D – Dimères). L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS et l'Excel. Le score utilisé pour diagnostiqué la CAC est le score de **Iba *et al.***

Notre étude a été réalisée sur 186 patients , admis Selon la sévérité entre isolement et réanimation.La moyenne d'âge de nos patients est de 67 ans, la tranche d'âge la plus touché est celle supérieur à 65 ans.Ainsi, 79% des patients de réanimation qui ont plus de 65 ans sont décédés .62.4% de nos patients présentaient des antécédents personnels dont l'HTA et le Diabète étaient les plus fréquents. la thrombopénie était significativement plus élevé chez les les patients décédés (48,4%) que chez les patients survies (27,4%) . aussi, un TP bas était présent chez 61,7% des patients de reanimation ($p=0,009$) et un INR>1.2chez les patients décédés(62,1%) .

Concernant le taux des d-dimère 65% des patients réanimées ont une valeur supérieur à 1 $\mu\text{g/mL}$ et associé à un pronostique sombre. la CAC etait présente chez 45,7% de nos patients .Ainsi nous avons constaté une différence nettement significative entre les patients décédés qui présentaient une CAC (66,1%) et les patients survies (35,5%) ($P < 0,0001$ et un $\text{OR}=3,5$ $[\text{IC}]=1,8-6,7$).

Notre étude nous a permet d'évaluer la fréquence des anomalies de l'hémostase chez les patients atteints de COVID-19 qui ont contribué à définir la CAC sont incidence et impact pronostique.

Mots clés: COVID—19, Hemostase, Coagulopathie, Coagulopathie associer au covid (CAC) .

ABSTRACT

COVID-19 has become a global public health emergency, during the advanced stages patients presented with a state of hypercoagulation triggered by the deep inflammatory response. Many works have focused on the study of these coagulation abnormalities and this condition was described as coagulopathy associated with Covid (CAC).

Our work aims to identify the abnormalities of hemostasis characteristic of COVID-19 in order to assess the incidence of CAC and their risk on the vital prognosis.

This is a retro-prospective study conducted between January 2022 and April 2022. Our study population is represented by patients with SARS Cov-2 infection, hospitalized at the (CHU) Blida unit FRANZ FANON. We reported information regarding patient demographics, co-morbidities, and outcome. A hemostasis assessment is performed (platelet count, TP INR and the rate of D-Dimers). Statistical analysis was performed using SPSS and Excel software. The score used to diagnose CAC is the score of **Iba et al.**

Our study was carried out on 186 patients, admitted According to the severity between isolation and resuscitation. The average age of our patients is 67 years old, the age group most affected is that over 65 years old. Thus, 79% intensive care patients who are over 65 died. 62.4% of our patients had a personal history of which hypertension and diabetes were the most common. thrombocytopenia was significantly higher in deceased patients (48.4%) than in surviving patients (27.4%). also, a low PT was present in 61.7% of intensive care patients ($p=0.009$) and also an $INR>1.2$ in deceased patients (62.1%).

Concerning the level of d-dimer 65% of resuscitated patients have a value greater than $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ is associated with dark prognostic. CAC was present in 45,7% We found a clearly significant difference between deceased patients who presented with CAC (66.1%) and survival patients (35.5%) ($P < 0.0001$ and an $OR = 3.5$ [CI]=1.8-6.7).

Our study allowed us to assess the frequency of hemostasis abnormalities in patients with COVID-19 that helped define CAC are incidence and prognostic impact.

Our study allowed us to assess the frequency of hemostasis abnormalities in patients with COVID-19 and their prognostic impact.

Keywords: COVID—19, Hemostasis, Coagulopathy, coagulopathy associated with covid (CAC).

ملخص

لقد احدثت فيروس كورونا 2019 حالة طوارئ عالمية ، خلال المراحل المتقدمة من المرض يتعرض المرضى لحالة فرط تخثر ناتج عن الاستجابة الالتهابية العميقة. ركزت العديد من الدراسات على دراسة هذه التغيرات في التخثر ووصفت هذه الحالة على أنها تجلط الدم المرتبط بفيروس كورونا 2019.

يهدف عملنا إلى تحديد تغيرات تحليل الدم المميزة لكورونا 2019 من أجل تقييم حدوث تجلط الدم الناتج عن فيروس كورونا 2019 ومخاطرها على حياة الانسان.

هذه دراسة رجعية تم إجراؤها بين يناير 2022 وأبريل 2022. ويمثل عينه دراستنا مرضى مصابين بعدوى السارس 2 ،والذين تم نقلهم إلى المستشفى البلدية وحدة فرانس فانون. جمعنا معلومات تتعلق بالتركيبة السكانية للمرضى ، والتاريخ الطبي، كما تم إجراء ت دم (عدد الصفائح الدموية TP INR ، ومعدل D Dimers تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامجي SPSS و. Excel النتيجة المستخدمة لتشخيص تجلط الدم الناتج عن فيروس كورونا هي دراسه Iba et al

أجريت دراستنا على 186 مريضاً تم استشفائهم طبقاً للحاله بين العزل والإنعاش ، متوسط عمر مرضانا 67 سنة ، الفئة العمرية الأكثر تضرراً هي أكثر من 65 سنة ، 79 ٪ من مرضى العناية المركزة الذينهم أكبر من 65 عاماً. كان لدى 62.4 ٪ من مرضانا امراض مزمنة حيث كان ارتفاع ضغط الدم والسكري أكثر شيوعاً. كان نقص الصفائح أعلى بشكل ملحوظ في المرضى المتوفين (48.4٪) منه في المرضى الأحياء (27.4٪). أيضاً ، كان PT منخفضاً في 61.7 ٪ من مرضى العناية المركزة (p=0.009) وأيضاً $INR > 1.2$ في المرضى المتوفين (62.1٪). فيما يتعلق بمستوى ، d-dimer فإن 65 ٪ من المرضى الذين تم إنعاشهم لديهم قيمة ضعف القيمة الطبيعية ، وترتبط القيمة الأكبر من 1 ميكروغرام / مل بالنتيجة المميتة لفيروس كورونا 2019. كان تجلط الدم موجوداً في ... /وجدنا فرقاً مهماً بشكل واضح بين المرضى المتوفين الذين عانوا من تجلط الدم (66.1٪) والمرضى الذين بقوا على قيد الحياة ($P < 35.5$) ($OR = 3.5$ [CI] = 1.8-6.7) .

سمحت لنا دراستنا بتقييم تواتر تغيرات تحاليل الدم لدى مرضى كورونا 2019 التي ساهمت في تشخيص هذا التخثر وتأثيره على حياة الانسان.

الكلمات المفتاحية : فيروس كورونا 19 ، الإرقاء ، تجلط الدم ، تجلط الدم المرتبط بفيروس كورونا 19.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX.....	IV
LISTE DES FIGURES :.....	V
LISTE DES ABREVIATIONS :.....	VI
INTRODUCTION GENERALE :.....	1
CHAPITRE I : RAPPEL SUR LE COVID 19 :.....	2
HISTORIQUE.....:	2
2. EPIDIMIOLOGIE :	2
2.1. DANS LE MONDE :	2
2.2. EN ALGERIE :	2
3. L'AGENT PATHOGENE :	3
3.1. DEFINITION :	3
3.2. STRUCTURE ET GENOME :	3
3.3. CYCLE DE REPLICATION :	3
4. PATHOGENICITE :	4
4.1. MODES DE TRANSMISSION :	4
4.2. MECANISME DE PENETRATION :	5
4.3. FACTEURS DE RISQUE :	5
4.4. MANIFESTATION CLINIQUE :	5
5. DIAGNOSTIC :	6
5.1. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE POUR LA DETECTION DES ACIDES NUCLEIQUES :	6
5.2. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE :	7
5.3. TEST SEROLOGIQUE :	8
5.4. TEST ANTIGENIQUE.....	8

CHAPITRE II : RAPPEL SUR L'HEMOSTASE :	9
1. DEFINITION DE L'HEMOSTASE:	9
2. L'HEMOSTASE PRIMAIRE :	9
2.1. DEFINITION :	9
2.2. LES ACTEURS DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE :	9
2.3. LE DEROULEMENT DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE :	10
2.4. REGULATION :	11
3. COAGULATION :	11
3.1. DEFINITION :	11
3.2. LES ACTEURS DE LA COAGULATION :	12
3.3. LE DEROULEMENT DE LA COAGULATION :	13
3.4. LA REGULATION DE LA COAGULATION :	14
4. FIBRINOLYSE :	15
4.1. DEFINITION :	15
4.2. LES ACTEURS DE LA FIBRINOLYSE.....	15
4.3. LE DEROULEMENT DE LA FIBRINOLYSE :	16
CHAPITRE III : COVID 19 ET COAGULOPATHIE :	17
1. LA COAGULOPATHIE ASSOCIE AU COVID-19 :	17
2. FACTEURS DE RISQUE :	17
3. MECANISMES :	17
3.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LACOAGULOPATHIE ASSOCIÉE AU COVID-19:...	17
4. ÉVALUATION DE LA COAGULOPATHIE AU COURS DU COVID-19 :	22
4.1. ANOMALIES DU BILAN DE LA COAGULATION :	22
4.2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA CAC :	22
5. DÉFIS AVEC LE TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE ACTUEL :	23

I.MATERIELS ET METHODES :	26
1.OBJECTIF DE L'ÉTUDE:.....	26
2.MATÉRIELS:.....	26
2.1. TYPE ET LIEU D'ÉTUDE:.....	26
2.2. POPULATION DE L'ÉTUDE:.....	26
2.3. MATÉRIEL BIOLOGIQUE:.....	26
2.4.MATÉRIEL DE LABORATOIRE:.....	27
3. METHODES :.....	27
3.1. RECUEIL DES DONNÉES:.....	27
3.2. MÉTHODE DE DOSAGE DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUE.....	27
3.3. SCORE UTILISÉ POUR LE DIAGNOSTIC LA CAC.....	28
3.4. ANALYSE STATISTIQUE.....	29
II: RESULTATS ET DISCUSSION.....	30
1. RÉSULTATS:	30
1.1. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ÉTUDIÉE:.....	30
1.2. ANALYSE DES DONNÉES BIOLOGIQUES:.....	35
1.3. LA COAGULOPATHIE ASSOCIÉE AU COVID-19 (CAC):.....	42
1.4. ANALYSE STATISTIQUE DES PARAMÈTRES DE L'HÉMOSTASE:.....	43
2. DISCUSSION:.....	47
3. LIMITES:.....	49
COCNCLUSION GENERALE :	50
BIBLIOGRAPHIE :	51
ANNEXE :	57

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1: Bio marqueurs caractéristiques de la coagulopathie associée à COVID-19	23
Tableau 2 : Répartition des patients en fonction du sexe et le service.....	30
Tableau 3 : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le service.....	30
Tableau 4: Répartition des patients selon l'évolution.....	31
Tableau 5: Répartition des patients selon les caractéristiques démographiques et l'évolution....	32
Tableau 6 : répartition des patients en fonction de la Co-morbidité et le service.....	33
Tableau 7 : Répartition des patients en fonction de la Co-morbidité et l'évolution.....	34
Tableau 8 : Incidence du taux des plaquettes.....	35
Tableau 9 : l'incidence de la thrombopénie en fonction du service.....	35
Tableau 10 : Incidence de la thrombopénie en fonction de l'évolution.....	36
Tableau 11 : Incidence du taux de prothrombine.....	37
Tableau 12 : Incidence de la baisse du TP en fonction du service.....	37
Tableau 13 : Incidence de la baisse du TP en fonction de l'évolution.....	38
Tableau 14 : L'incidence d'un INR > 1.2.....	38
Tableau 15 : L'incidence d'un INR > 1.2 en fonction du service.....	39
Tableau 16 : L'incidence d'un INR > 1.2 en fonction de l'évolution.....	39
Tableau 17 : Incidence du taux des di-dimères patients COVID-19.....	39
Tableau 18 : Incidence d'un taux des D-dimère > 1000 ng/ ml en fonction du service.....	40
Tableau 19 : Répartition des patients selon le taux des di-dimère et l'évolution.....	40
Tableau 20 : des taux moyens des paramètres d'hémostase.....	41
Tableau 21 : l'incidence de la CAC.....	42
Tableau 22 : l'incidence de la CAC en fonction des services.....	42
Tableau 23 : l'incidence de la CAC en fonction de l'évolution.....	43
Tableau 24 : Incidence de la CAC en fonction de l'évolution au service de réanimation.....	44
Tableau 25 : Analyses des anomalies de l'hémostase en fonction du service.....	45
Tableau 25: Analyse des anomalies de l'hémostase en fonction de l'évolution.....	46

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2:.....	4
Figure 2: Les Phases de l'hémostase:.....	9
Figure3: Schéma synoptique de l'hémostase primaire:.....	11
Figure4: Schéma de la coagulation:.....	14
Figure 5: Activateurs et inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse:.....	16
Figure 6: Caractéristique de la coagulopathie associée au COVID-19:.....	18
Figure 7: Voies menant à la réponse immuno-thrombotique:.....	20
Figure 8: Les mécanismes de la coagulopathie associée au COVID-19:.....	21
Figure 9: Répartition des patients selon les tranches d'âge dans chaque service.....	31
Figure 10: Répartition des patients selon l'évolution dans chaque service.....	31
Figure 11: Répartition des patients selon les catégories d'âge et l'évolution.....	32
Figure 12: Répartition des patients en fonction de la Co-morbidité et le service.....	34
Figure 13: répartition des patients en fonction de la présence de Co-morbidité et l'évolution.....	35
Figure 14: Incidence de la thrombopénie en fonction du service.....	36
Figure 15: Incidence de la thrombopénie en fonction de l'évolution.....	36
Figure 16: Incidence de la baisse du TP en fonction du service.....	37
Figure 17: Incidence de la baisse du TP en fonction de l'évolution.....	38
Figure 18: Incidence d'un taux des D-dimère > 1000 ng/ ml en fonction du service.....	40
Figure 19: Répartition des patients selon le taux des di-dimère et l'évolution.....	41
Figure 20: Incidence d'une Coagulopathie associée au COVID-19 en fonction du service.....	43
Figure 21: Incidence de la Coagulopathie associée au COVID-19 en fonction de l'évolution.....	43
Figure 22: Incidence de la CAC en fonction de l'évolution au service de réanimation.....	44

LISTE DES ABREVIATIONS

- **A1–A3**: domaines du facteur de von Willebrand.
- **ACE**: Angiotensin-Converting Enzyme.
- **ADAMTS**: A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin.
- **ADAMTS13** : A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13.
- **ADN**: Acide Désoxyribonucléique.
- **ADP**: Adénosine Diphosphate.
- **AOD**: Anticoagulants Oraux Directs.
- **APS**: Syndrome Des Antiphospholipides.
- **ARN**: Acide Ribonucléique.
- **AT**: Antithrombine.
- **ATP**: Adénosine Triphosphate.
- **BTG**: Béta Thromboglobine.
- **Ca**: Calcium.
- **CAC**: Coagulopathie Associée Au COVID-19.
- **CD**: Clusters de Différenciation.
- **CHU**: Centre Hospitalier Universitaire.
- **CIVD**: Coagulation Intravasculaire Diffus.
- **CK**: Cytokines.
- **COV RaTG13**: Coronavirus De Chauve Souris.
- **COVID-19**: Coronavirus Disease 2019.
- **CRP**: Protéine C-Réactive.
- **DAMP**: Modèles Moléculaires Associés Aux Dommages.
- **DAMPS**: Modèles Moléculaires Associés au Danger.
- **DD**: D'dimère.

- **DIC:** Coagulation Intravasculaire Disséminée.
- **E:** Les protéines d'enveloppe.
- **ECMO:** Extracorporeal Membrane Oxygenation.
- **ELISA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
- **EP:** Embolie Pulmonaire.
- **ETEVE:** Événements Thromboemboliques Veineux.
- **FDR:** Facteur De Risque.
- **FSF:** Facteur Stabilisant la fibrine.
- **FT:** Facteur Tissulaire.
- **FVW:** Facteur de Von Willebrand.
- **GFHT:** Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose.
- **GIHP:** Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-Opératoire.
- **GLA:** Acide Glutamique.
- **GP:** Glycoprotéine.
- **HBPM:** Héparine de Bas Poids Moléculaire.
- **HE:** Hémagglutinine-Esterase.
- **HIF:** Hypoxia Inducible Factors.
- **HLH:** Lymphohistiocytose Hémophagocytaire.
- **HNF:** Héparine Non Fractionnée.
- **HPS:** Syndrome Hémophagocytaire.
- **HR:** Heptad Repeat.
- **HTA:** Hypertension Artérielle.
- **ICAM:** Molécule d'Adhésion Intercellulaire.
- **IFN:** Interféron.
- **Ig:** Immunoglobuline.
- **IL:** Interleukine.
- **IL:** Interleukine.
- **IMC:** Indice de Masse Corporelle.
- **Kg:** Kilogramme.
- **LAMP:** L'amplification Isotherme Médiée par Boucle

- **M:** Les Protéines Membranaires.
- **MAC:** Complexe d'Attaque Membranaire.
- **MASP:** Protéase Associée à la MBL.
- **MAT:** Microangiopathie Thrombotique
- **MBL:** Lectine Liant le Mannose.
- **MERS-CoV:** Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
- **mg/l:** milligramme/litre
- **MTEV:** Maladie Thromboembolique Veineuse.
- **N:** Les protéines de la nucléocapside
- **NET:** Extracellulaires de Neutrophiles
- **NETs:** pièges extracellulaires de neutrophiles.
- **NF-KB:** Facteur Nucléaire kappa-light-chain-enhancer des lymphocytes B activés.
- **NO:** Monoxyde d'Azote
- **NOD:** Nucleotid-binding Oligomerization Domain Proteins.
- **OHND:** Oxygénothérapie Nasale à Haut Débit.
- **OMS:** Organisation Mondiale de la Santé.
- **Orf:** Open Reading Frames.
- **PAI-1:** plasminogène activator inhibitor
- **PCR:** Réaction en Chaîne par Polymérase.
- **PDF:** Produit de Dégradation de Fibrine.
- **PF4:** Facteur 4 Plaquettaire.
- **PGI:** Prostaglandine.
- **PH:** Potentiel Hydrogène.
- **PK-KHPM:** Prékallikréine en Kallikréine
- **Pp:** Polyprotéine
- **RdRpARN:** Polymérase ARN-Dépendante
- **RT-PCR:** Rétrotranscriptase PCR.
- **S:** La Glycoprotéine de Surface.
- **S1/S2** Sous Unités.
- **SARS-CoV:** Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère.

- **SDRA**: Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë.
- **SIC**: Coagulopathie Induite par le Sepsis.
- **TAFI**: Thrombine Activable Fibrinolysis Inhibitor.
- **TDM**: Tomodensitométrie Thoracique.
- **TE**: Thromboembolie.
- **TEV**: Thromboembolie Veineuse.
- **TFPI**: Inhibiteur du Facteur Tissulaire.
- **TLR**: Toll Like Receptors.
- **TNF**: Facteur de Nécrose Tumorale.
- **t-PA**: Tissue Plasminogen Activator.
- **TVP**: Thrombose Veineuse Profonde.
- **TX**: Thromboxane.
- **UI/j**: Unité International par Jour.
- **u-PA**: Urokinase-Type Plasminogène Activator.
- **USI**: Unité de Service Intérieure.
- **VCAM** : molécule d'adhésion cellulaire vasculaire.

