

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



Université Saad Dahleb, Blida
Faculté de Médecine
Département de pharmacie

Mémoire de Fin d'Etude
Thème :

**La coagulopathie associée à la
COVID-19**

Réalisé par :

- BENDEKKEN Zahra
- MECHALIKH Rahima Tassadit

Directrice de mémoire :

- Dr H. HAMEL : maitre assistante en hémobioologie et transfusion sanguine au CHU Frantz-Fanon Blida.

Membres du jury :

- Dr F. GHELLAI : maitre assistante en anesthésiologie et réanimation au CHU Frantz-Fanon Blida.
- Dr A. TEMACINI : maitre assistante en anesthésiologie et réanimation au CHU Beni Messous Alger.

Remerciements

Nous remercions le bon Dieu de nous avoir donné la force et l'audace pour surmonter toutes les difficultés et mener à bien ce travail.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre directrice de mémoire, Dr H. HAMEL. Nous la remercions de nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Nous remercions tous l'ensemble des membres du jury qui nous ont fait l'honneur de bien vouloir étudier notre travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions.

Nous désirons aussi remercier les laborantines du laboratoire des UMC Frantz-fanon pour leur aide et bienveillance.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A ma très chère maman Zohra qu'aucune dédicace ne saurait suffire pour exprimer ma profonde reconnaissance pour sa patience illimitée, son amour inconditionnel et ses prières.

A mon père Mebarek qui m'a toujours soutenu et encouragé et à qui je dois ce que j'ai accompli.

A Zineb, ma deuxième maman et ma tendre sœur pour toujours me prêter épaule et apaiser mes pleurs quand j'en ai besoin.

A khadidja, pour sa tendresse, son support et soutien permanents.

A Halima, pour son amour et aide précieuse.

A Aicha, ma sœur qui m'encourage, me pousse toujours à aller de l'avant et m'aide à lever les obstacles.

A mon frère Ismail et ma belle-sœur Lamia pour leurs encouragements et amour.

A mes neveux Ayoub, Yahia, Lina et Ania Asma pour m'apporter tant de joie.

A mes beaux-frères Djamel, Youcef, Mourad et Sofiane particulièrement pour toutes les aventures excitantes que j'ai vécu avec lui.

A mon binôme et amie Rahima pour son réconfort dans mes hauts et mes bas, son sérieux et son implication le long du parcours.

A Asma, pour son amitié précieuse et son aide incontournable.

A Hakima, qui m'a toujours offert affection et soutien sincères.

A Chaima pour tous les moments de joie et les fous rires.

BENDEKKEN Zahra

À mes chers parents, Abdelkader et Khadidja, je ne saurais point vous remercier comme il se doit et je ne trouverai de mots assez forts pour vous exprimer mon amour, vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, vous m'inspirez et je vous dois tous ce que je suis et ce que j'ai accompli.

A mes frères d'amour, Mohamed Nadjib et Charafeddine, les premiers vers qui je me tourne quand les temps sont durs, merci pour votre encouragement sans cesse, et votre amour sans faille.

A ma belle-sœur, Yasmine, pour ton soutien, ton amitié et ton amour, grâce à toi je sais ce que c'est le bonheur d'avoir une grande sœur.

A ma petite Aïcha dont le simple regard me comble de joie.

A mon binôme et chère amie Zahra, avec qui j'ai partagée tant de fous rires et de pleurs, la réalisation de ce travail dur n'aurait pas été accomplie sans toi !

A mes chères Hakima et Chaima, avec qui j'ai partagé les longues années de pharmacie, je tiens à vous remercier d'avoir largement contribué à les rendre très supportables.

A ma Linouch d'amour et mon cher Islem pour avoir éclairé mes moments sombres et m'aider à surmonter les échecs.

A mes meilleurs amis Khadidja, Abir, Kawther, Amani et Samir, et tous ceux qui me sont chers.