INTRODUCTION GENERALE

En décembre 2019, une nouvelle épidémie s'est déclarée, due à un nouveau virus des betacoronavirus (SARS-COV2) coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, démarrant de la ville de Wuhan en Chine. Le 11 Mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé a qualifié cette maladie de pandémie mondiale causant l'infection de plus de 20 millions de patients. Le virus SARS-CoV-2 est connu pour provoquer des symptômes cliniques de gravité variable, allant des symptômes pseudo-grippaux courants au syndrome de détresse respiratoire aigu SDRA et au décès **(66)**.

En plus du SDRA , il a été constaté qu'au cours des stades avancés de la maladie les patients présentaient des troubles de la coagulation, responsables de complications thromboemboliques fatales. Ainsi Les principales anomalies de la coagulation décrites suggèrent la présence d'un état d'hypercoagulation déclenché par la réponse inflammatoire profonde et complexe au virus "thrombo-inflammation". L'altération pratiquement constante, en particulier ceux atteints d'une forme grave, est l'élévation des D-dimères qui été associée à des événements thrombotiques fréquents.

Actuellement, cet état d'hypercoagulation est défini comme « une coagulopathie associée au COVID-19 » (CAC) et elle est considérée comme l'un des aspects clés de la physiopathologie de l'infection par le SRAS-CoV-2. D'autres anomalies de la coagulation tels que des taux élevés de fibrinogène, une légère diminution du nombre de plaquettes et, dans certains cas, un temps de prothrombine (PT) prolongé peuvent être associés à cette CAC **(41)** .

Ainsi une meilleure compréhension de la physiopathologie sous-jacente et en particulier des troubles de l'hémostase, permettra de mieux diagnostiquer cette CAC et une meilleure prise en charge. Notre travail a pour objectif d'évaluer les données disponibles sur les mécanismes de la coagulopathie au cours du COVID-19 ainsi que de décrire et d'évaluer l'incidence de la CAC et son impact sur le pronostic vital **(67)**.

1. HISTORIQUE

Après le SARS-CoV-1 (syndrome respiratoire aiguë sévère) en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV (syndrome respiratoire du Moyen orient) en 2012 dans la péninsule arabique responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, le SARS-COV-2 s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans **(1)**.

L'incidence du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV a montré le potentiel de transmission de nouveaux SARS-COV-2 émergents d'un animal à l'être humain (Une anthroozoonose) et de personne à personne **(2)**. Ils appartiennent tous aux Coronaviridae. Une famille caractérisée par une grande variabilité génétique et recombinaison intense ce qui explique la facilité de sa distribution parmi les humains et les animaux dans le monde **(3)**.

2. EPIDÉMIOLOGIE

2.1. DANS LE MONDE

Les premiers cas d'infection par ce nouveau coronavirus ont été identifiés en Chine, à Wuhan, en décembre 2019. L'épidémie de Covid-19 s'est étendue en quelques semaines à l'ensemble de la Chine continentale, où elle semble avoir été rapidement maîtrisée grâce aux mesures de santé publique. Des cas ont cependant été diagnostiqués sur tous les continents et, dès le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé a reconnu le caractère pandémique de la Covid-19. À partir de fin février 2020, l'Europe de l'Ouest est devenue la région où l'épidémie se développait le plus rapidement.

Début mai 2020, le continent américain est devenu le nouvel épice de l'épidémie, alors qu'une montée inquiétante du nombre de contaminations était observée au Moyen-Orient, en Asie du Sud-Est et en Afrique **(4)**. En date du 2 Juillet 2022, 549M cas de COVID-19 ont été confirmés et plus de 6.24M personnes sont décédées. Le virus est actuellement présent dans plus de 99.3% des pays sur cinq continents **(5)**.

2.2. EN ALGERIE

Le 1er cas, un ressortissant italien, a été notifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hassi Messaoud dans la wilaya de Ouargla. A partir du 02 mars 2020 un foyer a été détecté dans la wilaya de Blida suite à une alerte lancée par la France après la confirmation au COVID-19 de deux citoyens Algériens résidant en France ayant séjourné en Algérie. Depuis l'épidémie s'est étendue à l'ensemble du territoire national **(6)**. En Mars 2022 le nombre total des cas confirmés s'élève ainsi à 265.562, celui des décès à 6.872, alors que le nombre des patients guéris est passé à 178.198 cas **(7)**.

3. L'AGENT PATHOGENE

3.1. DÉFINITION

Les coronavirus sont des virus à ARN qui contiennent les plus grands génomes de tous les virus à ARN. Ils appartiennent à la sous famille des Orthocoronavirinae dans la famille des Coronaviridae, de l'ordre des Nidovirales. Cette sous famille comprend quatre genres à coronavirus : α coronavirus, β coronavirus, γ coronavirus et δ coronavirus. Le SARS CoV2 appartient à la famille de coronavirus du genre : β coronavirus. L'analyse génétique a révélé qu'il partage la plus grande similarité génétique (96.3%) avec le COV RaTG13 (coronavirus de chauve souris); c'est pourquoi l'OMS a considéré les chauve souris étant donné le réservoir naturel de SARS CoV2 (9,10).

3.2. STRUCTURE ET GÉNOME

Le SAR-COV2 comme tous Les coronavirus est une particule enveloppée, sphérique associée à un ARN simple brin(monocaténaire) positivement polarisé, non segmenté, a une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S. Au microscope électronique, il a de gros péplomères qui le fait ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie « couronne » (11).

Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires (1) :

- ◆ La glycoprotéine de surface (S): responsable de la reconnaissance des récepteurs des cellules hôtes.
- ◆ Les protéines membranaires (M): responsables de la mise en forme des virions.
- ◆ Les protéines d'enveloppe (E): responsables de l'assemblage et de la libération des virions.
- ◆ Les protéines de la nucléocapside (N): sont impliquées dans l'emballage du génome de l'ARN et des virions et jouent un rôle dans la pathogénicité en tant qu'inhibiteur de l'interféron (IFN).
- ◇ Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE) et la protéine 3a / b et la protéine 4a / b (12).

3.3. CYCLE DE RÉPLICATION

Le cycle de réplication des coronavirus commence par la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1b) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales avec ce mécanisme le virus se propage dans le corps et les cellules hôtes sont endommagées (13,14).

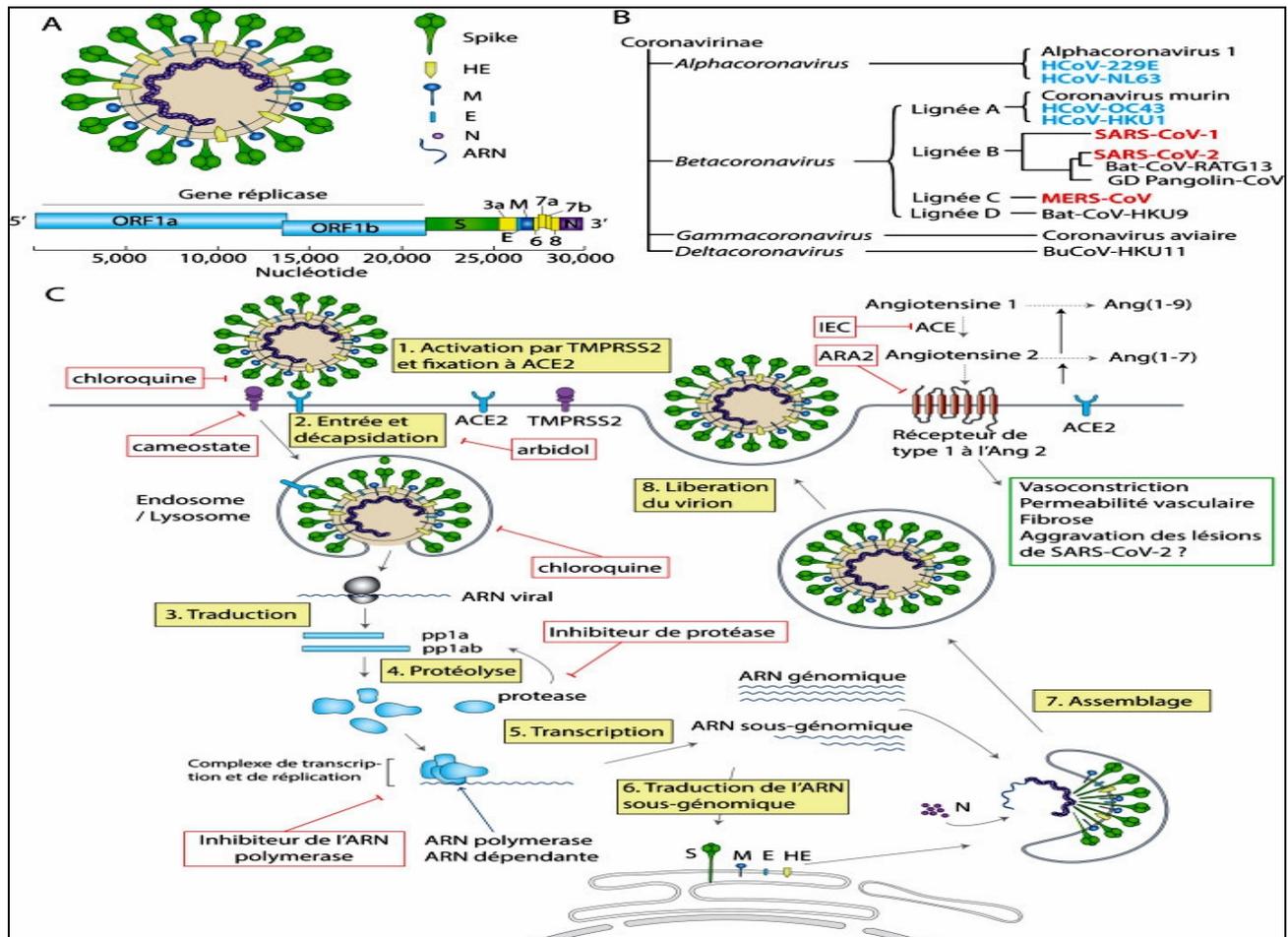


Figure 1 : Phylogénie, structure et répllication du SARS-CoV-2 (1).

4. PATHOGENÈSE

4.1. LE MODE DE TRANSMISSION

A. Les gouttelettes : SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes.

B. Autres voies de transmission : En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative.

De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (1).

4.2. LE MÉCANISME DE PÉNÉTRATION

Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (Angiotensin-converting enzyme), récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles: la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) et HR2. L'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus(1). Le tropisme du Sars-CoV-2 explique en grande partie les différentes manifestations rencontrées. Le récepteur viral est la protéine angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), présente sur l'ensemble du tractus respiratoire, mais également sur les cellules du tractus gastro-intestinal et les cellules endothéliales. La réaction immunitaire en réponse à l'infection est un autre élément essentiel de la physiopathologie de la maladie (4). De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (15).

4.3. FACTEURS DE RISQUE

Le diabète l'HTA et autres maladie comme les cancers l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance hépatique le tabagisme sont tous des facteurs d'évolution défavorable de COVID. Le surpoids et l'obésité, l'âge avancé, le sexe masculin, la présence d'une dyspnée, l'élévation des paramètres inflammatoires et la lymphopénie étaient des facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 chez les patients hospitalisés (16).

4.4. MANIFESTATION CLINIQUE

La présentation clinique de l'infection au SarsCoV-2 est très polymorphe. La proportion de formes asymptomatiques est encore débattue, elle se situe probablement autour de 15 %. Chez les patients symptomatiques, la période d'incubation suivant la contamination dure moins de quatorze jours (médiane cinq jours). manifestations classiques de la maladie sont celles d'une virose respiratoire, allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à une pneumonie sévère. Les symptômes le plus fréquemment rapportés sont la toux (75 %), plutôt sèche, la fièvre (50 %) et la dyspnée (30 %). Des signes digestifs (diarrhées) et des céphalées peuvent les accompagner. La proportion exacte de chacune de ces manifestations dépend de la sévérité de la forme clinique.

Enfin, un des signes les plus évocateurs est la survenue de troubles du goût (dysgueusie) et de l'odorat (anosmie, hyposmie), réversibles la plupart du temps dans les trente jours. Ils pourraient être en lien avec une atteinte du rhinencéphale (4). Le COVID-19 a également été associé à une

maladie hypercoagulable, augmentant le risque de thrombose veineuse. Il existe également des enregistrements de symptômes neurologiques (tels que fatigue, étourdissements et troubles de la conscience), d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques et de lésions musculaires. De nombreux symptômes extrapulmonaires comprennent des manifestations cutanées et oculaires.

❖ Dans les cas graves ; les signes distinctifs sont le choc septique, la septicémie, les saignements extrêmes et continus résultant d'anomalies de la coagulation et l'acidose métabolique (2).

5. DIAGNOSTIC

Le diagnostic précoce et l'isolement des patients suspects jouent un rôle essentiel dans le contrôle de cette épidémie. La spécificité et la sensibilité des différentes techniques de diagnostic diffèrent selon les populations et les types d'équipements utilisés. Plusieurs procédures ont été recommandées pour le diagnostic de COVID-19 :

5.1. DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE POUR LA DÉTECTION DES ACIDES NUCLÉIQUES

Deux technologies largement utilisées pour la détection des acides nucléiques du SRAS-CoV-2 sont la RT-PCR en temps réel (RT-PCR) et le séquençage à haut débit (2). La détection de l'ARN des cas positifs au COVID-19 dans les échantillons des voies respiratoires par la méthode de PCR quantitative en fluorescence est d'un grand soutien pour le diagnostic étiologique (17). Cependant, l'application de la technologie de séquençage à haut débit dans le diagnostic clinique est limitée en raison de sa dépendance à l'équipement et de son coût élevé (18).

A. RT-PCR :

L'accès à l'ensemble de la structure du génome du SARS-CoV-2 a permis la conception d'amorces spécifiques et a introduit les meilleurs protocoles de diagnostic. La sensibilité de cette technique a été grandement améliorée par l'utilisation de sondes spécifiques pour les autres gènes spécifiques au virus, y compris l'ARN polymérase ARN-dépendante (*RdRp*) dans la région ORF1ab, Nucleocapsid (*N*) et Envelop (*E*).

Actuellement, Chan et al. ont proposé un nouveau test RT-PCR ciblant une séquence du RdRp/Hel qui pourrait détecter une faible charge de SARS-CoV-2 dans les échantillons des voies respiratoires supérieures, de plasma et de salive sans aucune réactivité croisée avec d'autres virus respiratoires courants. L'OMS recommande le test du gène E comme dépistage de première ligne, suivi du test du gène RdRp comme test de confirmation.

Généralement, la RT-PCR quantitative a une spécificité élevée en tant que test de référence pour le diagnostic final de COVID-19. Cependant, sa sensibilité pourrait être variable en fonction de la charge virale, de la technique d'extraction de l'ARN, de la source d'échantillonnage et du stade de la maladie au moment de l'échantillonnage.

En effet, les résultats faussement positifs de la RT-PCR sont liés à la contamination croisée des échantillons et aux erreurs de manipulation. En revanche, des inexactitudes à n'importe quelle étape de la collecte, du stockage et du traitement des échantillons peuvent conduire à des résultats faussement négatifs. Certaines études ont révélé que les échantillons provenant des voies respiratoires supérieures (bas des narines et de l'oropharynx) sont plus souhaitables pour le test RT-PCR en raison de nombreuses copies virales (2).

Pour améliorer les techniques de diagnostic moléculaire du COVID-19, des méthodes basées sur l'amplification isotherme sont actuellement en cours de développement. L'amplification isotherme médiée par boucle (LAMP) utilise l'ADN polymérase et 4 à 6 amorces différentes se liant aux séquences distinctes du génome cible. Dans les réactions LAMP, l'ADN amplifié est indiqué par une turbidité provenant d'un sous-produit de la réaction, une couleur détectable générée par un colorant sensible au PH ou une fluorescence produite par un colorant fluorescent.

B. LAMP :

Le test de diagnostic LAMP pour le COVID-19 est plus spécifique et sensible que les tests RT-PCR conventionnels et ne dépend pas d'un équipement de laboratoire spécialisé tel qu'un thermocycleur. Cependant, en raison de la multiplicité des amorces utilisées dans cette méthode, l'optimisation des conditions de réaction présente un défi majeur (2).

5.2. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

5.2.1. TDM:

La tomodensitométrie thoracique comprend une méthode simple et urgente pour détecter une infection initiale au COVID-19 avec une sensibilité élevée pour un diagnostic rapide et une surveillance de la progression de la maladie chez les patients et évaluer l'efficacité thérapeutique. La marque cardinale de COVID-19 était des opacités multiples, bilatérales, postérieures et périphériques en verre dépoli avec ou sans consolidation pulmonaire et, dans les cas graves, des ombres infiltrées. Les preuves ont indiqué qu'un scanner thoracique initial a un taux de détection plus élevé (environ 98%) par rapport à la réaction en chaîne par transcriptase inverse-polymérase (RT-PCR) (environ 70%) chez les patients infectés. Xie et al. ont démontré qu'environ 3% des patients n'ont pas de RT-PCR primaire positive mais ont un scanner thoracique positif ; par conséquent, les deux tests sont recommandés pour les patients COVID-19 (2).

5.2.2. RADIO DE THORAX :

Moins sensible effectuée par défaut et n'ayant de valeur que elle montre des anomalies.

5.2.3. L'ÉCHOGRAPHIE PULMONAIRE :

Semble présenter un intérêt dans le screening des patients suspects au SAU : condensation pulmonaire sub-pleural en particulier dans la partie postero-inférieure des poumons, des larges

lignes B et parfois un épaississement pleural irrégulier (18).

5.3. TEST SÉROLOGIQUE

La sérologie permet la mesure qualitative ou semi-quantitative (titration) de la production d'anticorps produits par l'organisme contre le virus. Ils sont réalisés sur des prélèvements sanguins au moyen de tests automatisables (de type enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) par exemple) ou de tests unitaires (généralement immuno chromatographiques). Seuls les tests ELISA peuvent être qualitatifs ou semi quantitatifs, les tests unitaires étant uniquement qualitatifs.

L'un des inconvénients des tests sérologiques est la sensibilité limitée à un stade précoce lorsque l'hôte n'a pas encore développé d'anticorps spécifiques, donc ces tests ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection COVID-19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes, puisque la production d'IgM et/ou d'IgG est donc détectable chez les patients symptomatiques à partir de la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes. Les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer, si cette personne a déclenché ou non une réponse immunitaire contre le virus.

NB : Devant des tableaux évocateurs de COVID-19 avec un résultat de RT-PCR négatif, une sérologie peut être recommandée avec le dosage des IgM et des IgG (19).

5.4. TEST ANTIGÉNIQUE

Les tests antigéniques permettent la détection de protéines spécifiques du SARS-COV-2. Ils peuvent être réalisés sur des prélèvements naso-pharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ces tests permettent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë rapide permettant la détection d'antigènes.

Le principe repose en général sur l'immun-chromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu de résultats (environ 10-15 minutes). Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, leur sensibilité diagnostique est inférieure à celle de la RT-PCR les rend inintéressants, puisque les résultats faussement négatifs pourraient entraîner le non détection d'une proportion substantielle d'infections et nuire à la lutte contre la COVID-19. Cette inquiétude découle de la supposition qu'un résultat faussement négatif chez une personne qui a une charge virale élevée sera associé à un changement de comportement qui accroîtra le risque d'infection dans la collectivité (20).

1. DEFINITION DE L'HEMOSTASE

L'hémostase physiologique est l'ensemble des mécanismes assurant la conservation de l'intégrité vasculaire. Grâce à ses propriétés contractiles et/ou sécrétoires, la paroi vasculaire participe au processus d'hémostase au même titre que les constituants du plasma, les plaquettes, les globules rouges et blancs. Classiquement, l'hémostase physiologique est assurée par une cascade d'événements schématisés en hémostase primaire (formation du clou plaquettaire par les plaquettes) suivie d'une coagulation plasmatique (anciennement hémostase secondaire), et de la fibrinolyse (21).

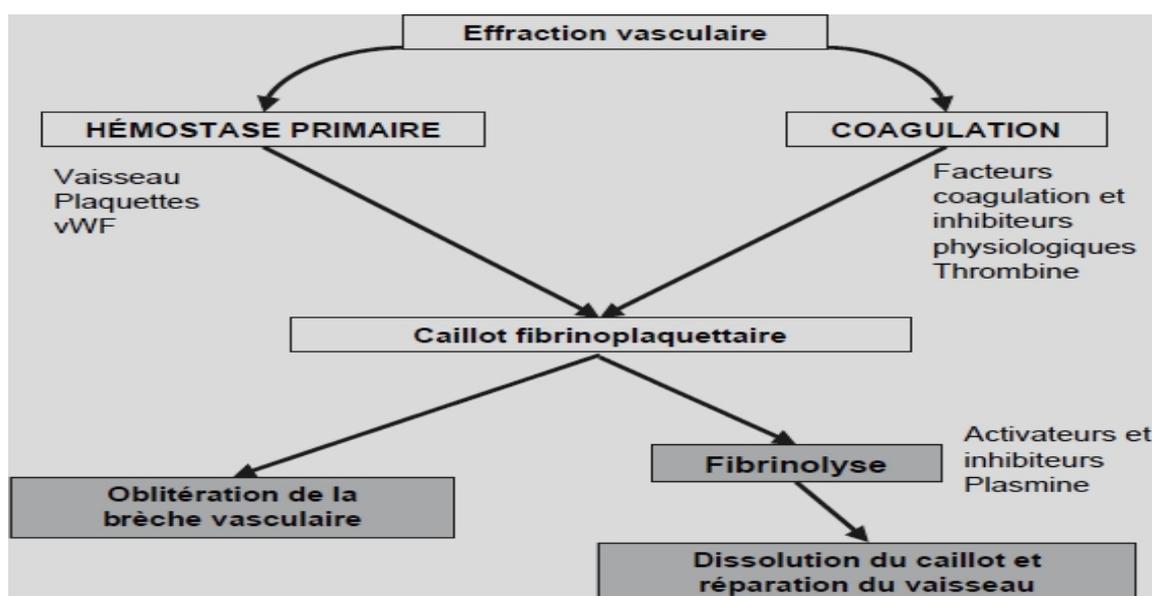


Figure 2 : Les Phases de l'hémostase (22).

2. L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

2.1. DÉFINITION

L'hémostase primaire : correspond à l'ensemble des interactions entre la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines et les protéines adhésives qui aboutissent à l'obturation de la brèche vasculaire grâce à la formation d'un thrombus blanc essentiellement plaquettaire (21).

2.2. LES ACTEURS DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

2.2.1. LA PAROI VASCULAIRE :

Le vaisseau sanguin est composé de l'extérieur vers l'intérieur de l'adventice, la média et l'intima qui est composé de l'endothélium et sous endothélium. Les cellules endothéliales activées et surtout les structures sous-endothéliales sont hautement thrombogènes. Toute rupture de l'intégrité de la couche endothéliale met ainsi à nu les structures sous-endothéliales qui en contact direct avec le sang circulant, induisent l'hémostase (23).

2.2.2. LES PLAQUETTES :

Les plaquettes sanguines sont des éléments cellulaires anucléés discoïdes provenant des mégacaryocytes. Elles ont une ultra structure très particulière en accord avec leurs fonctions primaires d'adhésion à l'endothélium et d'agrégation composée de :

- Membrane cytoplasmique riche en Glycoprotéines fonctionnelles et en acide arachidonique indispensable à la synthèse de thromboxane A₂.
- Système membranaire complexe intracytoplasmique connecté à la surface (système canaliculaire), un cytosquelette important.
- Système de granulation intracytoplasmique (les granules denses et les granules α).
- Un système tubulaire dense, correspond au réticulum endoplasmique lisse résiduel (24).

2.2.3. LE FACTEUR VON WILL BRAND :

Le facteur de Von Willebrand (FVW) est une grande protéine synthétisée par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Il est stocké par la cellule endothéliale ou par les plaquettes (au sein des granules α). Il intervient dans l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire GPIb-IX et participe à l'agrégation plaquettaire (25).

2.2.4. LE FIBRINOGENÈNE :

Une glycoprotéine de haut poids moléculaire synthétisée par le foie, principale protéine constitutive du caillot sanguin. Le fibrinogène intervient au cours de l'agrégation plaquettaire, en assurant les ponts moléculaires inter-plaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires (26).

2.3. LE DÉROULEMENT DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

2.3.1. LE TEMPS VASCULAIRE :

Il correspond à une vasoconstriction réflexe immédiate, mais transitoire, permettant une modification des conditions hémodynamiques locales avec une diminution du débit sanguin au niveau de la lésion et une hémococoncentration des différents acteurs de l'hémostase (27).

2.3.2. LE TEMPS PLAQUETTAIRE :

Adhésion plaquettaire : Lorsque les plaquettes entrent en contact avec le sous-endothélium, elles adhèrent aux protéines de la matrice, facteur Von Willebrand (VWF) par le complexe GPIb-V-IX et le collagène par la GPV. La liaison GPIb-VWF permet un ralentissement des plaquettes à la surface vasculaire et initie des signaux d'activation.

Activation et agrégation plaquettaire : Une fois activées les plaquettes libèrent le contenu de leurs granules et synthétisent du thromboxane A₂ (TXA₂) qui amplifie l'activation des plaquettes.

Les plaquettes activées s'agrègent par un mécanisme impliquant leur pontage par du fibrinogène via complexe GPIIb3a (25).

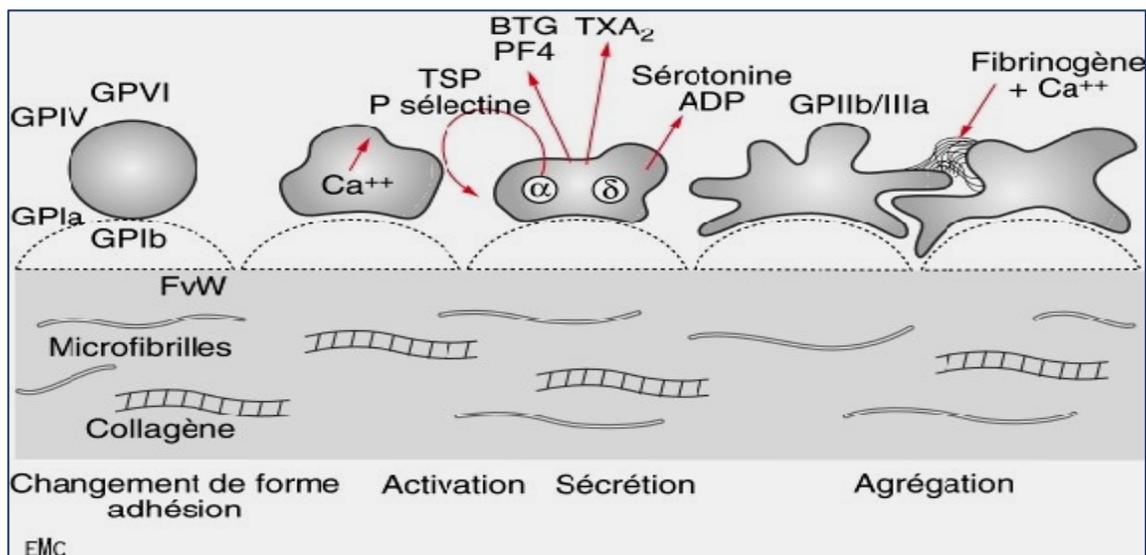


Figure 3 : Schéma synoptique de l'hémostase primaire (28).

2.4. LA RÉGULATION DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

La régulation de l'hémostase primaire se fait par l'intermédiaire de protéines spécifiques :

- La métalloprotéinase ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 repeat) clive les formes multimériques de haut poids moléculaire de VWF, limitant la taille des multimères et le pouvoir adhésif vis-à-vis des plaquettes.
- La prostacycline (PGI₂) et le monoxyde d'azote (NO) sécrétés par les cellules endothéliales inhibent l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire et provoquent la relaxation des cellules musculaires lisses.
- Des ecto-nucléotidases présentes à la surface luminale des cellules endothéliales au repos contribuent à limiter l'activation et l'agrégation plaquettaire en hydrolysant l'ADP et l'ATP extracellulaire (29).

3. LA COAGULATION

3.1. DÉFINITION

Elle correspond à la consolidation du thrombus plaquettaire par la formation du réseau de fibrine qui est l'aboutissement d'une chaîne de réactions enzymatiques (entraînant l'activation en chaîne de facteurs plasmatiques de la coagulation, circulant sous forme de précurseurs inactifs) se déroulant à la surface des membranes cellulaires (en particulier des plaquettes). Cette cascade enzymatique subit une auto-amplification très importante limitée par la présence des inhibiteurs de la coagulation (21).

3.2. LES ACTEURS DE LA COAGULATION

3.2.1. LE FACTEUR TISSULAIRE :

Une glycoprotéine intrinsèque exprimé à la surface des cellules endothéliales soumises à une agression mais aussi des polynucléaires lors du sepsis. C'est à la fois l'initiateur de l'activation de la coagulation sanguine et un vrai récepteur (21).

3.2.2. LES ZYMOGÈNES :

A. LES ZYMOGÈNES DE SERINE PROTÉASE :

Les zymogènes possèdent un site actif protéolytique au niveau de la région C terminale, qui est masqué tant que la molécule n'est pas activée. L'activation consiste en une hydrolyse partielle de la molécule démasquant le site sérine protéase. Le facteur activé a ainsi la capacité d'activer par hydrolyse un autre facteur dans une véritable cascade enzymatique. On distingue :

A.1. Les facteurs vitamine K-dépendants : Représentés par les facteurs (II, VII, IX, X). Ils sont synthétisés dans le foie. La vitamine K est nécessaire à l'acquisition des propriétés fonctionnelles de ces facteurs. son rôle consiste en une carboxylation des résidus d'acide glutamique (GLA) de la partie N terminale de la chaîne polypeptidique qui est nécessaire à la fixation du calcium, véritable pont entre la chaîne polypeptidique et la surface phospholipidique plaquettaire ou tissulaire.

A.2. Les facteurs contacts (XI, XII, prékallieréine) Les facteurs vitamine K-dépendants : Elles ne sont pas des protéines vitamine K-dépendantes et ne portent pas de domaine « GLA », mais possèdent aussi dans leur région N terminale des domaines qui leur permettent d'établir des interactions protéine-protéine.

B. ZYMOGÈNES D'UNE TRANSGLUTAMINASE : FACTEUR XIII :

Tétramère qui circule dans le plasma le plus souvent lié au fibrinogène. Le FXIII peut efficacement former des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine ainsi qu'entre la fibrine et autre protéines plasmatiques afin de stabiliser le réseau fibrineux (30).

3.2.3. LES COFACTEURS :

A.1. Facteurs V et VIII :

Ils sont synthétisés dans l'hépatocyte, ils sont dépourvus d'activité enzymatique mais accélèrent les réactions entre une enzyme et son substrat. Ils sont activés par la thrombine. Les facteurs Va et VIIIa sont les cofacteurs du facteur X et IX respectivement. Ils interviennent respectivement au sein de deux complexes enzymatiques de la coagulation, le complexe ténase (VIIIa) et le complexe prothrombinase (Va) (31,32).

A.2. Le kininogène de haut poids moléculaire :

Cette protéine agit d'une part pour l'activation de la prékallikréine en kallikréine, mais également pour l'activation du facteur XII via le complexe PK-KHPM (33).

3.2.4. LE FIBRINOGENÈNE :

Le substrat final de la coagulation (33).

3.3. LE DÉROULEMENT DE LA COAGULATION

3.3.1. ÉTAPE D'INITIATION :

In vivo, l'hémostase est initiée par le contact du facteur tissulaire avec le facteur VII en présence de calcium. Le complexe [facteur VII activé - facteur tissulaire - calcium] permet l'activation du facteur IX à faible concentration et du facteur X à plus forte concentration.

Le facteur X peut être activé par le complexe activateur du X (IXa - VIIIa - Ca⁺⁺ - phospholipide), via l'activation du IX qui se lie à son cofacteur, le facteur VIII, à la surface des phospholipides membranaires de la plaquette grâce à la présence de calcium. Le facteur Xa a une double fonction : l'activation ultérieure de la coagulation et la limitation du processus. Le facteur Xa, sous forme de traces, se lie au TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire) pour former un complexe quaternaire (FT - VIIa - Xa - TFPI) bloquant la voie d'activation du VII, et donc limitant l'extension du phénomène initial. Le facteur X activé va former le complexe activateur du II (prothrombinase) en se liant au facteur Va, toujours sur les phospholipides membranaires et en présence de calcium. Ce complexe permet la formation de première traces de thrombine (21).

3.3.2. ÉTAPE D'AMPLIFICATION :

La thrombine, enzyme-clé de la coagulation, est au centre des principales boucles d'amplification : elle active les cofacteurs V et VIII, le F-XI, le F-XIII, les plaquettes. D'autre part, le complexe FT - VIIa active le F-VIII par phénomène d'auto-activation. La thrombine pouvant être libérée dans le torrent circulatoire et exercer ses actions pléiotropiques (transformation du fibrinogène en fibrine, activation de la plaquette, fibrinolyse), pro-inflammatoires, vasoréactives et paradoxalement anticoagulantes par son action sur la protéine C qu'elle active. La classique voie endogène de la coagulation initiée par le F-XII n'occupe qu'une place accessoire in vivo, et ce n'est que tardivement que la thrombine active le F-XI. D'autre part, le F-XII ne participe pas de façon importante à la formation du caillot. Son rôle principal est d'activer la fibrinolyse (21).

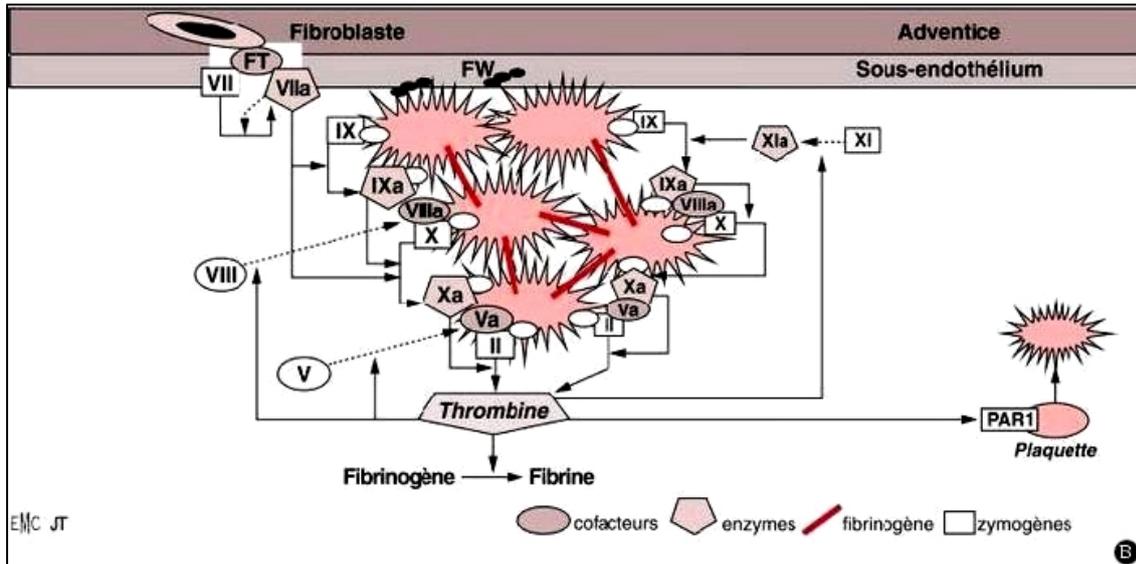


Figure 4 : Schéma de la coagulation (34).

3.3.3. LA FIBRINOFORMATION :

La thrombine scinde le fibrinogène et sépare ainsi les fibrinopeptides A et B des monomères de fibrine, ces derniers vont se polymériser pour former un polymères de fibrine. Ce polymère étant instable, il sera stabilisé par le facteur XIII (facteur stabilisant la fibrine : FSF activé par la thrombine à l'aide du Ca^{2+}) en créant des liaisons covalentes solides entre ces monomères de fibrine. Cette liaison conduit à la formation d'un caillot de fibrine très solide (35).

3.4. LA RÉGULATION DE LA COAGULATION

L'intervention des inhibiteurs permet de limiter, in situ, la formation de thrombine.

3.4.1. ANTITHROMBINE :

L'antithrombine (AT) se lie aux facteurs activés, en particulier à la thrombine et au Xa, rendant ainsi ces deux facteurs inactifs. L'action de l'AT est fortement augmentée de façon physiologique en se fixant aux héparan-sulfates de la paroi vasculaire, et de façon thérapeutique par l'héparine (21).

3.4.2. SYSTÈME DE LA PROTÉINE 'C' ET 'S' :

La fixation de la thrombine sur la thrombomoduline présente à la surface de la cellule endothéliale permet l'inactivation de la thrombine en tant qu'enzyme procoagulante, et l'activation du principal système inhibiteur : le système [Protéine C – Protéine S] qui casse la principale boucle d'amplification en inhibant les F-Va et VIIIa (21).

3.4.3. INHIBITEUR DE LA VOIE DE FACTEUR TISSULAIRE TFPI :

Le TFPI est présent à la fois dans le sang circulant et fixé sur les glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire. Le TFPI inactive non pas le facteur tissulaire, mais l'activité catalytique du complexe facteur tissulaire-facteur VII activé (36).

L'équilibre des systèmes activateurs-inhibiteurs permet à la coagulation de rester parfaitement limitée à la plaie vasculaire sans dissémination (21).

4. LA FIBRINOLYSE

4.1. DÉFINITION

La fibrinolyse est un processus physiologique qui entraîne la dissolution progressive du caillot de fibrine déjà formée ; Elle est assurée grâce à un système enzymatique dont l'enzyme clé est la Plasmine (formé à partir du plasminogène). Elle fait l'objet d'une très fine régulation qui est en équilibre fragile avec la coagulation (assurée par des activateurs et des inhibiteurs) Livre d'hémostase (37).

4.2. LES ACTEURS DE LA FIBRINOLYSE

4.2.1. LA PLASMINE ET PLASMINOGÈNE :

La plasmine est une enzyme de type sérine protéase issue de son zymogène, le plasminogène. L'activation du plasminogène en plasmine est due à l'action des activateurs du plasminogène.