MECHALIKH Rahima Tassadit

Table des matières

I	Partie théorique	3
1	Physiopathologie de l'hémostase	4
1.1	Introduction	4
1.2	Hémostase primaire	5
1.2.1	Les acteurs principaux de l'hémostase primaire	5
1.2.1.1	La paroi vasculaire	5
1.2.1.2	Plaquettes	6
1.2.1.3	Facteur von Willebrand	7
1.2.1.4	Fibrinogène	8
1.3	Le déroulement de l'hémostase primaire	8
1.3.1.1	Temps vasculaire	8
1.3.1.2	Temps plaquettaire	8
1.4	Coagulation plasmatique	9
1.4.1	Facteurs de la coagulation	9
1.4.2	La cascade d'activation des facteurs de coagulation	10
1.4.2.1	Voie intrinsèque	10
1.4.2.2	Voie extrinsèque	11
1.4.2.3	Voie commune	11
1.4.3	Régulation de la coagulation	12
1.5	Fibrinolyse physiologique	13
2	Généralités sur la COVID-19	15
2.1	Introduction	15
2.2	Structure du SARS-CoV-2	15
2.3	Physiopathologie de la COVID-19	16

2.4	Facteurs de risque.....	19
2.4.1	Les facteurs de risque de l'infection par SARS-CoV-2	19
2.4.2	Les facteurs de risque de sévérité et de mortalité par la COVID-19.....	19
2.5	Diagnostic	20
2.5.1	Les manifestations cliniques de la COVID-19.....	20
2.5.1.1	La forme bénigne	20
2.5.1.2	La forme modérée	21
2.5.1.3	La forme sévère	21
2.5.1.4	La forme critique	22
2.5.2	Les perturbations biologiques lors de la COVID-19 :.....	22
2.5.3	Signes radiologiques	23
2.5.4	Tests moléculaires.....	23
2.5.5	Test sérologique	24
2.6	Traitement et vaccination.....	24
3	La coagulopathie associée à la covid-19.....	26
3.1	Introduction.....	26
3.2	Définition	26
3.3	Facteurs de risque de la CAC.....	27
3.4	Signes cliniques de la CAC.....	28
3.5	Signes biologiques de la CAC.....	30
3.6	Temps de Quick (et TP).....	30
3.6.1	Temps de céphaline activée.....	30
3.6.2	Fibrinogène	31
3.6.3	Numération plaquettaire.....	31
3.6.4	Produits de dégradation de la fibrine.....	32
3.6.5	D-Dimères	32
3.6.6	Facteur VIII.....	32
3.6.7	Facteur de von Willebrand	33
3.6.8	La protéine C.....	33
3.6.9	L'Antithrombine	33
3.7	Mécanisme de la CAC	33
3.8	Diagnostic et évaluation de la probabilité de la CAC	39

3.9 Traitement et prophylaxie	45
3.9.1 Les différentes directives	45
3.9.1.1 Recommandations du comité de standardisation de l'ISTH	45
3.9.1.2 Recommandations de la VAS-European independant foundation in angiology	46
3.9.1.3 Recommandation de La Société américaine d'hématologie	48
3.9.2 Avantage des HBPM.....	49

II Partie pratique 50

Matériels et méthodes51

1. Type de l'étude.....	51
2. Population d'étude	51
2.1. Critères d'inclusion	51
2.2. Critères d'exclusion.....	51
3. Réactifs et automates	52
4. Analyse des données	52
5. Donnés biologiques et techniques de mesure.....	53
5.1. Phase pré-analytique.....	53
5.2. Phase analytique.....	54
6. Donnés cliniques	55
7. Scores utilisés.....	55

Résultats57

1. Description de la population	57
1.1. Répartition des patients en fonction de l'évolution terminale.....	57
1.2. L'âge moyen des patients survivants et non survivants	57
1.3. Répartition des patients selon le sexe et l'évolution.....	58
1.4. L'âge moyen des patients pour chaque sexe	59
2. Étude des paramètres de l'hémostase primaire à l'admission en fonction de l'évolution....	60
2.1. Incidence de thrombopénie	60
2.2. Thrombopénie à l'admission en fonction de l'évolution terminale.....	61
3. Variation des paramètres de la coagulation à l'admission en fonction de l'évolution.....	62
3.1. Incidence de la baisse du taux de prothrombine.....	62
3.2. Taux moyen de prothrombine selon l'évolution	63

3.3. Incidence de l'INR>1.2 à l'admission.....	64
3.4. INR moyen en fonction de l'évolution terminale.....	65
3.5. Incidence de TCA prolongé	65
3.6. TCA moyen en fonction de l'évolution.....	66
3.7. Incidence de valeurs anormales de Fibrinogène.....	67
3.8. Taux moyen du fibrinogène en fonction de l'évolution	69
3.9. Incidence de l'élévation du FVIIIc.....	69
3.10. Le taux moyen du FVIIIc en fonction de l'évolution.....	70
3.11. Incidence de la baisse du taux d'antithrombine	71
4. Incidence de coagulopathie	72
4.1. Incidence de la CAC.....	72
4.2. Incidence d'un score CIVD de l'ISTH ≥ 5	73
4.3. Relation entre CAC et CIVD.....	74
5. La cinétique des paramètres de l'hémostase en fonction de l'évolution terminale.....	75
5.1. Cinétique des plaquettes	75
5.2. Cinétique du TP.....	76
5.3. Cinétique de l'INR	77
5.4. Cinétique du TCA	78
5.5. Cinétique du fibrinogène	79
5.6. Cinétique du FVIIIc.....	80
5.7. Cinétique de l'AT	81
6. Les corrélations avec les paramètres de l'inflammation	82
7. Etude de mortalité dans les 28 jours	84
7.1. Fibrinogène et mortalité dans les 28 jours.....	84
7.2. FVIIIc et mortalité dans les 28 jours	85
7.3. CAC et mortalité dans les 28 jours.....	86
8. Etude multivariée des facteurs influençant la mortalité de la Covid-19 :	87
Discussion.....	88

Liste des figures

Figure 1 Structure de la paroi vasculaire.....	6
Figure 2 la structure des plaquettes	7
Figure 3 physiologie de l'hémostase primaire.	9
Figure 4 la cascade de la coagulation.....	13
Figure 5 La triade de Virchow	34
Figure 6 la progression de la CAC	40
Figure 7 Score révisé de Genève.....	43
Figure 8 représentation de la cinétique du taux de plaquettes en fonction de l'évolution ...	75
Figure 9 représentation de la cinétique du TP en fonction de l'évolution	76
Figure 10 représentation de la cinétique de l'INR en fonction de l'évolution.....	77
Figure 11 représentation de la cinétique du TCA en fonction de l'évolution terminale.....	78
Figure 12 représentation de la cinétique du fibrinogène en fonction de l'évolution.....	79
Figure 13 représentation de la cinétique du facteur VIIIc en fonction de l'évolution.	80
Figure 14 représentation de la cinétique de l'antithrombine en fonction de l'évolution	81
Figure 15 courbe de survie et régression de Cox en fonction du taux de fibrinogène	84
Figure 16 courbe de survie en fonction du taux du facteur VIII.....	85
Figure 17 courbes de survie et régression de Cox en fonction de la CAC.....	86
Figure 18 mécanisme de la CAC.....	112

Liste des tableaux

Table 1 les facteurs de la coagulation.....	10
Table 2 Le score de prédiction de Padua (Un grand risque de TEV pour un score ≥ 4).....	28
Table 3 les manifestations cliniques de la CAC	29
Table 4 Score de Wells	41
Table 5 tests radiologiques pour le diagnostic des TVP.....	42
Table 6 principes de dosage des paramètres de l'hémostase.....	54
Table 7 tableau représentatif des taux de mortalité	57
Table 8 moyenne d'âge des décédés et des survivants	57
Table 9 répartition des 98 patients décédés et survivants selon le sexe	58
Table 10 répartition des survivants et décédés selon la tranche d'âge et le sexe	58
Table 11 moyenne d'âge en fonction du sexe	59
Table 12 incidence du taux de PLT <150 G chez les patients atteints de la COVID-19. ...	60
Table 13 incidence du taux PLT <100G chez les patients atteints de la COVID-19.	60
Table 14 incidence du taux de PLT <150 G chez les patients atteints de la COVID 19.....	61
Table 15 incidence du taux de plaquettes <100G les patients atteints de la COVID-19.....	61
Table 16 incidence du taux de prothrombine chez les patients atteints de la COVID-19...62	
Table 17 Incidence de baisse du TP en fonction de l'évolution	62
Table 18 variation du TP en fonction de l'évolution terminale.....	63
Table 19 incidence de l'INR>1.2 chez les patients atteints de la COVID-19.....	64
Table 20 incidences de l'INR>1.2 chez les patients atteints de la COVID-19.	64
Table 21 variation de l'INR à l'admission en fonction de l'évolution terminale.....	65
Table 22 incidence du TCAp/TCAt >1.2 chez les patients atteints de COVID19.	65
Table 23 incidences de TCA prolongé chez les patients atteints de COVID19.	66
Table 24 variation du CA à l'admission en fonction de l'évolution terminale	66
Table 25 incidence de la baisse de fibrinogène (<2 g/l) chez les patients COVID-19.....	67
Table 26 incidences de l'élévation de FIB chez les patients atteints de la COVID-19.....	67
Table 27 incidences de la baisse de fibrinogène en fonction de l'évolution.	68