4.2.2. ACTIVATEURS DU PLASMINOGÈNE :

Le t-PA (tissue plasminogen activator), synthétisé par la cellule endothéliale et son action nécessite la présence de fibrine comme catalyseur ; Parmi les autres activateurs on retrouve.

L' u-PA (urokinase-type Plasminogène Activator) synthétisé par les monocytes, macrophages et l'épithélium urinaire (issu du prourokinase) et le F-XIIa. (33).

4.2.3. INHIBITEURS DE LA FIBRINOLYSE :

- La PAI-1 (plasminogène activator inhibitor-1) inhibe l'action des t-PA et u-PA.
- La TAFI (thrombine activable fibrinolysis inhibitor) inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine, enzyme qui agit en ralentissant l'action de fibrinolyse grâce au clivage sélectif du plasminogène donc elle permet au caillot de se stabiliser et de s'organiser.
- L'alpha2-antiplasmine inhibiteur de la plasmine (33).

1. LA COAGULOPATHIE ASSOCIEE AU COVID-19

Bien que le tableau respiratoire de la coronavirus disease 2019 (COVID-19) soit au premier plan, des manifestations extrapulmonaires ont rapidement été observées, notamment au niveau du système cardiovasculaire. Depuis la publication des premières séries descriptives, de nombreuses études ont permis de faire progresser la compréhension des mécanismes, de la prévention et du traitement des coagulopathies associés à la COVID-19 (39).

2. FACTEURS DE RISQUES

Les patients atteints de COVID-19 sont exposés à plusieurs facteurs de risque connus d'ETEV tels que l'alitement, l'hypoxémie ou encore la présence de cathéters pour les formes les plus sévères. De plus, l'âge et l'obésité, deux facteurs de risque d'ETEV, sont également des facteurs prédictifs bien identifiés de développement d'une forme sévère de COVID-19. Cependant, parmi les patients présentant un ETEV au cours de la COVID-19, la prévalence des autres facteurs de risque classiques de la maladie thromboembolique veineuse, tels qu'une pathologie néoplasique active, une insuffisance veineuse, un antécédent de thrombophilie, un antécédent d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde, est plus rare. Au contraire, il semble que les ETEV associés à la COVID-19 possèdent des facteurs prédisposant propres tels que le sexe masculin, la durée entre le début des symptômes et l'hospitalisation, l'absence de traitement anticoagulant préventif au cours de l'infection, un syndrome inflammatoire marqué (39).

La recherche de facteurs de risque thromboemboliques doit être effectuée pour tout patient COVID-19. Le GIHP a classé le risque en 4 niveaux (risque faible, intermédiaire, élevé et très élevé) [annexe 1] (40).

3. MÉCANISMES

L'infection par le SRAS-CoV-2, en particulier dans sa forme sévère, a été associée à des événements thrombotiques veineux et artériels fréquents, en raison de la perpétuation d'un état d'hypercoagulabilité (41). Une méta-analyse récente a révélé un taux estimé de thromboembolie veineuse (TEV) de 25 %, avec une incidence plus élevée dans les cas graves (42). Actuellement, la «coagulopathie associée au COVID-19» (CAC) est considérée comme l'un des aspects clés de la physiopathologie de l'infection par le SRAS-CoV-2 (41). L'étiologie exacte de la CAC n'est pas encore entièrement comprise, mais une interaction induite par l'agent pathogène entre l'endothélium, le système immunitaire et le système de coagulation semble être un élément clé (42).

3.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COAGULOPATHIE ASSOCIÉE AU COVID-19

L'infection par le SRAS-Cov-2 entraîne une coagulation Intravasculaire qui semble différente de la coagulation Intravasculaire diffuse (CIVD) classiquement observée lors d'une infection sévère ou sepsis (43). La coagulopathie associée au COVID-19 (CAC) est utilisée pour décrire les changements de coagulation chez les patients infectés (44). Cette CAC ressemble à

beaucoup de coagulopathie à certains égards, mais présente des caractéristiques uniques qui peuvent être définies comme une nouvelle catégorie de coagulopathie (40).

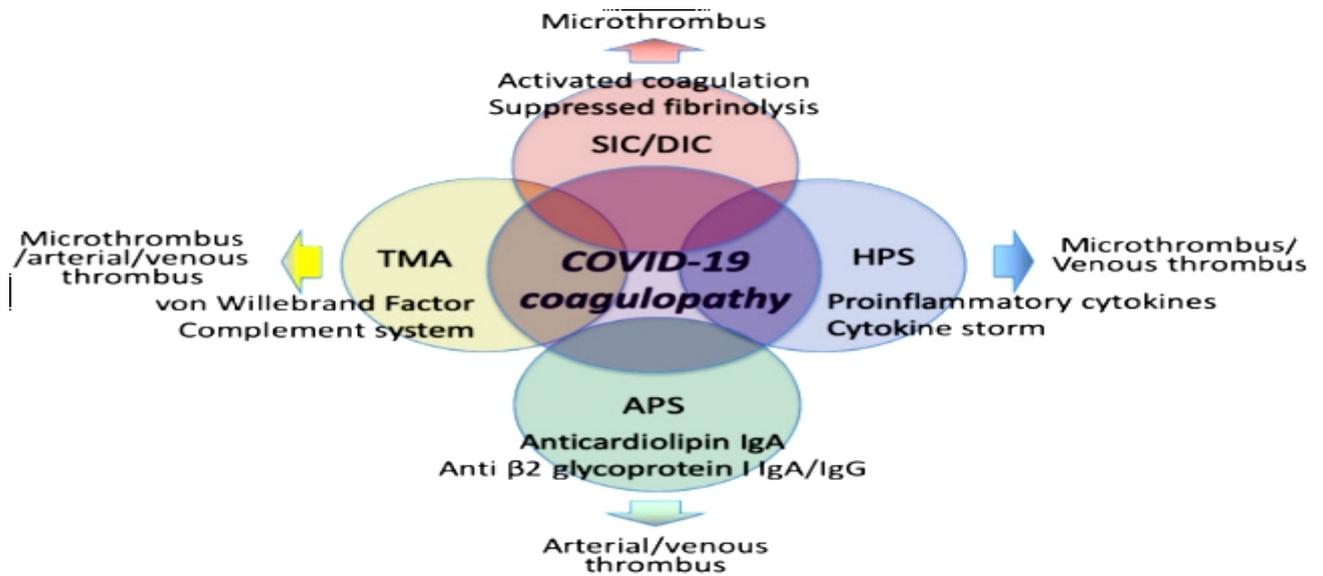


Figure 6: Caractéristiques de la coagulopathie associée au COVID 19 (40).

La pathogenèse du CAC est complexe, Le virus SARS-CoV-2 ne semble pas lui-même avoir d'effets procoagulants intrinsèques mais c'est le résultat de plusieurs mécanismes impliquant non seulement le système de coagulation, mais également le système immunitaire, l'endothélium et les plaquettes. Des troubles de la fibrinolyse (41,44) et l'hypoxie secondaire à l'atteinte respiratoire sont aussi des phénomènes favorisant l'événement thrombotique au cours de COVID 19 (45).

3.1.1. ENDOTHÉLIALITE ET THROMBOSE MÉDIÉES PAR LA COVID-19 :

À l'état basal, l'endothélium vasculaire joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie en régulant le système immunitaire, l'inflammation et le tonus vasomoteur.

Dans le SRAS-COV-2, l'entrée virale commence par l'expression de l'ACE2 sur les cellules endothéliales, qui est ensuite activée pour participer à la défense de l'hôte et favoriser l'inflammation localisée. En conséquence, la couche de cellules endothéliales affectée devient procoagulante et anti-fibrinolytique provoquant une endothélite (40,42).

L'activation des cellules endothéliales libère le facteur von Willebrand (vWF) pouvant atteindre des niveaux allant jusqu'à 3 à 4 fois la normale, dépassant la capacité de dégradation par ADAMTS13, favorisant les interactions plaquette / paroi vasculaire et l'agrégation plaquettaire ultérieure et est également associée à l'excrétion de thrombomoduline. Ainsi Les cellules endothéliales endommagées expriment le facteur tissulaire (FT), qui se lie et active le facteur VII pour initier davantage la cascade de coagulation avec la thrombine et la formation de caillots à la fin du processus . De plus, l'état pro-inflammatoire facilite davantage la formation de thrombus par

altération des processus anticoagulants, tels que ceux médiés par la protéine C des cellules endothéliales, la thrombomoduline et l'inhibiteur de la voie FT (40,42).

La formation de caillots microcirculatoires dans les poumons est un événement précoce du COVID-19. Dans le CAC, la formation de caillots est probablement localisée initialement dans les poumons, et seuls les niveaux de D-dimères augmentent à ce stade. Cependant, au stade avancé, l'activation systémique de la coagulation et de la microthrombose disséminée se produit dans les multiples organes. Globalement les dommages et les dysfonctionnements endothéliaux induits par le SRAS-CoV-2 conduisent finalement à une vasoconstriction, une inflammation et une thrombose (41,46).

3.1.2. L'IMMUNOTHROMBOSE :

Il existe une interaction bidirectionnelle entre l'inflammation et la coagulation dans laquelle les deux systèmes coopèrent afin de bloquer la propagation de l'agent pathogène. Cette interconnexion entre les deux systèmes a été appelée « immuno thrombose », qui, si elle n'est pas contrôlée, provoque une activation non régulée de la cascade de coagulation entraînant un état prothrombotique appelé « thrombo-inflammation » (41). L'immuno thrombose en conjonction avec un dysfonctionnement endothélial, a été proposée comme mécanisme clé de la formation de thrombus dans les infections graves au COVID-19 (42).

A. L'ORAGE CYTOKINIQUE :

Les pneumocytes infectés par le virus provoquent une infiltration excessive du parenchyme pulmonaire par des monocytes, des macrophages et des neutrophiles, qui produisent alors des niveaux élevés de chimiokines inflammatoires et de CK, telles que l'interleukine (IL)-1 β , IL-6, IL-8 le facteur de nécrose tumorale- α , provoquant ainsi une réponse hyper-inflammatoire. En fait L'hypercytokinémie induit une réponse cellulaire inflammatoire, dans un cycle d'auto-renforcement connue sous le nom de « tempête de cytokines », rencontré dans la majorité des cas graves (41,42).

La tempête de CytokinesK est capable d'activer directement et indirectement la cascade de coagulation. Les cellules endothéliales endommagées par la tempête CK rappellent les plaquettes et libèrent le FT, activant la voie de coagulation extrinsèque, de plus les monocytes et les macrophages expriment également le FT dans des conditions hyper-inflammatoire. La corrélation entre les taux d'IL-6 et ceux de fibrinogène confirme l'interconnexion entre la réponse inflammatoire et la coagulation(41).

B. LE ROLE DES NEUTROPHILES :

Les neutrophiles activés adhèrent et endommagent davantage les cellules endothéliales et accélèrent la formation de thrombus en libérant des pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) (46). Le SRAS-CoV-2 peut induire directement et indirectement la formation de NET : effet cytotoxique direct contre les cellules endothéliales et épithéliales, activation de la coagulation et des plaquettes avec formation consécutive de micro-thrombi (41). De plus, Des études ont rapporté que

les NET provoquent des manifestations thrombotiques chez les patients COVID-19 en déclenchant une immuno-thrombose (46).

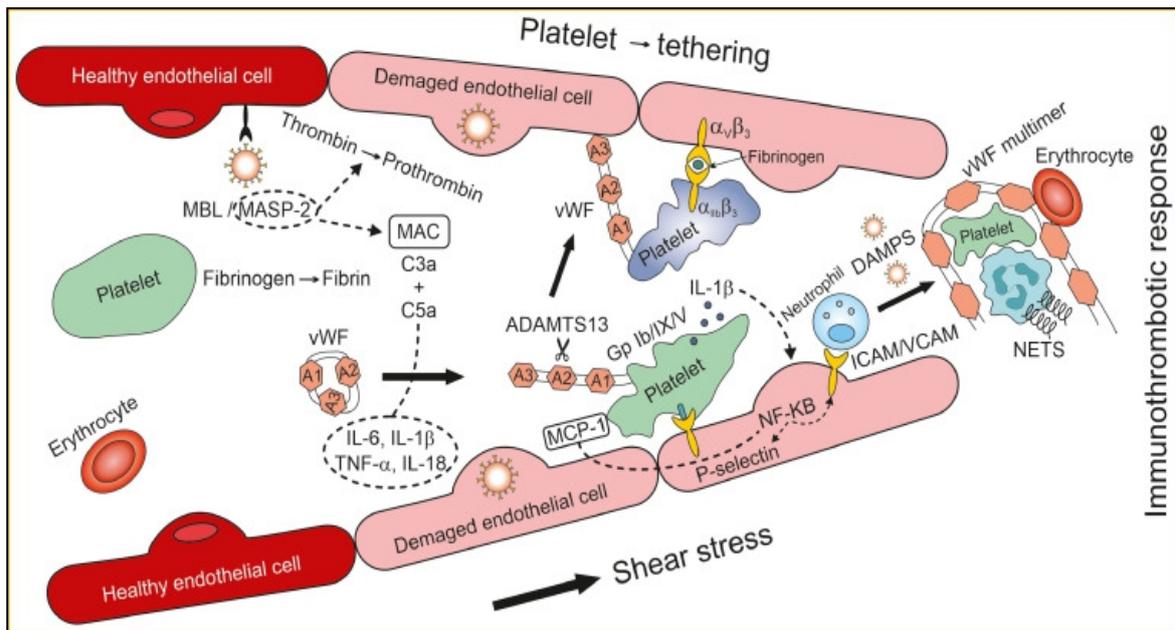


Figure 7 : Voies menant à la réponse immuno-thrombotique (47).

C. LE SYSTÈME COMPLÉMENT :

L'interaction entre le système du complément et les NET contribue donc substantiellement à générer le cercle vicieux qui conduit à l'immuno-thrombose. Suite à l'activation non régulée du complément, il y aurait une sorte de syndrome urémique-hémolytique atypique qui contribuerait à l'endothéliopathie COVID-19, comme en témoigne la corrélation entre les marqueurs d'activation du complément et les marqueurs de dommages endothéliaux (41).

3.1.3. LE SYSTÈME DE COAGULATION : RÔLE DES PLAQUETTES ET DES ENZYMES FIBRINOLYTIQUES

A. RÔLE DES PLAQUETTES :

Suite à une lésion endothéliale, les plaquettes sont recrutées, bien qu'en nombre normal, elles sont hyperactives et ont des interactions accrues avec les leucocytes qui a été marquée par une augmentation des agrégats plaquette-monocytes et plaquettes-neutrophiles, associée à une augmentation de l'activité FT et de la NETosis . De plus, le facteur plaquettaire 4 (PF4) est également libéré et se lie à la surface des agents pathogènes ce qui active davantage d'autres plaquettes et amplifie par conséquent le processus d'agrégation plaquettaire et de thrombose et d'autre part, contribue à la consommation de plaquettes. L'hyperactivité plaquettaire entraîne une libération accrue de granules α et de CK d'IL-1 β et d'IL-18 , ce qui contribue à l'inflammation et à la thrombose (41, 42) .

B. LES TROUBLES DE FIBRINOLYSE :

Une altération du système fibrinolytique secondaire à l'augmentation de l'angiotensine II et secondairement au PAI-1 qui en bloquant les activateurs du plasminogène (t-PA et u-PA) induit un état d'hypo-fibrinolyse et thrombose a été observé au cours du COVID 19 (41), ainsi le plasminogène peut être activé par des composants du système du complément. Récemment une étude a rapporté l'existence d'anticorps annexine A2 dans le COVID-19 . L'annexine A2 est un récepteur du plasminogène et son expression augmente au cours de l'inflammation. Il agit comme un co-récepteur pour accélérer la génération de plasmine de plus de 60 fois. Le blocage de l'annexine A2 par les anticorps induits par le SRAS-COV-2 peut probablement atténuer la fibrinolyse(42).

Ainsi. La combinaison d'une augmentation des dépôts de fibrine et d'une hypofibrinolyse entraîne des lésions multi-organes et a été associée à des phénomènes thrombotiques(3).

3.1.4. LE RÔLE DE L' HYPOXIE :

L'hypoxie induite par l'atteinte respiratoire peut provoquer des thromboses en augmentant la viscosité sanguine (48). La vasoconstriction hypoxique peut causer en elle-même une occlusion des petits vaisseaux. L'hypoxie est également à l'origine de la synthèse des « Hypoxia Inducible Factors » (HIF) modifiant et activant la synthèse du facteur tissulaire et du plasminogène-activator inhibitor 1 (PAI 1) (45).

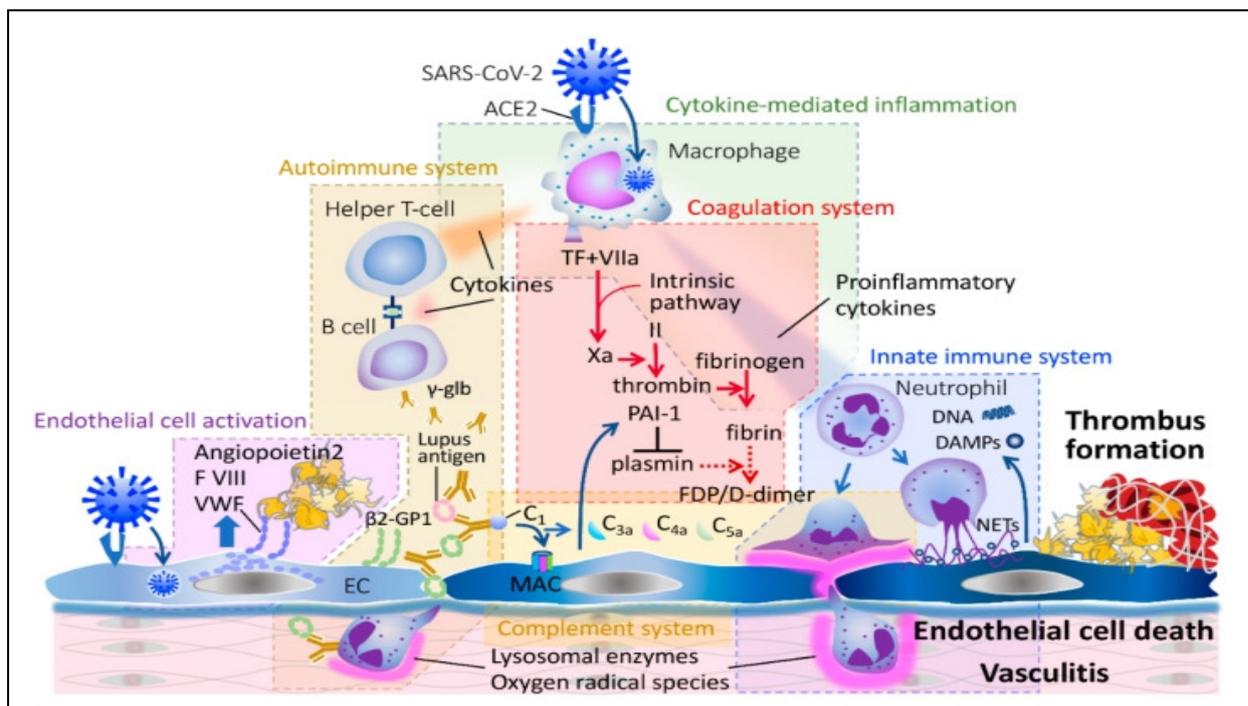


Figure 8 : Les mécanismes de la coagulopathie associée au COVID-19 (46) .