Table 28	incidences de l'élévation du fibrinogène en fonction de l'évolution.	68
Table 29	variation du taux de fibrinogène à l'admission en fonction de l'évolution.	69
Table 30	incidence du FVIIIc >150% chez les patients atteints de la COVID-19.	69
Table 31	incidences du FVIIIc >150% en fonction de l'évolution.	70
Table 32	l'évolution selon le taux du facteur VIIIc à l'admission.	70
Table 33	incidence de la baisse du taux de l'AT chez les patients atteints de COVID-19.	71
Table 34	incidences de la baisse du taux de l'AT en fonction de l'évolution.	71
Table 35	Incidence de la CAC chez les patients de la COVID-19.	72
Table 36	Incidence de la CAC en fonction de l'évolution.	72
Table 37	Incidence d'un score de l'ISTH ≥ 5 chez les patients atteints de la COVID-19.	73
Table 38	Incidence d'un score CIVD de l'ISTH ≥ 5 en fonction de l'évolution.	73
Table 39	Incidence d'un score CIVD de l'ISTH ≥ 5 en fonction de la CAC.	74
Table 40	variation des PLT en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation.	75
Table 41	variation du TP en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation.	76
Table 42	variation de l'INR en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation.	77
Table 43	variation du TCA en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation.	78
Table 44	variation du FIB en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation.	79
Table 45	variation du FVIIIc en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation.	80
Table 46	variation de l'AT en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation.	81
Table 47	corrélations du FIB chez les décédés et les survivants avec l'inflammation.	82
Table 48	corrélations du FVIIIc chez les décédés et les survivants avec l'inflammation.	83
Table 49	corrélations de l'AT chez les décédés et les survivants avec l'inflammation.	83
Table 50	taux de fibrinogène en fonction de l'évolution dans les 28 jours.	84
Table 51	le FVIIIc en fonction de l'évolution dans les premiers 28 jours.	85
Table 52	la CAC en fonction de l'évolution dans les premiers 28 jours.	86
Table 53	les facteurs de risque de mortalité de la COVID-19.	87
Table 54	les anticoagulants recommandés par l'ASH.	113

Acronymes

ACE-2	Angiotensin Converting Enzyme 2
ACP-1	Acyl Carrier Protein-1
ADAM17	A Disintegrin And Metalloprotease 17
ADP	Adénosine Diphosphate
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ASC	Apoptosis Associated Speck Like Protein Containing Card
AT	Antithrombine
ATP	Adenosine Triphosphate
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
B1R	B1 Bradykinin Receptor
B2R	B2 Bradykinin Receptor
CAC	Coagulopathie Associée A La COVID-19
CIVD	Coagulopathie Intravasculaire Disséminée
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPG	Cytosine-Phosphate-Guanosine
CT	Computed Tomography
CX3CL-1	Chemokine C-X3-C Motif Ligand-1 / Fractalkine
DAMP	Damage Associated Molecular Patterns
EGF	Epidermal Growth Factor
EP	Embolie Pulmonaire
ERO	Espèces Réactives D'oxygène
FIB	Fibrinogène
FVIII	Facteur VIII
FvW	Facteur De Von Willebrand
GP	Glycoprotéine
GSDMD	Gasdermin D
HBPM	Héparines De Bas Poids Moléculaire
HMGB-1	High Mobility Group Box-1
HNF	Héparines Non Fractionnées
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN	Interferon
IKK	Inhibiteur Des K-B Kinases
IL	Interleukine
INR	International Normalized Ratio
IRF	Interferon Regulatory Factor
IRM	Imagerie Par Résonance Magnétique
ISG	Interferon-Stimulated Gene
ISTH	International Society On
LHH	LymphoHistiocytose Hémophagocytaire

Acronymes

MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MASP-2	Mannan- Binding Lectin- Associated Serine Protease -2
MBL-2	Mannose Binding Lectin
NET	Neutrophil Extracellular Traps
NLR	NOD Like Receptors
NOD	Nucleotide-Binding and Oligomerization Domain
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORF	Open Reading Frame
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAMP	Pathogen Associated Molecular Patterns
PCa	Protéine C activée
PDF	Produits de Dégradation de la Fibrine
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PGI2	Prostaglandine I2
PLT	Plaquettes
PPS	Padua Prediction Score
PRR	Pattern Recognition Receptors
RBD	Receptor Binding Domain
RIG-1	Retinoic acid-Inducible Gene-1
RLR	RIG-1 Like Receptor
RNL	Ratio Neutrophiles/Lymphocytes
RT-PCR	Retro-Polymerase Chain Reaction
SAM	Syndrome d'activation Macrophagique
SAPL	Syndrome des Anti-Phospholipides
SARS-Cov-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SDRA	Syndrome De Détresse Respiratoire Aigue
SRA	Système Rénine Angiotensine
STING	Stimulator Of Interferon Genes
TARF	TNF Receptor Associated Factor 3
TBK-1	TANK Binding Kinase-1
TCA	Temps De Céphaline Activée
TDM	Tomodensitométrie
TEV	Thromboembolisme Veineux
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TGF	Transforming Growth Factor
TLR	Toll Like Receptors
TMPRSS2	Transmembrane Serine Protease 2
TP	Taux De Prothrombine
tPA	Activateur Tissulaire Du Plasminogène
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
u-PA	Urokinase-Type Plasminogen Activator
VAP-1	Vascular Adhesion Proteine 1
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction générale

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée d'une épidémie de « pneumonie de cause inconnue » dans la ville de Wuhan, la septième ville la plus importante de la Chine avec 11 millions d'habitants. Les premiers individus infectés avaient tous été dans un marché de fruits de mer à Wuhan. Le virus est maintenant présent dans plus de 190 pays sur cinq continents et un état de pandémie mondiale est déclaré en mars 2020. En septembre 2021, plus de 200 millions cas de COVID-19 ont été confirmés et plus de 4 millions de personnes en sont décédées [1]. Le virus fait son entrée en Algérie la première fois avec un ressortissant italien en février 2020 qui a été rapatrié vers son pays [2], et à partir des premiers cas en mars 2020, le bilan ne fait qu'augmenter et la situation sanitaire s'empirer, un pic est atteint le 24 juillet avec un nombre total de cas confirmés de 3900 malades et 444 décédés. Une recrudescence alarmante en mois de novembre débutant une deuxième vague dont le pic est atteint le 12 novembre 2020 avec plus de 850 cas en 24 heures. Une troisième vague de contamination débute juillet 2021 avec 1544 nouveau cas en 24 heures le 28 juillet 2021. Le bilan total en Algérie s'élève à 200000 Cas confirmés et 5500 décès en septembre 2021 [3].

Les patients atteints de pneumopathie grave dans le cadre de la COVID-19 sont à haut risque de complications thrombotiques, en rapport avec une coagulopathie induite par le SARS-CoV-2, mettant le pronostic vital en jeu. Les mécanismes physiopathologiques de cette coagulopathie sont probablement une dysfonction endothéliale en partie expliquée par un état hyperinflammatoire et l'activation de la coagulation qui en découle [4]. En effet, les premiers travaux en faveur d'un surrisque thrombotique chez ces patients ont été publiés à compter du mois de mars 2020, rapportant des événements thrombotiques notamment des embolies pulmonaires (EP) et des thromboses veineuses profondes (TVP). Danzi et al sont les premiers à reporter ces événements [5]. Poissy et al reportent aussi une incidence exceptionnelle dépassant les 20 % d'EPs chez les patients hospitalisés. Dès lors, les recherches se multiplient pour étudier cet aspect particulier de la COVID-19, les

soignants se trouvent devant la difficulté d'identifier et prendre en charge correctement les troubles thrombotiques afin d'éviter l'aggravation du pronostic [6].

Nous avons essayé de réaliser les objectifs suivants :

- Evaluer les perturbations des paramètres de l'hémostase au cours de l'infection Covid-19 chez les cas admis en réanimation et déterminer leur intérêt pronostique.
- Définir la coagulopathie associée à la Covid-19 (CAC), Identifier ces caractéristiques biologiques et estimer son rapport avec la mortalité.
- Déterminer les différences de la CAC par rapport à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

I

Partie théorique

Chapitre

1

Physiopathologie de l'hémostase

1.1 Introduction

Toute rupture de l'intégrité des vaisseaux déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie. L'hémostase répond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes intriquées et interdépendantes :

- Hémostase primaire.
- Hémostase secondaire, ou coagulation plasmatique.
- Fibrinolyse.