4. ÉVALUATION DE LA COAGULOPATHIE AU COURS DU COVID-19

4.1. ANOMALIES DU BILAN DE LA COAGULATION

L'évaluation initiale de la coagulopathie implique principalement des tests de coagulation, y compris les tests de routine et une analyse des D-dimères, avec la numération plaquettaire. La majorité des patients atteints de forme sévère présentaient des taux de D-dimères constamment élevés, qui étaient associés à la fois à une gravité accrue de la maladie et à une mortalité élevée. Mais aussi des taux élevés de fibrinogène et de facteur VIII qui expliquent très probablement un temps de prothrombine normal ou légèrement prolongé et un temps de céphaline normal ont été rapportés. Dans la majorité des cas, la numération plaquettaire est normale seulement dans les cas très graves de COVID-19, une thrombocytopenie est observée. Fait intéressant, des plaquettes hyperréactives ont été détectées chez tous les patients gravement malades. Quant à la protéine C et l'antithrombine, elles sont légèrement diminuées (41, 42).

4.2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA CAC

Au début de la pandémie une incidence plus élevée de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) a été décrite chez les patients décédés que chez les survivants (43), mais par la suite, l'incidence de la CIVD s'est avérée très faible dans les stades initiaux de la maladie. Bien que la coagulopathie associée au COVID-19 ait certaines caractéristiques communes avec la coagulopathie CIVD, il existe plusieurs différences entre ces tableaux cliniques (44). Dans CAC, en fait, on trouve des taux élevés de D-dimères, mais aussi des taux élevés de fibrinogène et seulement des altérations minimales de la numération plaquettaire et du TP, par rapport à CIVD, manquant ainsi la caractéristique typique de la «coagulopathie de consommation» (41). (voir tableau1).

Tableau 1: Biomarqueurs caractéristiques de la coagulopathie associée à COVID-19 (42).

Les biomarqueurs	constatation commune dans les cas graves de COVID-19
Plaquettes	Normal à ↓
TP	Normal à ↑
aPTT	Normal
D Dimères	↑↑
Fibrinogène	↑*
F VIII	↑
FVW	↑
Proteine C	↓
Antithrombine	↓
TGA	Hypercoagulable
ROTEM	Hypercoagulable et hypofibrinolytique
PAI	↑

* Le fibrinogène est généralement augmenté, sauf dans les cas de CIVD.

Bien que la pathogenèse de ces troubles thrombotiques se chevauche en partie. Iba *et al.* ont proposé une définition du CAC basée sur la présence d'au moins deux des critères suivants chez les patients atteints de COVID-19 établi : augmentation des D-dimères (>2 fois la limite supérieure de la normale), diminution du nombre de plaquettes (<150 × 10⁹/ L), un TQ prolongé > 1s ou rapport normalisé international INR > 1,2, présence de thrombose (macrothrombose, y compris thrombose veineuse profonde/thromboembolie veineuse, etc., et/ou microthrombose. De plus, la présence de l'une des 4 critères ci-dessus et également à un ou plusieurs des critères suivants : augmentation du fibrinogène, augmentation du facteur von Willebrand (> 2 fois la limite supérieure de la normale) et présence d'anticorps antiphospholipides à titre élevé ; identifierait les patients à risque de CAC. Enfin, bien que le CAC soit une condition distincte du CIVD, il peut évoluer et prédisposer au CIVD à mesure que la gravité du COVID-19 augmente (41).

5. DÉFIS AVEC LE TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE ACTUEL

L'identification et la quantification de l'état hyperinflammatoire et hypercoagulable dans le COVID-19 représentent des cibles potentielles pour la modulation des réponses immunitaires de l'hôte et du système de coagulation (42). Un traitement anticoagulant thérapeutique chronique au moment de l'infection peut protéger contre les complications thrombotiques et réduire la gravité de la maladie (47).

Les héparines ou héparines de bas poids moléculaire (HBPM) possèdent en plus des propriétés anticoagulantes des actions anti-inflammatoires et antivirales supplémentaires,

Néanmoins, malgré une thromboprophylaxie adéquate chez les patients COVID-19, 4,4 % ont présenté une TEV symptomatique. Cela signifie que l'héparine seule ou à la posologie actuelle n'est pas suffisante et que d'autres anticoagulants et/ou d'autres thérapies concomitantes sont nécessaires pour lutter contre l'état d'hypercoagulabilité du COVID-19. Actuellement, selon les directives de l'American Society of Hematology (ASH) et de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (42) des doses prophylactiques d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont recommandées pour tous les patients qui doivent être hospitalisés en raison d'une infection au COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie (sans TEV évident). Le traitement anticoagulant à dose complète avec de l'héparine a réduit la mortalité mieux que la dose prophylactique habituelle administrée aux patients hospitalisés modérément malades, sur la base des données des essais randomisés. (47) . **recomendation (annexe 2).**

➤ AUTRES ANTICOAGULANTS ET TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE DANS LE COVID-19

Les AOD sont largement utilisés comme thérapie de premier choix dans la TVP. Comme les AOD interagissent avec le cytochrome P450 et/ou la glycoprotéine P, de nombreuses interactions médicamenteuses peuvent se produire, entraînant une augmentation ou une diminution remarquable de leur effet anticoagulant. Par conséquent, on peut recommander d'éviter les AOD (en particulier l'apixaban et le rivaroxaban) chez les patients admis sous dexaméthasone.

À l'heure actuelle, les données sur l'effet de la thérapie antiplaquettaire dans le COVID-19 sont rares et aucune ligne directrice consensuelle n'est disponible concernant leur utilisation. D'un point de vue physiopathologique il peut être bénéfique d'inhiber l'agrégation plaquettaire car elles contribuent au processus de microthrombose dans le COVID-19 (42).

➤ CONSIDÉRATIONS RELATIVES AU TRAITEMENT FUTUR :

- Comme de plus en plus de preuves fournissent un rôle critique de la NETosis dans l'état proinflammatoire et procoagulant pendant la COVID-19 sévère, nous suggérons qu'un traitement ciblant les anti-NETs seul ou de préférence en conjonction avec des anticoagulants peut être plus efficace et peut prévenir des conséquences thrombotiques désastreuses dans COVID-19.
- En ce qui concerne le traitement anticoagulant, l'association d'inhibiteurs plaquettaires avec des AOD ou de l'héparine peut encore amplifier l'effet antithrombotique par rapport à la seule augmentation de la dose d'héparine. Les études futures doivent vérifier l'indication optimale, le moment, la durée et la dose du traitement anticoagulant. De plus, la thérapie fibrinolytique a déjà été rapportée chez des patients atteints de COVID-19 sévère et a entraîné une réduction de la mortalité et une amélioration marquée de l'oxygénation (42).

1. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objectif de cette étude est tout d'abord d'identifier et décrire les anomalies du bilan de la coagulation caractéristiques du COVID-19. Ainsi qu'une comparaison des anomalies de l'hémostase entre deux populations atteintes de formes différentes COVID-19: formes modérées (patients hospitalisés en isolement) forme sévère (patients en anesthésie Réanimation). Enfin de décrire la coagulopathie associée au COVID-19 ainsi que son incidence et d'évaluer son impact pronostic.

2. MATÉRIELS

2.1. TYPE ET LIEU D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre Janvier 2021 au Décembre 2021 et entre Janvier 2022 à l'Avril 2022 pour l'étude prospective au niveau de laboratoire Central du centre hospitalo-universitaire BLIDA unité de Frantz Fanon.

2.2. POPULATION DE L'ÉTUDE

Notre population d'étude est représentée par des patients atteints d'une infection à SARS Cov-2, hospitalisés au niveau du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Blida dans divers services: service de réanimation (ORL) et service d'isolement (chirurgie cardiovasculaire et neurochirurgie).

2.2.1. Critères d'inclusion :

- Patients adultes plus de 18ans.
- Patients diagnostiqués positivement de COVID-19 par un test RT-PCR et un TDM thoracique.

2.2.2. Critères non inclusion :

- Patients moins de 18ans.
- Données clinique et biologique manquantes.
- les femmes enceintes atteintes de COVID-19.

2.3. MATÉRIEL BIOLOGIQUE

Prélèvement sanguin par ponction veineuse franche au pli du coude :

- Tube avec anticoagulant EDTA: pour la numération des plaquettes sanguines.
- Tube avec anticoagulant citraté: pour les tests de la coagulation :
 - Taux de prothrombine **TP**.
 - International Normalized Ratio **INR**.
 - Temps de céphaline koalin **TCK**.
 - Fibrinogène **Fg**.
 - Di-dimère.

2.4. MATÉRIEL DE LABORATOIRE

2.4.1. Automates :

- **SYSMEX XP-300** : Le XP-300 est un analyseur d'hématologie cellulaire différentiel utilisé pour le comptage de plaquettes, des leucocytes, des neutrophiles et des lymphocytes. Ces éléments sont comptés en utilisant la méthode de détection à courant continu avec correction de coïncidence. L'intensité de l'impulsion électronique est proportionnelle au volume de la cellule.
- **STAGO START STA 4**: est un analyseur de coagulation semi-automatique efficace avec 4 canaux de lecture, permettant la réalisation de tous les tests chronométriques, il a prouvé son efficacité, d'un fonctionnement simple et convivial, il offre un grand confort d'utilisation et une grande fiabilité, utilisé pour la mesure du TP, INR, TCA et pour le dosage du fibrinogène.
- **DIAGON COAG 4D** : un coagulomètre semi-automatique, utilisé pour le dosage des D-Dimères par méthode immuno-turbidimétrique, dont le dosage est basé sur l'augmentation de la turbidité d'une suspension de microparticules de latex mesurée par photométrie.

2.4.2. Réactifs :

- **NEOPLASTINE STAGO** : réactif pour la détermination du temps de Quick et du taux de prothrombine sur plasmas humains, détermination du temps de coagulation à 37°C en présence de Thromboplastine tissulaire et de calcium.
- **CK PREST STAGO** : réactif pour la détermination du TCA.
- **LIQUID FIB STAGO** : Réactif pour la détermination de la concentration en fibrinogène dans le plasma humain par un dosage chronométrique.
- **D-Dimère DIAGON** : Réactif pour le dosage du taux des D-Dimère par méthode immuno-turbidimétrique.

3. MÉTHODE

3.1. RECUEIL DES DONNÉES:

Caractéristiques démographiques (Sexe, Age, Service d'hospitalisation) ; Facteur de risque de Co-morbidité (HTA, Diabète, Obésité, Cardiopathie, AVC, Goitre) et l'évolution de l'état de santé de du patient (décès, survie). Ces renseignements ont été obtenus a partir des dossiers médicaux des patients au niveau des services de neuro- chirurgie, chirurgie cardiaque et de service ORL, a la base recueillies par les médecins du service lors de l'interrogatoire et l'examen clinique par une fiche de renseignement préétablie (**annexe3**)

3.2. MÉTHODE DE DOSAGE DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

3.2.1 Taux de plaquette :

La numération plaquettaire est obtenue grâce aux automates d'hématologie cellulaire. Valeurs normales : 150 à 400 Giga/l (150 à 400 000/mm³).

Devant toute thrombopénie on a éliminer une fausse thrombopénie (Il peut s'agir de consommation plaquettaire in vitro par activation de l'hémostase entraînant des agrégats plaquettaires voire un caillot, l'agrégation à l'EDTA , la présence de certains anticorps induit une agrégation plaquettaire en présence d'EDTA, d'où la nécessité de confirmer à partir d'un prélèvement effectué sur un autre anticoagulant)(50).

3.2.2. Temps de Quick : Taux de prothrombine :

Le TQ est le temps de coagulation à 37° d'un plasma citraté en présence d'un excès de thromboplastine calcique mélange de facteur tissulaire et phospholipide Il mesure globalement l'activité des facteurs suivants : VII, V, X, II, et le fibrinogène. Les résultats sont exprimés en secondes par rapport à un témoin, un TQ allongé si écart de 2 sec par rapport au témoin. Le TQ est exprimé en pourcentage: Taux de Prothrombine (TP) grâce à une courbe d'étalonnage Droite de Thivolle. Les valeurs normales se situent entre 70 et 100 %.(50).

3.2.3. Temps de céphaline activé TCA :

Le TCA est le temps de coagulation à 37° d'un plasma citraté recalcifié en présence de phospholipides, substitut des plaquettes sanguines (céphaline) et après activation du système contact de la coagulation, il explore la voie intrinsèque de la coagulation incluant les facteurs de la phase contact : prékallistéine (PK), kininogène de haut poids moléculaire (KHMP), facteurs XI, XII, et les facteurs IX, VIII, ainsi que la voie commune : facteurs X, V, II et le fibrinogène. Les résultats sont exprimés en secondes par rapport à un témoin, le TCA est allongé si ratio = TCA Patient/ TCA Témoin > 1,2(50).

3.2.4. Dosage de Fibrinogène :

Dosage chromométrique par la méthode de Van Clauss: dosage indirect et c'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma dilué, citraté, déplaquetté, en présence de thrombine concentrée, qui est inversement proportionnel à la quantité de fibrinogène. Valeurs normales se situent entre 2 et 4g/l(50).

3.2.5. D-Dimère :

Lorsque des micro-sphères de latex (sur lesquelles sont fixé des anticorps monoclonaux spécifiques du D-Dimères) sont mises en présence du D-Dimère du plasma à tester, la réaction antigène anticorps entraîne une agglutination de ces micro-sphères. Ce phénomène induit une

augmentation de la turbidité du mélange réactionnel et donc une élévation de l'absorbance du milieu. L'amplitude de cette augmentation est fonction de la quantité de D-Dimère contenue dans le plasma testé. La concentration de D-dimères est normalement inférieure à 500 µg/l. Le dosage des D-dimères a une grande valeur prédictive négative.

3.3. SCORE UTILISÉ POUR LE DIAGNOSTIC DE LA CAC

Le score utilisé pour diagnostiquer la CAC est le score de *Iba et al* qui ont proposé une définition du CAC basée sur la présence d'au moins deux des critères suivants chez les patients atteints de COVID-19 établi : augmentation des D-dimères (>2 fois la limite supérieure de la normale), diminution du nombre de plaquettes (<150 G/L), TQ > 1s ou INR > 1,2, et présence de micro thrombose.

3.4. ANALYSE STATISTIQUE

- ✓ L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).version 20 et l'Excel.
- ✓ Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de pourcentages et de nombres, et les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes et d'écart-type moyen (écart-type).
- ✓ Afin d'analyser les variables quantitatives, on a réalisé le test de student, une valeur de $P < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative.
- ✓ Afin d'analyser les variables qualitatives, on a réalisé le test khi 2, une valeur de $P < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative. on a déterminé ensuite ce risque relative(OR).

1. RÉSULTATS

1.1. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

Notre étude a été réalisée sur 186 patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19. Selon la sévérité de l'infection, ces patients ont été admis en deux services différents :

- ✓ Patients admis au service de réanimation : 60 malades (formes sévères)
- ✓ Patients admis au service d'isolement : 126 malades (formes modérées)

1.1.1. RÉPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU SEXE ET L'ÂGE

A. Répartition des patients en fonction du sexe :

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction du sexe et le service.

	Totale n=186	Isolement n=126	Réanimation n= 60	P
Homme N(%)	109 (58,6%)	70 (55,6%)	39 (65,0%)	P=0,22
Femme N(%)	77 (41,4%)	56 (44,4%)	21(35,0%)	

➤ Dans notre population une légère prédominance masculine a été notée avec une sex-ratio=1,41(H/F).

B. Répartition des patients selon l'âge

Tableau 3 : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le service.

		Totale n=186	Service		P
			Isolement n=126	Réanimation n= 60	
Age moyenne+/-écart type		67,3+/-13.5	66,5+/-13,8	68,9+/-13,0	P=0.271
Tranche D'âge	[18 ; 30[1(0,5%)	1(0,8%)	00(00%)	P=0.36
	[30; 50[23(12,4%)	19(15,1%)	04(6,7%)	
	[50; 65[44(23,7%)	29(23,0%)	15(25,0%)	
	≥65	118(63,4%)	77(61,1%)	41(68,3%)	

La moyenne d'âge de nos patients est de 67 ans avec un écart type de 13,56 avec un minimum de 19ans et un maximum de 102 ans.

Dans les deux services la tranche d'âge le plus touché par la COVID 19 est celle supérieur à 65 ans, bien que toutes les tranches d'âge soient exposées au risque de COVID-19.

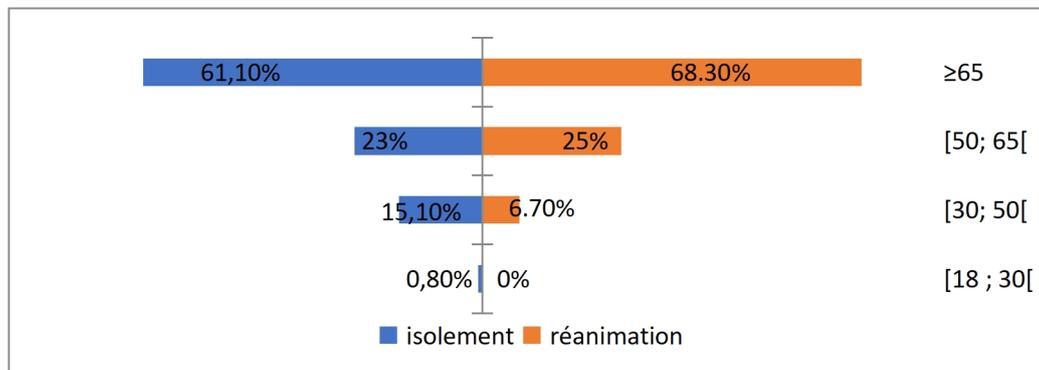


Figure 9: Répartition des patients selon les tranches d'âge dans chaque service.

1.1.2. RÉPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'ÉVOLUTION ET LE SERVICE

Tableau 4: Répartition des patients selon l'évolution.

		Total n=186	Isolement n=126	Réanimation n= 60	P=0,001
Évolution	Survie N(%)	124 (66,7%)	100 (79,4%)	24(40,0%)	
	Décès N(%)	62 (33,3%)	26 (20,6%)	36(60,0%)	

- 60% des patients de réanimation sont décédés contre 20,6% des patients en isolement sont décédés.

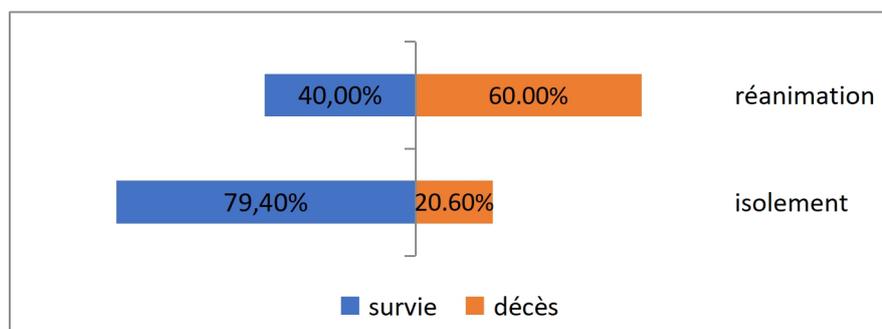


Figure 10 : Répartition des patients selon l'évolution dans chaque service

1.1.3. RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET L'ÉVOLUTION

Tableau 5: Répartition des patients selon les caractéristiques démographiques et l'évolution.