L'ensemble de ces processus est étroitement régulé par la mise en œuvre d'un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs, permettant à l'hémostase de se développer au foyer de la brèche vasculaire sans extension à distance [7].

1.2 Hémostase primaire

L'hémostase primaire est l'ensemble des mécanismes qui conduisent à l'agrégation des plaquettes afin de limiter rapidement les pertes sanguines. Ce processus met en jeu quatre acteurs principaux : les plaquettes, les composants de la paroi vasculaire, le fibrinogène et le facteur von Willebrand (FvW) [7].

1.2.1 Les acteurs principaux de l'hémostase primaire

1.2.1.1 La paroi vasculaire

Toutes les parois vasculaires de l'organisme ont une structure identique comportant trois couches :

- l'intima : une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales séparée du sous-endothélium qui est très thrombogène par la membrane basale (constituée de collagène). À l'état de repos, les cellules endothéliales sont antithrombotiques. Par contre lorsqu'elles sont activées, elles deviennent prothrombotiques et seront le support des réactions aboutissant à la coagulation du sang. Enfin ces cellules sont douées de propriétés de synthèse extrêmement importantes : elles synthétisent des facteurs impliqués dans l'hémostase : facteur von Willebrand, prostacycline (PGI₂), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (PAI) ; Les cellules endothéliales sont impliquées dans le système immunitaire comme cellules présentatrices d'antigène. La limitante élastique interne sépare l'intima de la média.

- Média : elle est riche en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction et en fibroblastes. Elle est séparée de l'adventice par la limitante élastique externe.

- L'adventice fera le lien avec les autres structures tissulaires péri vasculaires. Dans l'adventice circulent les vasa vasorum et se terminent les ramifications nerveuses [8].