Évolution		Total n=186	Survie n=124	Décès n=62	P
Sexe	Homme N(%)	109 (58,6%)	68 (54,8%)	41(66,1%)	P=0,141
	Femme N(%)	77 (41,4%)	56 (45,2%)	21(33,9%)	
Age	Moy +/- Ecart-type	67,3+/-13,5	65,4 +/-13,8	71,1 +/-12,2	P=0.006
Catégorie D'âge	[18 ; 30[01 (0,5%)	1(0,8%)	0(0,0%)	P=0.019
	[30 ; 50[23(12,4%)	19(15,3%)	4 (6,5%)	
	[50 ; 65[44(23,7%)	35 (28,2%)	9(14,5%)	
	≥65	118(63,4%)	69(55,6%)	49(79,0%)	

- la majorité des patients décédés sont de sexe masculin.
- la moyenne d'âge des décédés est de **71 ans** tandis que la moyenne d'âge des survivants est **65 ans**.
- 79% des décédés ont un âge supérieure à 65ans.

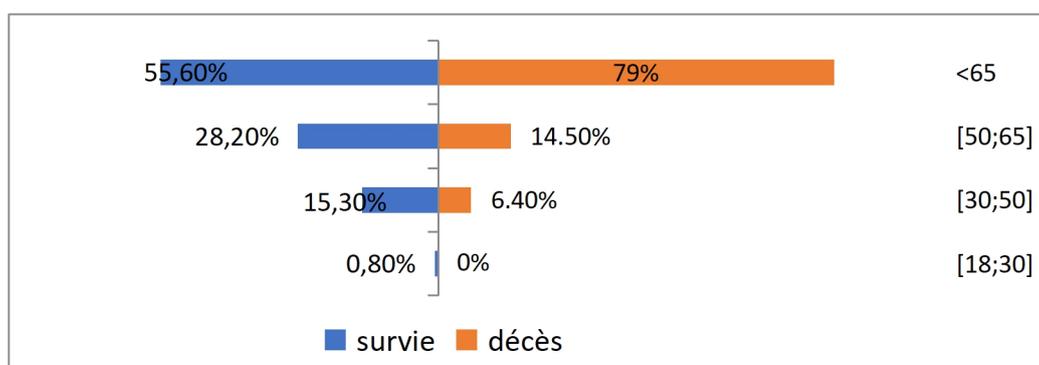


Figure 11 : Répartition des patients selon les catégories d'âge et l'évolution.

1.1.4. RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LES ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

A. RÉPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA CO-MORBIDITÉ DANS CHAQUE SERVICE :

Tableau 6 : répartition des patients en fonction de la Co-morbidité et le service.

Service	Total n=186	isolement n=126	Réanimation n=60	P
Présence Co-morbidité N %	116 (62,4%)	69 (54,8%)	47(78,3%)	P=0,002
Absence Co-morbidité N %	70 (37,6%)	57 (45,2%)	13(21,7%)	
Type de Co-morbidité				
HTA	19 (10,2%)	3 (2,4%)	16 (26,7%)	P<0.0001
HTA. diabète	40 (21,5%)	27 (21,4%)	13 (21,7%)	
EP	13 (7,0%)	12 (9,5%)	1 (1,7%)	
HTA. Cardiopathie	28 (15,1%)	19 (15,1%)	9 (15,0%)	
Asthme	8 (4,3%)	4 (3,2%)	4 (6,7%)	
Obésité	11 (5,9%)	6 (4,8%)	5 (8,3%)	

- 62,4% des patients présentaient des antécédents médico-chirurgicaux.
- Parmi eux, 21.5% présentaient une HTA et un diabète, 15,1% présentaient une cardiopathie, 7% présentaient une embolie pulmonaire et 10,2% avaient d'autres pathologies (obésité et asthme).

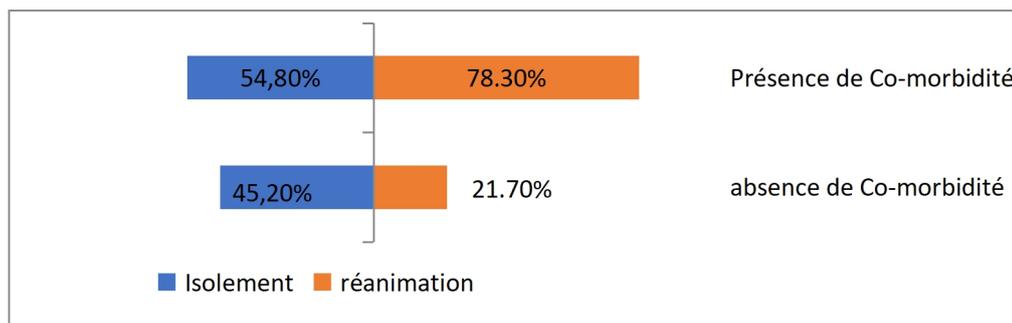


Figure 12 : Répartition des patients en fonction de la Co-morbidité et le service.

B. Répartition des patients en fonction de la Co-morbidité et l'évolution

Tableau 7 : Répartition des patients en fonction de la Co-morbidité et l'évolution

	Total n=186	Survie n=124	Décédé n=62	P
Présence Co-morbidité N%	116 (54,8%)	77 (57,3%)	45 (72,6%)	P=0,042
Absence Co-morbidité N%	70 (37,6%)	53 (42,7%)	17 (27,4%)	
Type de Co-morbidité				
HTA	19 (10,2%)	12 (9,7%)	7 (11,3%)	P= 0.026
HTA.DNID	40 (21,5%)	25 (20,2%)	15 (24,2%)	
EP	13 (7,0%)	4 (3,2%)	9 (14,5%)	
HTA. Cardiopathie	28 (15,1%)	22 (17,7%)	6 (9,7%)	
Asthme	8 (4,3%)	5 (4,0%)	3 (4,8%)	
Obésité	11 (5,9%)	5 (4,0%)	6 (9,7%)	

➤ 72,6% des patients décédés présentaient un antécédent personnel contre 57 % des survivies.

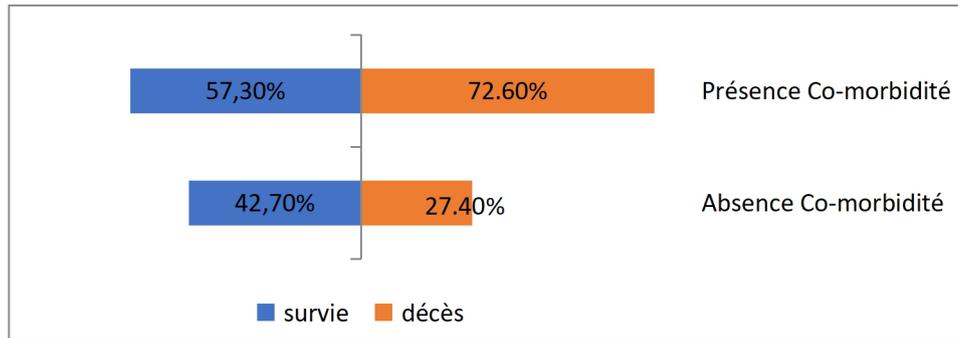


Figure 13 : répartition des patients en fonction de la présence de Co-morbidité et l'évolution.

1.2. ANALYSE DES DONNÉES BIOLOGIQUES

1.2.1. ANALYSE DES PARAMÈTRES DE L'HÉMOSTASE

1.2.1.1. TAUX DES PLAQUETTES

A. Incidence du taux de plaquettes :

La thrombopénie est définie si le nombre des plaquettes est inférieur à 150G /l.

Tableau 8 : Incidence du taux des plaquettes.

Taux de plaquette	Thrombopénie	Taux de plaquettes normal	Total
N(%)	64 (34,4%)	122 (65,6%)	186 (100%)

- La variable des plaquettes présente une moyenne de 228,72 G/L +/- 116,67 G/l avec un minimum de 51 G/L et un maximum de 700 G/L.
- La thrombopénie est présente chez 34,4% de nos patients.

B. Incidence de la thrombopénie en fonction du service :

Tableau 9 : l'incidence de la thrombopénie en fonction du service.

Service	Isolement n=126	Réanimation n=60	P= 0,655
Thrombopénie	42 (33,3%)	22 (36,7%)	
Taux de plaquette normal	84 (66,7%)	38 (63,3%)	

- 36,7% des patients de réanimation présentaient une thrombopénie contre 33,3% des patients en isolement.

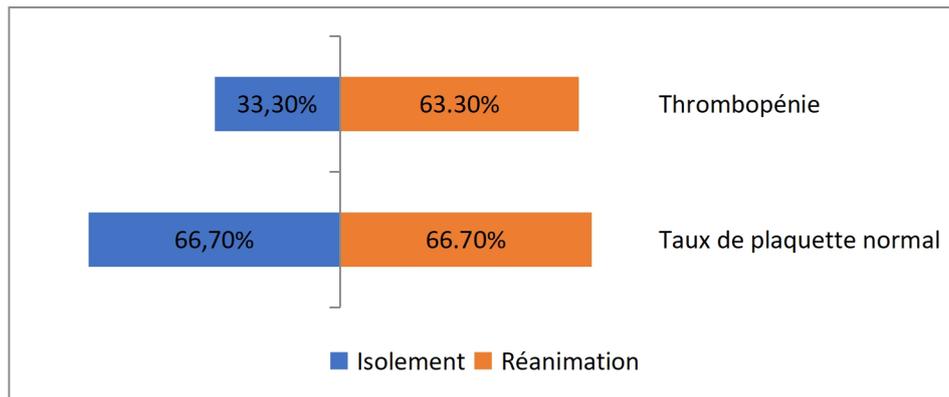


Figure 14 : Incidence de la thrombopénie en fonction du service.

C. Incidence de la thrombopénie en fonction de l'évolution :

Tableau 10 : Incidence de la thrombopénie en fonction de l'évolution.

Évolution	Survie n=124	Décès n=62	P =0,005
Thrombopénie	34 (27,4%)	30 (48,4%)	
Taux normal	90 (72,6%)	32 (51,6%)	

- 48,4% des patients décédés présentaient une thrombopénie, contre 27,4 % des patients survivants.

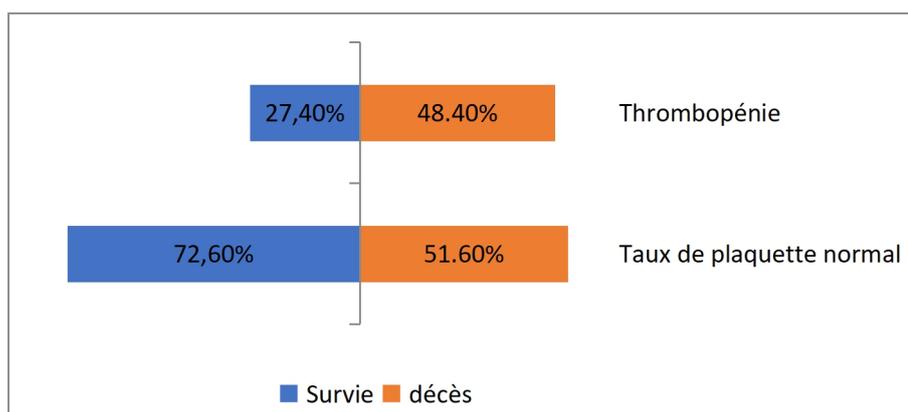


Figure 15 : Incidence de la thrombopénie en fonction de l'évolution.

1.2.1.2. TAUX DE PROTHROMBINE

A. Incidence du taux de prothrombine:

Un TP inférieur à 70% est considéré comme bas.

Tableau 11 : Incidence du taux de prothrombine.

Taux de prothrombine	TP bas	TP normal	Total
N (%)	89 (47,8%)	97 (52,2%)	186 (100%)

- 47,8% des patients ont un TP bas contre 52 % avec un TP normal.
- La variable de taux de prothrombine présente une moyenne de 71,08 % +/- 20,05 % avec un minimum 11% et un maximum 100%.

B. Incidence de la baisse du TP en fonction du service :

Tableau 12 : Incidence de la baisse du TP en fonction du service.

	Isolement n =126	Réanimation n= 60	
TP bas	52 (41,3%)	37 (61,7%)	P =0,009
TP normal	74 (58,7%)	23 (38,3%)	

- 61,7% de nos patients de réanimation présentaient un TP bas contre 41,3% des patients en isolement.

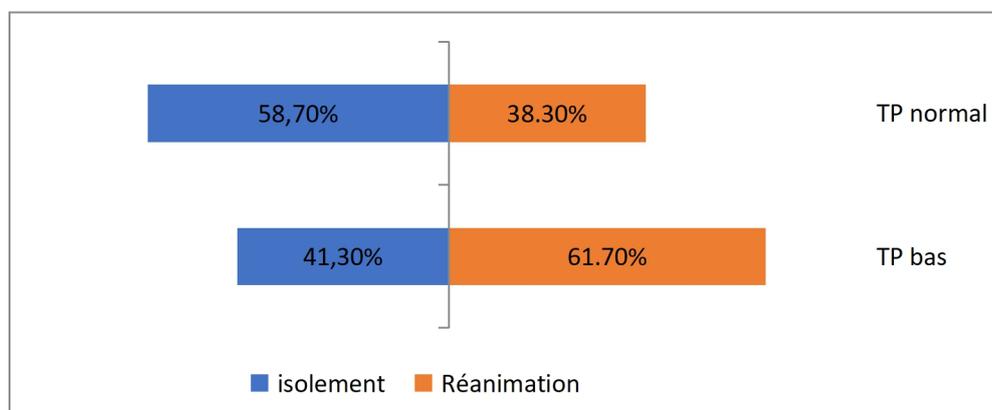


Figure 16 : Incidence de la baisse du TP en fonction du service.

C. Incidence de la baisse du TP en fonction de l'évolution :

Tableau 13 : Incidence de la baisse du TP en fonction de l'évolution.

	survie n=124	Décès n=62	P =0,0001
TP bas	47 (37,9%)	42 (67,7%)	
TP normal	77 (62,1%)	20 (32,3%)	

- 67,7% des patients décédés présentaient un taux de prothrombine inférieur à 70% contre 37,9 % des patients survies avec un TP bas.

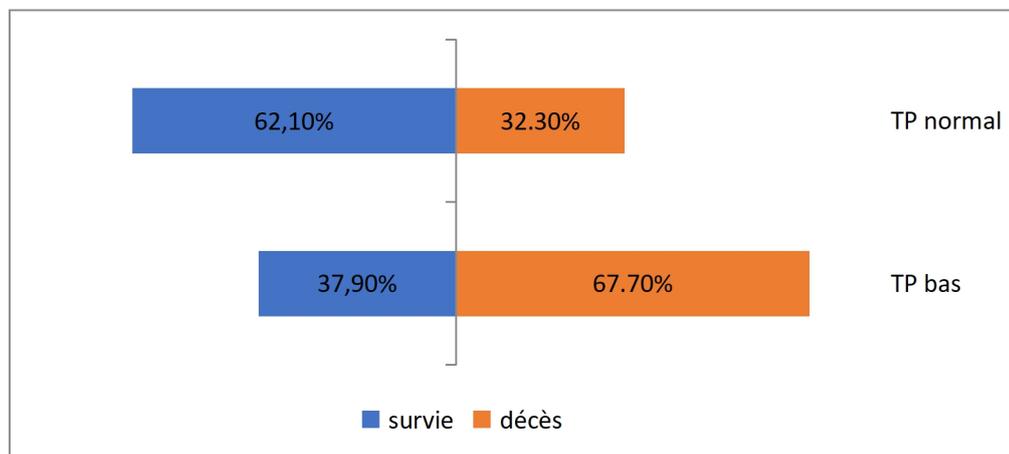


Figure 17 : Incidence de la baisse du TP en fonction de l'évolution.

D. L'incidence d'un INR > 1.2 :

Tableau 14 :L'incidence d'un INR > 1.2.

INR	>1.2	<1,2	Total
N (%)	85(45,7%)	101(54,3%)	186(100%)

- 45,7% des patients ont d'un INR>1,2.

D.1. L'incidence d'un INR > 1.2 en fonction du service :**Tableau 15 :** L'incidence d'un INR > 1.2 en fonction du service.

	Isolement n =126	Réanimationn= 60	P =0,003
INR >1,2	48 (38,1%)	37 (61,7%)	
INR <1,2	78 (61,9%)	23 (38,3%)	

- 67,7% de nos patients de réanimation présentaient un INR> 1.2 contre 38,1% en isolement.

D.2. L'incidence d'un INR > 1.2 en fonction de l'évolution :**Tableau 16:** L'incidence d'un INR > 1.2 en fonction de l'évolution.

	Survie n=124	décès n= 62	P =0,001
INR >1,2	46 (37,1%)	39 (62,9%)	
INR <1,2	78 (62,9%)	23(37,1%)	

- 62,9% des patients décédés ont un INR>1,2 contre 37,1% survivants.

1.2.1.3. TAUX DES D-DIMÈRE**A. Incidence du taux des D-dimère:**

Une augmentation du taux des D-Dimère est défini par un taux de supérieur à 500 ng/ml.

Tableau 17 : incidence du taux des di-dimères patients COVID-19.

D-dimère	Taux normal	Taux >500 ng/ ml
N(%)	37 (19,9%)	149 (80,1%)

- 80,1% des patients ayant un taux des D-dimère>500 ng/ ml.
- Le taux des D-Dimère a une moyenne et un écart-type 2021,28 +/- 2438,32 un minimum 11ng/ml et un maximum 13000ng/ml.

B. Incidence d'un taux des D-dimère > 1000 ng/ ml en fonction du service

Tableau 18 : Incidence d'un taux des D-dimère > 1000 ng/ ml en fonction du service.

	Total n=186	Isolement n=126	Réanimation n= 60	
>1000	97 (52,1%)	58 (46,0%)	39 (65,0%)	P=0,015
<1000	89 (47,9%)	58 (53,9%)	21 (35%)	

- 65% de nos patients de réanimation ont un taux de D-dimères 2 fois plus supérieur que le taux normal contre 46% des patients en isolement.

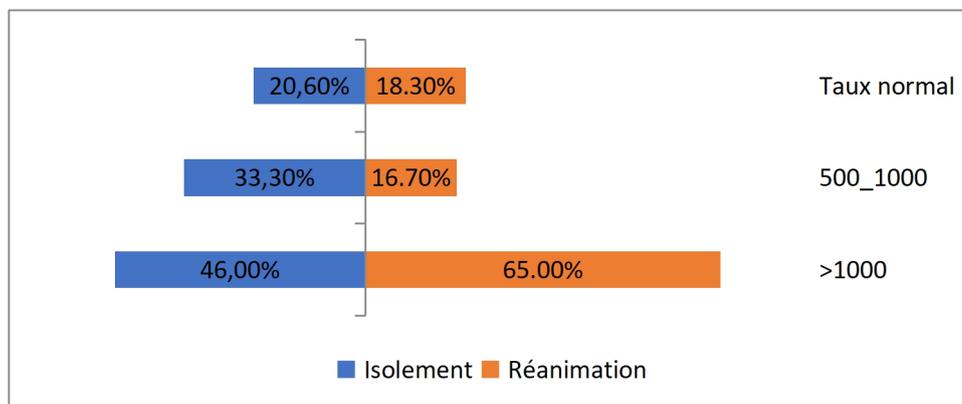


Figure 18 : Incidence d'un taux des D-dimère > 1000 ng/ ml en fonction du service.

C. Incidence d'un taux des D-dimère > 1000 ng/ ml en fonction de l'évolution

Tableau 19: Répartition des patients selon le taux des di-dimère et l'évolution.

	Total n=186	Survie n=124	Décès n=62	
>1000	97 (52,1%)	56 (45,2%)	41 (66,1%)	P=0,007
<1000	52 (47,9%)	68 (54,8%)	21 (33,9%)	

- 66,1 % des patients décédés ont un taux des d-dimère >1000 ng/ml contre 45,2% patients survivés

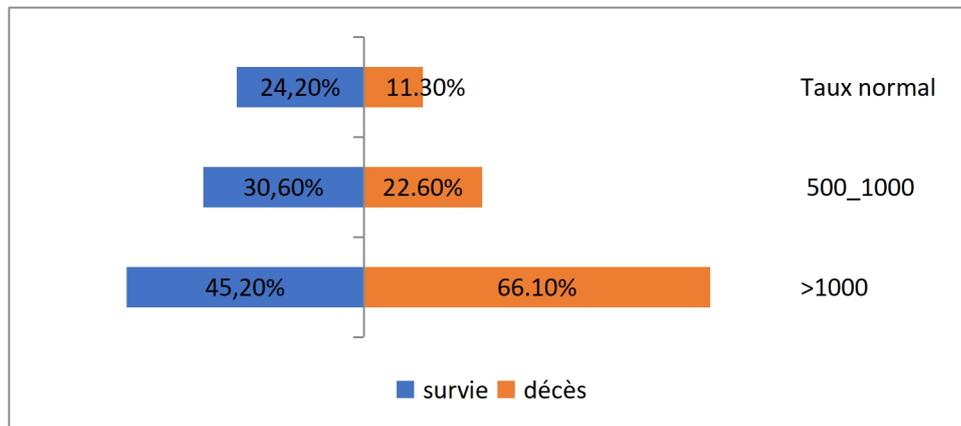


Figure 19 : Répartition des patients selon le taux des di-dimère et l'évolution.

1.2.2. TAUX MOYEN DES PARAMÈTRES DE L'HÉMOSTASE

Tableau 20 : des taux moyens des paramètres d'hémostase.

	Total n=186	Isolement n=126	Réanimation n=60	P	Décès n=62	Survie n=124	P
Plaquettes	228,0± 116,9 (Min=51- Max=700)	232,5 ± 120,6	218,6 ± 109,04	0,40	212,5 ± 125,4	235,8 ± 112,1	0,20
TP	70,80 ± 20,01 (Min=11- Max=100)	73,7 ± 20,9	64,8 ± 16,7	0,005	63,1 ± 18,6	74,7 ± 19,7	<0,0001
D-Dimere	2021,2 ± 2438,9 (Min=11- Max=13000)	1734 ± 2153	2624,4 ± 2878,2	0,002	2509,5 ± 2613,3	1777,1 ± 2319,1	0,05

1.3. LA COAGULOPATHIE ASSOCIÉE AU COVID-19 (CAC)

1.3.1. L'INCIDENCE DE LA COAGULOPATHIE ASSOCIÉE AU COVID-19

Tableau 21: l'incidence de la CAC.

CAC	Présence de CAC	Absence de CAC	Total
N(%)	85 (45,7%)	101 (54,3%)	186 (100%)

- 45,7% des patients présentent une coagulopathie associée au COVID-19.

1.3.2. INCIDENCE DE LA (CAC) EN FONCTION Du SERVICE.

Tableau 22 : l'incidence de la CAC en fonction du services.

	Isolement n=126	Réanimation n=60	
Présence d'une CAC	55 (43,7%)	30 (50%)	P =0,41
Absence d'une CAC	71 (56,3%)	30 (50%)	

- 50 % des patients de réanimation présentaient une CAC et en isolement elle est présente chez 43 % de nos patients.

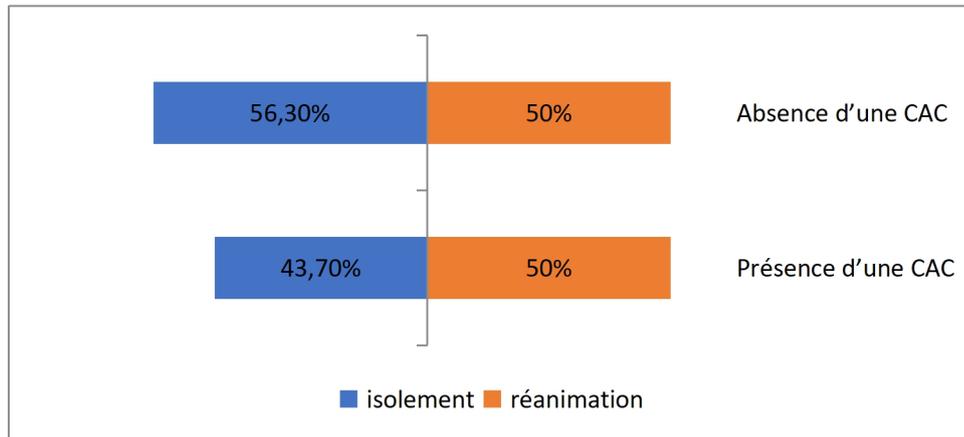


Figure 20 : Incidence d'une Coagulopathie associée au COVID-19 en fonction du service.

1.3.3. INCIDENCE DE LA CAC EN FONCTION DE L'ÉVOLUTION

Tableau 23: l'incidence de la CAC en fonction de l'évolution.

	Survie n=124	Décès n=62	
Présence d'une CAC	44 (35,5%)	41 (66,1%)	P <0,0001
Absence d'une CAC	80 (64,5%)	21 (33,9%)	

- 66,1 des patients décédés présentaient une CAC tandis qu'elle a été décrite chez seulement 35,5% des patients survivants.

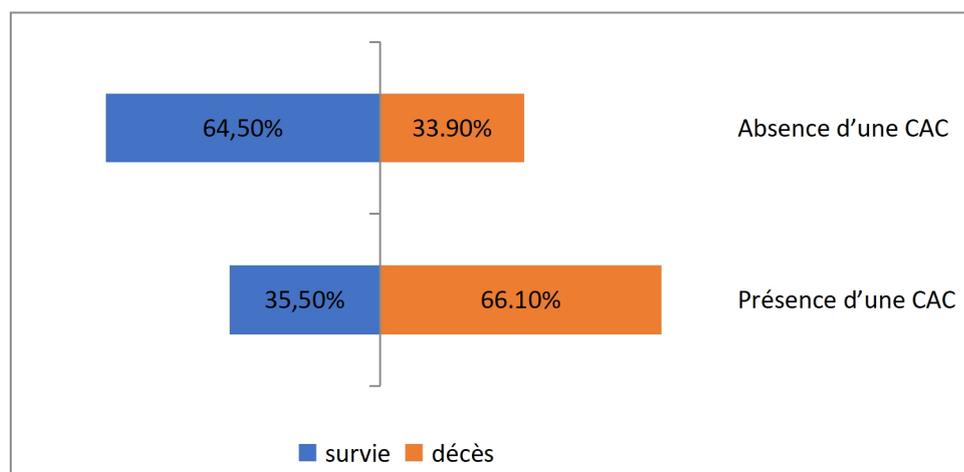


Figure 21 : Incidence de la Coagulopathie associée au COVID-19 en fonction de l'évolution.

1.3.4. INCIDENCE DE LA CAC EN FONCTION DE L'ÉVOLUTION AU SERVICE DE RÉANIMATION

Tableau 24 : Incidence de la CAC en fonction de l'évolution au service de réanimation.

	Survie n=24	Décès n=36	P =0,035 OR=3,14 [IC]=1,06-9,26
Présence d'une CAC	8 (33,3%)	22 (61,1%)	
Absence d'une CAC	16 (66,7%)	14 (38,9%)	

- La CAC était présent chez 61.1% des patients en réanimation décédés et chez 33.3% des patients survies.

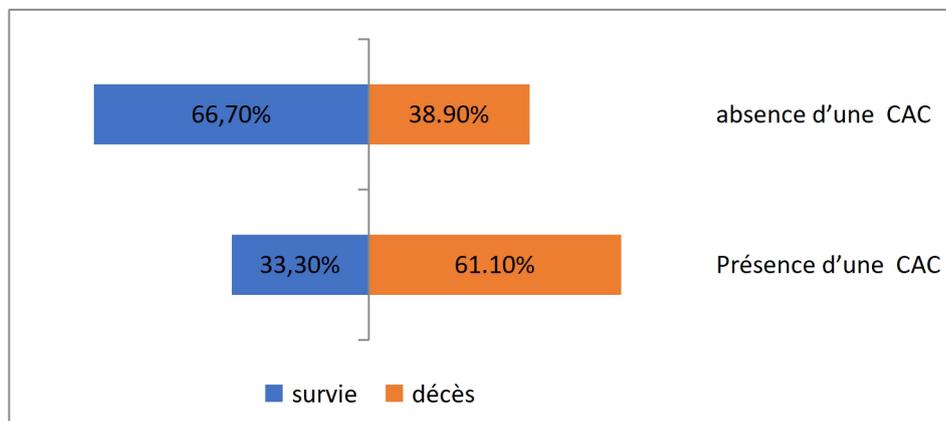


Figure 22 : Incidence de la CAC en fonction de l'évolution au service de réanimation.

1.4. ANALYSE STATISTIQUE DES PARAMÈTRES DE L'HÉMOSTASE

1.4.1. ANALYSE DES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE EN FONCTION DU SERVICE.

Tableau 25 : Analyses des anomalies de l'hémostase en fonction du service.

	Total n= 186	Isolement n=126	Réanimation n=60	p	OR	IC 95%
Thrombopénie	64 (34,4%)	42 (33,3%)	22 (36,7%)	0.65	-	-
TP bas	89 (47,8%)	52 (41,3%)	37 (61,7%)	0.009	2,28	1.2-4,3
INR >1 ,2	85 (45,7%)	48 (38,1%)	37 (61,7%)	0.003	2.6	1,3-4,92
Taux de D-Dimère > 500 ng/ml	52 (28,0%)	42(33,3%)	10 (16,7%)	0.015	2,17	1.5-4.11
Taux de D-Dimere > 1000 ng/ml	97 (52,2%)	58 (46,0%)	39 (65 ,0%)	0,015	2,1	1,15-4,1
Présence de la CAC	85 (45,7%)	55 (43,7%)	30(50%)	0.41	-	-

1.4.2. ANALYSE DES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE EN FONCTION DE L'ÉVOLUTION

Tableau 26: Analyse des anomalies de l'hémostase en fonction de l'évolution.

	Décès n=	Survies n=	P	OR	IC 95%
Thrombopénie	34 (27,4%)	30 (48,4%)	P=0.005	2,4	1,3-4,6
TP bas	47 (37,9%)	42 (67,7%)	P<0.0001	3,4	1,8-6,5
INR> 1.2	39 (62,9%)	46 (37,1%)	0.001	2.87	1.5-5,4
Taux de D-Dimère > 500 ng/ml	38 (30,6%)	14 (22,6%)	P=0.038	2,5	1,03-6,09
Taux de D-Dimere > 1000 ng/ml	56 (45,2%)	41 (66,1%)	P=0.007	2,3	1,2-4,46
Présence de la CAC	44 (35,5%)	41 (66,1%)	P<0,0001	3,5	1,8-6,7

2. Discussion :

Notre travail a pour objectif de décrire les anomalies du bilan de la coagulation caractéristiques du COVID-19 ainsi de décrire et d'évaluer l'incidence de la coagulopathie associée au COVID-19 et son impact pronostique pour cela nous avons réalisé une étude monocentrique rétro prospective chez des patients atteints par le SARS-COV2, hospitalisés au niveau du CHU Blida unité de Frantz Fanon. Ainsi nous avons rapporté des informations concernant les données démographiques (sexe et âge), les facteurs de Co-morbidité (HTA, DNID, cardiopathie ...), l'évolution et nous avons analysé les paramètres biologiques (taux de plaquettes, TP, INR, et taux des D-dimère).

Notre étude inclus 186 patients qui ont été admis en deux services selon la sévérité de l'infection service de réanimation : (60 malades formes sévères) et service d'isolement (126 malades formes modérées). Parmi eux 60% des patients en réanimation sont décédés et 40 % sont guéris contre 20,6% des patients en isolement sont décédés et 79,4% sont guéries.

Plusieurs études ont constaté que la COVID-19 infecte plus les hommes que les femmes **(41)** tels que l'étude de: Huang et al. (73,0%) **(51)**, Wang et al. (54,3%) **(52)**, Zhang et al 50,7% **(53)**. Cependant le sexe a été démontré comme un facteur de risque de mortalité significative. **(54)**. Concernant nos résultats nous avons constaté que les hommes sont atteints d'une forme sévère plus que les femmes (65% pour les hommes contre 35% femme) et aussi une mortalité plus élevée mais la différence n'était pas significative ($p > 0,05$).

La moyenne d'âge de nos patients était de 67 ans bien que toutes les tranches d'âge soient exposées au risque de COVID-19, la tranche d'âge la plus touchée est celle supérieure à 65 ans (63,4%). Ainsi, 79% des patients décédés ont un âge plus de 65 ans ($p = 0,019$). Cela est cohérent avec d'autres études dont celle de Chen et al. Qui ont indiqué que les patients décédés avaient un âge médian de 62 ans et étaient significativement plus âgés que les patients guéris **(55)** et l'étude de Zhou et al. Qui ont constaté que la mortalité hospitalière était associée à plusieurs variables dont un âge avancé **(56)**. Également Li et al. Ont conclu que l'âge est corrélées à un risque accru de décès (OR 1,18 ; IC 95 % 1,02–1,36) **(56)**. En effet les personnes âgées ont une réponse immunitaire probablement plus faible ainsi qu'une production accrue de cytokines de type 2 qui pourrait affaiblir le contrôle de la réplication virale et provoquer des réponses pro-inflammatoires plus prolongées et ils sont donc plus susceptibles de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë **(57,58)**.

65% de nos patients présentaient des antécédents personnels dont l'HTA et le diabète étaient les plus fréquents (21,5%) suivi des cardiopathies (15,1%). la présence d'un facteur de Co-morbidités était significativement plus élevé chez les patients en réanimation (78,3%) que chez ceux en isolements (54,8%) avec un $p = 0,002$; et un OR=2,9 ([IC]=1,4-6,08) et elle était significativement plus augmenté chez les patient décédés (72,6%) que chez les patients guéris (57,3%) avec un $p = 0,042$; et OR=1,97 ([IC]=1,01-3,8) ; des résultats similaires ont été constatés dans l'étude de Guan W, Ni Z, Hu Y et al **(59)** et dans l'étude de Wen-hua Liang et al **(60)** .Les Co-morbidités sont associées à une forme plus sévère de COVID-19 qui se traduit par la défaillance de l'état de santé des patients et le décès. Cela pourrait être attribué à une immunité innée altérée qui est la première ligne de défense contre le SRAS-CoV-2 **(58)**.

Concernant les anomalies de l'hémostase, la thrombopénie était présente chez 34,4% des patients et elle était significativement plus élevée chez les patients décédés (48,4%) que chez les

patients survies (34,4%) avec un $p=0,005$; et $OR=2,4$ ($[IC]=1,3-4,6$). Cela a été également constaté d'après plusieurs études qui ont décrit la présence de la thrombopénie chez 12% des patients dans l'étude de Chen et al, 13,8% dans l'étude de Wu.liu et al, 17% dans l'étude de Wan et al, 13,4% dans l'étude Yang,Cao et al. Et 20,7 % l'étude de Yang Yang (61). Ainsi Thachil, suggère que les plaquettes sont consommées pour former des thrombus pulmonaires, avec un effet anti-infectieux possible, pour empêcher la propagation du virus via la circulation sanguine. (56). La thrombocytose était présente chez seulement 4,3% de nos patients, aussi Chen et al. l'avaient constaté chez seulement 4% des patients (62). En général, la thrombocytose aux cours de la COVID-19 est moins fréquente (63).

Nous avons constaté que 61,7% des patients de réanimation présentaient un TP bas, contre 41,3% des patients en isolement et la différence était significative ($p=0,009$ et un $OR=2,28$ $[IC]=1,2-4,362$) et aussi 67,7% des patients décédés présentaient un TP inférieur à 70% contre 35,9% des patients survies et aussi la différence était significative ($p<0,0001$ $OR=3,4$ $[IC]=1,8-6,5$). Ainsi l'INR était significativement supérieure à 1,2 chez les patients en réanimation (67,7%) que chez ceux en isolement (38,1%) ($p=0,003$ et $OR=2,6$ $[IC]=1,3-4,9$). et chez les patients décédés (62,1%) que chez les patients survies (37,1%) ($p=0,001$ et $OR=2,87$ $[IC]=1,5-5,4$). et cela se concorde avec l'étude de Hou et al. Qui a conclu qu'un TP bas est associé à un risque accru de mortalité(56).

En ce qui concerne le taux des d-dimère, 81,7% de nos patients hospitalisés en réanimation ont un taux des D-dimère > 500 ng/ml contre 79,3% des patients en isolement et la différence était significative ($p=0,031$). Et aussi, nous avons constaté que 65% des patients en réanimation ont un taux 2 fois plus supérieur que la valeur normale et cela était significativement plus élevé que chez les patients en isolement (46%) ($p=0,015$ et un $OR=2,1$ $[IC]=1,15-4,1$). Ainsi parmi les patients décédés, 66,1 % ont un taux des d-dimère >1000 ng/ml et cela était significativement plus élevé que chez les patients survies (45,2%) ($p=0,007$ et un $OR=2,3$ $[IC]=1,2-4,4$). D'après nos résultats, nous avons conclu que des valeurs de D-dimères supérieures à $1 \mu\text{g/mL}$ sont corrélées à un risque plus élevé d'admission en réanimation et associé à une mortalité accrue. Des résultats similaires ont été constatés dans plusieurs études tels que l'étude de Fei Zhou et Zhibo liu (64), Tang N et al. (57), Huang C et al.(51), Zhou F et al.(64) qui ont tous conclu qu'un taux de D-dimères élevé est associé à une évolution vers une forme grave de la maladie COVID-19 et à un mauvais pronostic.(57) Aussi d'après l'étude de Li et al. ils ont constaté que le taux initial de D-dimères est corrélées à un risque accru de décès : ($OR 3,18$ $[IC]_{95\%} 1,48-6,82$) (56), et l'étude de Zhou et al. dont la mortalité hospitalière était associée à un taux de D-Dimère supérieur à 1000 ng/ml ($p= 0,003$) et l'OR de décès était de 18,4 (57).