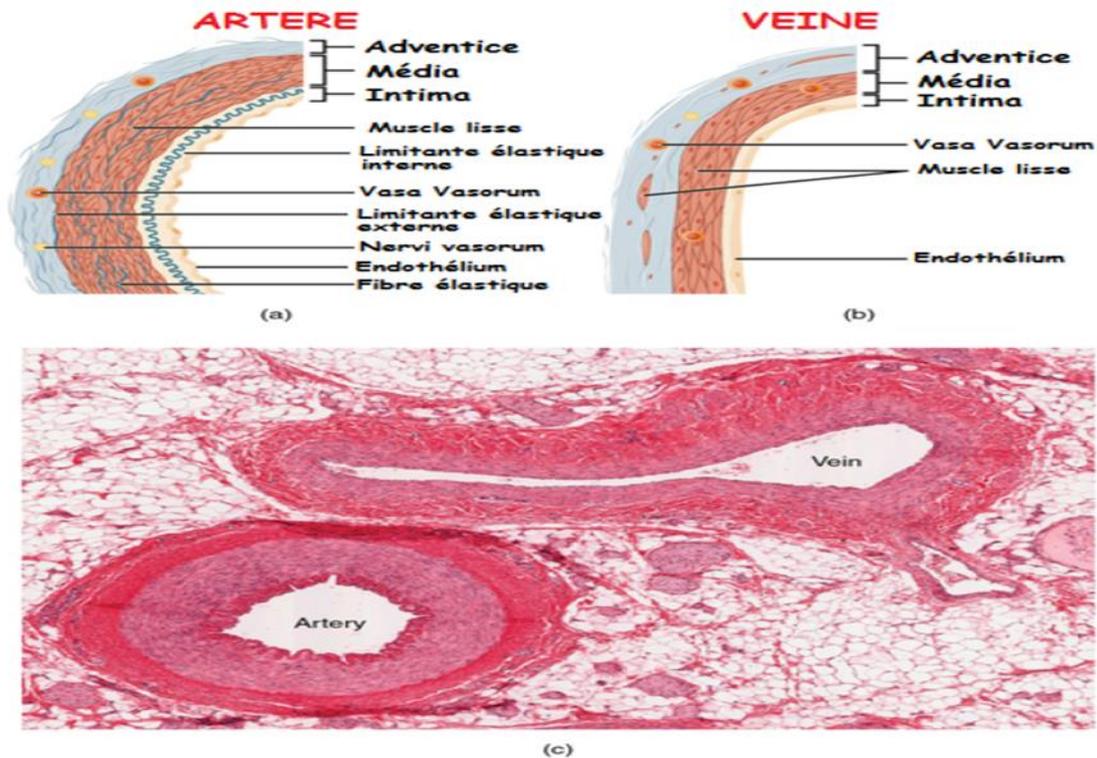


Figure 1 Structure de la paroi vasculaire

1.2.1.2 Plaquettes

Il s'agit de cellules anucléées de 2 à 3 μm de diamètre et d'un volume de 8 à 10 fl., produites dans la moelle osseuse par une fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs mégacaryocytaires. Le taux de plaquettes sanguines varie de 150 à 400 G/l, le tiers du pool plaquettaire périphérique étant séquestré dans la rate ; elles ont une durée de vie de 8 à 10 jours. À l'état d'activation plaquettaire, les phospholipides sont exposés sur le versant externe de la membrane au contact des composants plasmatiques, assurant ainsi leur fonction procoagulante. Les glycoprotéines dont les fonctions sont les mieux connues sont le complexe GPIb/IX, récepteur de FvW impliqué dans l'adhésion plaquettaire à l'endothélium, et le complexe GPIIb/IIIa, récepteur du fibrinogène impliqué dans le processus d'agrégation plaquettaire [8]. Trois types de granules intracytoplasmiques sont individualisables. Les granules α sont les plus abondants et contiennent des facteurs de la coagulation et des cytokines (Platelet-Derived growth factor PDGF, Transforming Growth

Factor TGF, Epidermal Growth Factor EGF.etc). Les granules denses sont les moins nombreux, de l'ordre de 5 à 10 par cellule, ils contiennent des substances proagrégantes et vasoactives (adénosine diphosphate ADP, adénosine triphosphate ATP, sérotonine, histamine, Ca^{++} .etc). Les lysosomes, enfin, sont le lieu de stockage de diverses enzymes à activité antibactérienne ou protéolytique (phosphatase acide, protéase, collagénase.etc) [8].

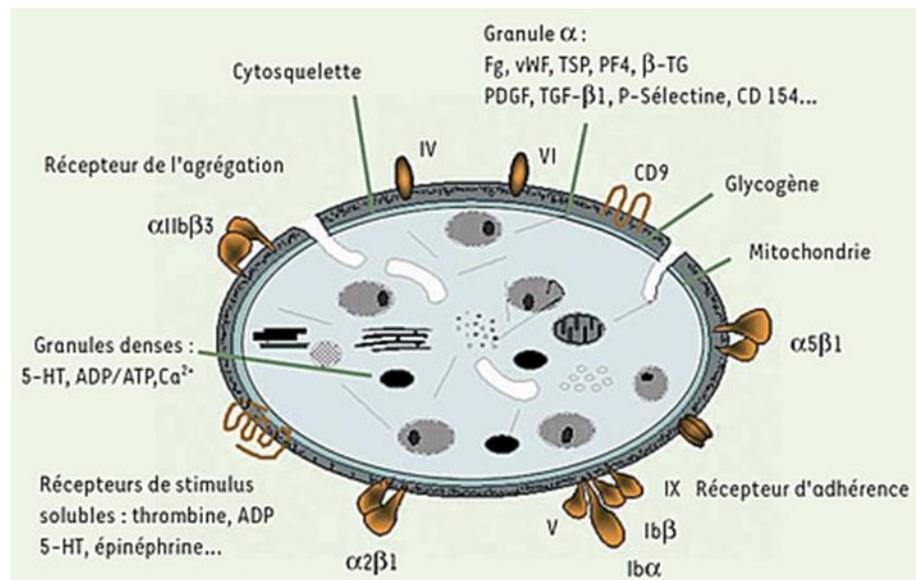


Figure 2 la structure des plaquettes

1.2.1.3 Facteur von Willebrand

C'est une protéine synthétisée par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Son précurseur est un monomère de 2 050 acides aminés d'un poids moléculaire de 270 kDa qui se polymérise secondairement en FvW de haut poids moléculaire pour être stocké par la cellule endothéliale, au sein des corps de Weibel-Palade, ou par les plaquettes, au sein des granules α , avant d'être libéré dans la circulation. Son rôle est double. Il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire GPIb/IX. Le FvW représente en outre la protéine transporteuse du facteur VIII (FVIII coagulant /facteur anti hémophilique A) [8].

1.2.1.4 Fibrinogène

Il s'agit d'une protéine soluble synthétisée par le foie, c'est le substrat final de la coagulation et transformé en fibrine insoluble par la thrombine. Le fibrinogène exerce un rôle important au niveau de l'hémostase primaire en assurant les ponts moléculaires interplaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires [7].