Une définition de la Coagulopathie associée au COVID-19 (CAC) a été proposée par Iba et al (65) selon un score basée sur la présence d'au moins deux des critères suivants : augmentation des D-dimères (>2 fois la limite supérieure de la normale), diminution du nombre de plaquettes (<150 G/ L), $TQ > 1s$ ou $INR > 1,2$ et la présence de micro thrombose, en considérant cette définition de CAC nous avons conclu que 45,7% de nos patients présentaient une coagulopathie associée au COVID-19.

Ainsi nous avons constaté une différence nettement significative entre les patients décédés qui ont présenté une CAC (66,1%) et les patients survies (35,5%) ($p < 0,0001$) et un risque relatif de

mortalité de 3,5 fois plus élevé chez les patients faisant une CAC ([IC]=1,8-6,7) et En service de réanimation, la CAC était présente chez 61,1% des patients décédés et chez 33,3% des patients survies et la différence était significative ($p=0,035$ avec un $OR=3,14$ [IC]=1,06-9,26). Cela s'accorde avec l'étude réalisé par Dr HAMEL au niveau du CHU BLIDA qui a constaté que 52,2% des patients ont développé une CAC, ainsi elle était présente chez 59,61% des patients décédés et chez 29,41% des patients survies avec une différence significative ($p=0,035$) et un $OR=3,54$ [IC]=1,087-11,54).

3. Limites

Notre recherche est à considérer dans le cadre de ces limites qui ont probablement influencé nos résultats. Parmi lesquelles :

- Disproportion des deux populations.
- Le manque de données cliniques (dossiers médicaux vides ou inexistantes surtout en ce qui se concerne les informations relatives aux événements thrombotique.
- le manque de données biologiques (manque des résultats du TP) absence de certains données (le fibrinogène et le TCA qui ont était presque jamais lancé ou absence de traçabilité).
- Des bilans de coagulation ont été lancé pour certains malades mais le nombre était très restreint (problèmes de prélèvement et accès interdit au service COVID durant le pic)
- Manque de réactifs pour le bilan de la CIVD)

CONCLUSION GENERAL

Le SARS-COV-2 est à l'origine d'une coagulopathie à haut risque thrombotique qui conduit à des complications majeures ayant de graves conséquences sur la morbidité, mais aussi la mortalité. De manière inquiétante, ces thromboses semblent survenir même chez les patients déjà sous thromboprophylaxie médicamenteuse.

Bien que cette Coagulopathie ressemble à une CIVD à certains égards, elle présente des caractéristiques uniques qui peuvent être définies comme une nouvelle catégorie de coagulopathie ainsi plusieurs études ont contribué à décrire cette CAC et même à la diagnostiquer.

Notre étude nous a permis d'évaluer la fréquence des anomalies de l'hémostase chez les patients atteints de COVID-19 ainsi que leur impact pronostiqué tels que la thrombopénie, la diminution du taux de prothrombine et l'augmentation accrue du taux des D-dimère, Ainsi ces paramètres ont contribué à définir cette Coagulopathie selon un score déjà établi qui semble être un facteur de risque de mortalité chez les patients COVID-19.

Enfin d'autres études plus détaillées ainsi que des analyses supplémentaires (bilan de CIVD) sur des échantillons plus larges et plus homogènes sont encore nécessaires afin d'obtenir des résultats plus fiables pour mieux exploiter cette CAC et améliorer la prise en charge des patients atteints de COVID-19.

Bibliographie

1. V. Bonny , A. Maillard , C. Mousseaux , L. Plac ais , Q. Richier COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages *La Revue de médecine interne* 41 (2020) 375–389. www.sciencedirect.com.
2. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23:e3303. <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>.
3. <https://www.asjp.dz/en/presentationRevue/588>.
4. Rafael MAHIEU Vincent DUBÉE Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19 Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers, France
5. <https://news.google.com/covid19/map?hl=fr&mid=%2Fm%2F02j71&gl=FR&ceid=FR%3Afr>.
6. Algérie : Rapport de situation sur l'épidémie du COVID-19 #583 (du 02 novembre 2021). world health organization.
7. <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/137463-coronavirus-12-nouveaux-cas-10-guerisons-et-un-seul-deces>.
8. <https://www.coronavirus-statistiques.com/stats-pays/coronavirus-nombre-de-cas-en-algerie>.
9. J. Xu et al., « Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV », *Viruses*, vol. 12, no2, p. 244, 2020.
10. Guo Y.-R., Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7:1–10.
11. S. Kannan, P. S. S. Ali, A. Sheeza, et K. Hemalatha, « COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)-recent trends », *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 24, no4, p. 2006-2011, 2020.
12. Y. Toyoshima, K. Nemoto, S. Matsumoto, Y. Nakamura, et K. Kiyotani, « SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19 », *J. Hum. Genet.*, p. 1-8 2020.
13. A.H. de Wilde, E.J. Snijder, M. Kikkert, M.J. van Hemert Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*, 419 (2018), pp. 1-42.
14. E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 14 (2016), pp. 523-534.

15. MANE JAMAI AMIR, ZINA LEBAR, GHITA YAHYAOU, MUSTAPHA MAHMOUD Service de bactériologie, laboratoire centrale d'analyses médicales, CHU Hassan II, Fès, Maroc. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique OptionBio | juillet-août 2020 | n° 619-620.
16. Jin YH , Cai L , Cheng ZS , et al. Guide de conseils rapides pour le diagnostic et le traitement de la pneumonie infectée par le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) (version standard) . Rés. méd. militaire. 2020 ;7(1) : 1 – 7 . [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Scholar](#)].
17. Imane Jamai Amir,* Zina Lebar, Ghita yahyaoui, et Mustapha Mahmoud « Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique » Option/Bio. 2020 July-August; 31(619): 15–20. Published online 2020 juil. 24. French. [DOI : 10.1016/S0992-5945\(20\)30178-1](#).
18. Li X , Geng M , Peng Y , et al. Pathogenèse immunitaire moléculaire et diagnostic de COVID-19 . J Pharm Anal. 2020 ;10(2) : 102 - 108 . . [[Crossref](#)] , [[PubMed](#)] , [[Web of Science ®](#)] , [[Google Scholar](#)].
19. « COVID-19 Diagnostic et Prise en charge thérapeutique » Le nouveau chapitre du Méga-guide pratique des urgences Par Monique:
<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/arucovid-19-diagnostic-therapeutique-urgences>.
20. Kevin L. Schwartz, MD MSc, Allison J. McGeer, MD, et Isaac I. Bogoch, MD MSc « Le dépistage des personnes asymptomatiques au moyen de tests antigéniques rapides: un outil de santé publique pour lutter contre la COVID-19 » CMAJ. 2021 Jun 7; 193(23): E888–E891. Prepublished online 2021 mars 3. French. [DOI : 10.1503/cmaj.210100-f](#).
21. Trouble de l'hémostase au urgence .N NATHAN A JULIA . Le manuel generaliste hematologie .25_080_A 10 . 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
22. Ismail ELALAMY, François DEPASSE, Gregoris GEROTZIAFAS, Meyer-Michel SAMAMA. Rappel de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. Samama M. hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements. ELSEVIER MASSON, 2009.
23. T. de Revel, K. Doghmi. Physiologie de l'hémostase. Elsevier. 2004 ;(1) :71-11
24. M. Jandrot-Perrus, P. Nurden / La Revue de médecine interne 31S (2010) S319–S323.
25. Schaff M. Etude des mécanismes d'adhérence et d'activation des plaquettes sanguines appliqués à l'identification de nouvelles cibles anti-thrombotiques plus sur [thèse]. Strasbourg : École doctorale des sciences de la vie et de la santé. 2012
26. Biomnis. Fibrinogène précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2012
27. Marguerie G. Le fibrinogène facteur multifonctionnel de l'hémostase. Médecine/sciences. 1986 ; 2:260-6.

28. Bellucci, Sylvia. Physiologie de l'hémostase primaire. EMC-Hématologie, 2005. 1-9. [13-019-A-05].
29. Lhremusier T. Régulation plaquettaire: ciblage de la protéine kinase Syk dans les HIT et rôle du transporteur lipidique ABCA1 dans les fonctions plaquettaires [Thèse]. Biologie: Toulouse; 2012. 85 p.
30. Sravya K, James R, Sara M, Lori A, Bian C, Mathew J. et al. Factor XIII in plasma, but not in platelets, mediates red blood cell retention in clots and venous thrombosis size in mice. *Blood Adv* 2018; 2(1):111-9.
31. S. Ditisheim N. Goossens L. Spahr A. *Hadengue Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 1652-6
32. Kenneth G, Mann, Michael K. Factor V : a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. *Blood Journal*. 2013 ; 101 : 20-30
33. Vincent DENIZOT | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 1992 22 Licence CC BY-NC-ND 3.0.
34. Annie Bezeaud, Marie-Claude Guillin. Physiologie de la coagulation. EMC-Hématologie. 2001. 1-7. [13-019-A-20].
35. Mickaël Gibout. La coagulation et ses enjeux : état des lieux sur les traitements actuels et sur l'accompagnement à l'officine rendu possible par les entretiens pharmaceutiques. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01018091.
36. Encyclopédie M Médix. Physiologie de la coagulation. [En ligne]. 2018 [Consulté le 29/02/2018]. Disponible sur : <http://www.médidz.com>.
37. Jampol D, Arnoux B. *Manuel d'hémostase*.
38. Fibrinolytiques Sébastien FAURE . Publié par Elsevier Masson SAS <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2014.01.011>.
39. A. Trimaillea, G. Bonnet b, COVID-19 and venous thromboembolism. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 69 (2020) 370–375.
40. Iba, T., Levy, J.H., Connors, J.M. *et al.* The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 24, 360 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
41. Ferdinando Luca Lorini, Maria Di Matteo, Paolo Gritti, Lorenzo Grazioli, Alberto Benigni, Lucia Zacchetti, Isabella Bianchi, Fabrizio Fabretti, Luca Longhi. Coagulopathie et COVID-19. *European Heart Journal Supplements*, Volume 23, Issue Supplement_E, October 2021, Pages E95–E98: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab100>.
42. Alnima T. · Mulder M.M.G. · van Bussel B.C.T. · ten Cate H. COVID-19 Coagulopathy: From Pathogenesis to Treatment *Acta Haematol* 2022;145:282–29 Received: November 14, 2021 Accepted:

February 01, 2022 Published online: February 08, 2022 Issue release date: May 2022 <https://doi.org/10.1159/000522498>.

43. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et risques thrombotiques. Québec, Qc : INESSS; 2020. 33 p.

44. Jean M. Connors ^{1, 1} et Jerrold H. Levy ^{2, 3}, COVID-19 et ses implications pour la thrombose et l'anticoagulation. *Blood* (2020) 135 (23):2033–2040: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.

45. Léa Satre Buisson. Coagulopathie associée au COVID-19: les éléments essentiels pour l'anesthésiste réanimateur. *le Praticien en anesthésie réanimation* (2020) 24, 190—195.

46. Toshiaki Iba, ^{1,*}Théodore E. Warkentin, ^{2, 3}Jecko Thachil, ⁴Marcel Levi, ⁵ et Jerrold H. Levy ⁶ Proposition de définition de la coagulopathie associée au COVID-19.

47. Jiří Plášek , PhD, FESC, ^{1, 2, 3, *} J. Gumulec , MD, ⁴ J. Máca , MD, PhD, ^{5, 8} J. Škarda , MD, PhD, ^{6, 3} V. Procházka , MD, PhD , ⁷ T. Grézl , MD, ¹ et Jan Václavík , MD, PhD ^{1, 3} Coagulopathie associée au COVID-19 : mécanismes et traitement dirigé par l'hôte *Am J Med Sci.* 2022 Jun; 363(6): 465–475. Published online 2021 Nov 6. doi: [10.1016/j.amjms.2021.10.012](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.10.012).

48. Nadji HANNACHI^a , Laurence CAMOIN-JAU^{a,b} a Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, IHU Méditerranée infection, Marseille, France Coagulopathie chez les patients COVID-19 : quelle prise en charge thérapeutique ? Laboratoire d'Hématologie, CHU de La Timone, APHM, Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France Article reçu le 03-06-2020 ; accepté le 06-06-2020.

49. CAROLE ÉMILE Biologiste, rédactrice scientifique. Risque thrombotique de la Covid-19. *Option Bio* | mars 2021 | n° 629-630.

50. Charles Marc Samama* et Marianne Scholtès** *Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Avicenne, 93000 Bobigny, France. **Optimed. « Tests biologiques d'exploration de l'hémostase » 10 AVRIL 2002

51. Huang, C., Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, Z. Cheng, T. Yu, J. Xia, Y. Wei, W. Wu, X. Xie, W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, H. Gao, L. Guo, J. Xie, G. Wang, R. Jiang, Z. Gao, Q. Jin, J. Wang, and B. Cao, (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*. 395(10223): p. 497-506

52. Wang, D., B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang, and Z. Peng, (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China, *JAMA*. 323(11): p. 1061-9 Published online 2020 Feb 7. doi: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)

53. Zhang, J.J., X. Dong, Y.Y. Cao, Y.D. Yuan, Y.B. Yang, Y.Q. Yan, C.A. Akdis, and Y.D. Gao, (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, *Allergy*. 75(7): p.

Bibliographie

1730-1741. Moueden M.A. et al. (Profil hématologique des patients atteints de COVID -19) S29 28. ccepted: 18 February 2020DOI: [10.1111/all.14238](https://doi.org/10.1111/all.14238)

54. G. Sharma, A. S. Volgman, et E. D. Michos, « Sex differences in mortality from COVID-19 pandemic: are men vulnerable and women protected? », *Case Rep.*, vol. 2, no 9, p.1407-1410, 2020Published online 2020 May 4. doi: [10.1016/j.jaccas.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.027)

55. T. Chen et al., « Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease2019: retrospective study », <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091> (Published 26 March 2020)Cite this as: *BMJ* 2020;368:m1091.

56. Wool G.D. · Miller J.L. “ The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation” *COVID-19CoagulopathyD-dimerThrombocytopeniaThrombosisPathobiology* 2021;88:15–27 .<https://doi.org/10.1159/000512007>

57. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844–7.ccepted: 18 February 2020DOI: [10.1111/jth.14768](https://doi.org/10.1111/jth.14768)

58. O. Albitar, R. Ballouze, J. P. Ooi, et S. M. S. Ghadzi, « Risk factors for mortality among COVID-19 patients », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 166, p. 108293, 2020Published online 2020 Jul 3. doi: [10.1016/j.diabres.2020.108293](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108293)

59. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China 2020 Feb 28 [Online ahead of print] DOI: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032).

60. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China:a nationwide analysis “The presence and number of comorbidities predict clinical outcomes of COVID-19”<http://bit.ly/3b9ibw5>

61. Xiaolong Zong, MD,^{1,2} Yajun Gu, PhD,³ Hongjian Yu, MD,⁴ Zhenyu Li, PhD,^{2,5} and Yuliang Wang, PhDThrombocytopenia is associated with COVID-19 severity and outcome: an updated meta-analysis of 5637 patients with multiple outcomes Published online 2020 Sep 15. doi: [10.1093/labmed/lmaa067](https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa067)

62. Chen, N., M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu, J. Wang, Y. Liu, Y. Wei, J.a. Xia, T. Yu, X. Zhang, and L. Zhang, (2020). Epidemiological and clinicalcharacteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *The Lancet.* 395(10223): p. 507-513

63. Frater, J.L., G. Zini, G. d'Onofrio, and H.J. Rogers, (2020). COVID-19 and the clinicalhematologylaboratory, *Int J LabHematol.* 1: p. 11-18

64. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62
65. Jecko Thachil MD, FRCPath1 | Mary Cushman MD, MSc2 | Alok Srivastava MD, FRACP, FRCPA, FRCP “A proposal for staging COVID-19 coagulopathy” Accepted: 8 May 2020
DOI: 10.1002/rth2.12372 .
66. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 20;382(8):727–33.
67. Z. Tazi Mezaleka .COVID-19: Coagulopathy and thrombosis *La Revue de médecine interne* 42 (2021) 93–100

ANNEXE 1 :

• **Risque faible:**

- patient non hospitalisé avec index de masse corporelle (IMC) < 30 kg/m² sans autre facteur de risque.

• **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 (ex. : fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3g/mL ou 3000 ng/mL).

ANNEXE 2 :

❖ **Recommandations de la Société française de maladies vasculaires pour les patients en hospitalisation conventionnelle ou ambulatoire (11) :**

Patients restant à domicile

- Mobilité encouragée.
- En cas de réduction de la mobilité associée à (au moins) un facteur de risque (IMC supérieur à 30 kg/m, âge au-delà de 70 ans, cancer en cours de traitement, antécédent thromboembolique veineux personnel, chirurgie majeure de moins de trois mois) : énoxaparine 4 000 UI/j ou daltéparine 5 000 UI/j ou fondaparinux 2,5 mg/j pendant 14 jours. Pas d'adaptation posologique chez les patients obèses.
- Effectuer un bilan avant prescription d'héparine incluant numération formule sanguine, créatininémie et bilan hépatique.

Forme modérée (hospitalisation conventionnelle)

- Pas de dépistage systématique de thrombose par échoDoppler.

- D -dimères inutiles pour guider la prophylaxie anti-thrombotique.
- Thromboprophylaxie habituelle : énoxaparine 4 000 UI/j pendant 14 jours.

À la sortie d'une hospitalisation : traitement à adapter au cas par cas.

- Traitement curatif d'un événement thrombotique chez des patients Covid-19.
- Traitement aux doses habituelles.

À la phase aiguë, préférer les HBPM à doses curatives. En effet, des difficultés à anticoaguler de manière efficace certains patients très inflammatoires avec l'héparine non fractionnée (HNF), même à dose très élevée, ont été constatées.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault comprise entre 20 et 30 mL/min, utiliser la tinzaparine à la dose de 175 UI/Kg/j en injections sous-cutanées ou l'HNF à doses curatives avec un objectif d'activité anti-Xa comprise entre 0,5 et 0,7 U/mL.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine inférieure à 20 mL/min), seule l'HNF est recommandée, à doses curatives, avec un objectif d'activité anti-Xa comprise entre 0,5 et 0,7 U/mL.

❖ Recommandations du Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) pour les patients hospitalisés (11) :

Réanimation:

- HBPM prophylaxie standard ou fondaparinux *
- Si indice de (IMC) > 30 kg/m² : INXOPARINE 4000 UI × 2.
- Si fibrinogène > 8g/l ou d.dimères > 30 mg/ml : héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou héparine non fractionnée (HNF) en curatif idem si ECMO (extacorporel membrane oxygenation).

Hospitalisation conventionnelle:

- HBPM prophylaxie standard ou fondaparinux*

Ambulatoire : à réévaluer 1.

FICHE DE RENSEIGNEMENTS

Nom et Prénom :

Téléphone et adresse:

Age:

Sérvíce: Isolement

Reanimation

Antécédents:

Diabet HTA Cardiopathie IR IH Autres

Clinique:

Evaluation: Décées

Survie

Traitement: Oui

Non

Non mentionné

Lovenox

Sintron

Autres

Bilan biologique:

Paramètres	Resultats					
	J1	J3	J5	J8	J11	J15
TP / INR						
TCK						
D-Dimères						
Plaquettes						
Fébrinogene						