1.3 Le déroulement de l'hémostase primaire

1.3.1.1 Temps vasculaire

Une contraction locale des muscles lisses du vaisseau sanguin à l'endroit où la lésion vasculaire s'est produite intervient rapidement en 15 à 60 secondes et peut durer 20 à 30 minutes, le but est de diminuer le diamètre du vaisseau afin de réduire les pertes sanguines et favoriser l'accumulation des plaquettes et des facteurs de coagulation [9].

1.3.1.2 Temps plaquettaire

La deuxième étape se produit en moins d'une minute et aboutit à la formation du clou plaquettaire par l'adhésion des plaquettes au collagène du vaisseau sanguin bouchant temporairement la brèche. Au cours de cette activation les plaquettes libèrent plusieurs substances telles que le FvW, l'ADP et le thromboxane A2 qui favorisent plus l'agrégation des plaquettes [9].

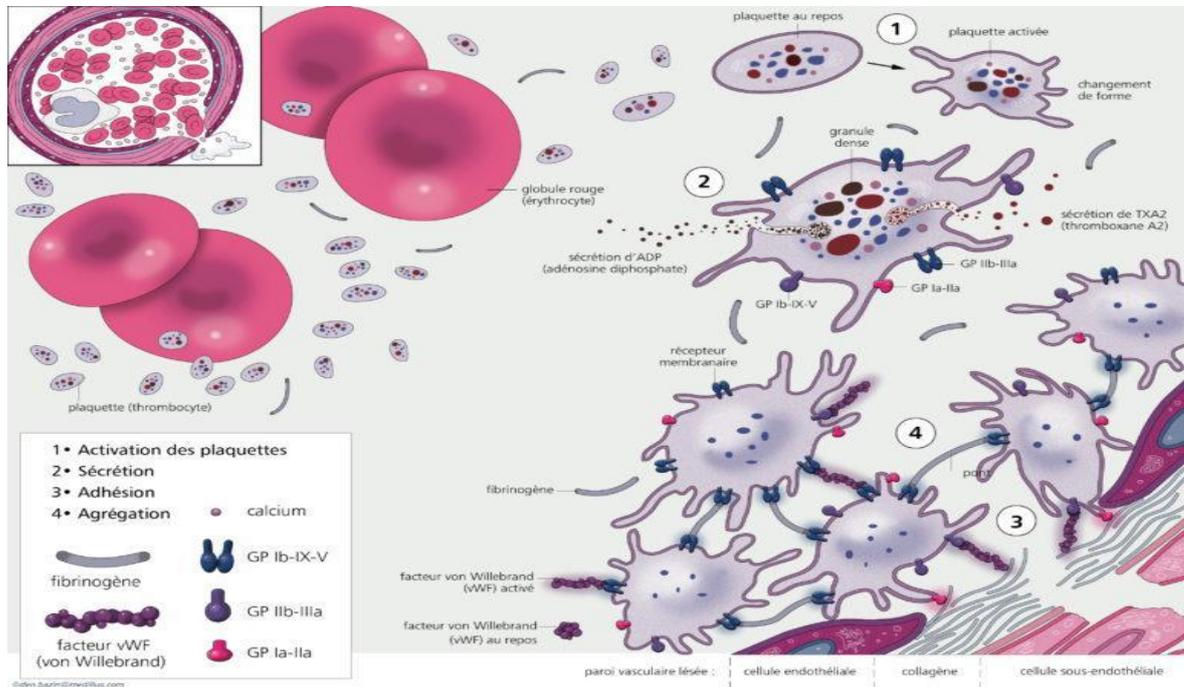


Figure 3 physiologie de l'hémostase primaire.

1.4 Coagulation plasmatique

Le clou plaquettaire doit être consolidé par le processus central de la coagulation qui est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine et assurant la rétro activation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire. La cascade de coagulation est constituée de deux voies (endogène et exogène) qui mènent à la formation de fibrine [7].

1.4.1 Facteurs de la coagulation

Les facteurs de coagulation sont identifiés par des chiffres romains, avec un « a » minuscule pour indiquer la forme « activée ». La plupart de ces facteurs sont des molécules circulant dans le sang, à l'exception du facteur tissulaire (facteur III) qui sera libéré par les

cellules endothéliales lors d'un dommage d'un vaisseau sanguin. La plupart de ces facteurs sont produits au niveau du foie, et pour certains, leur production est dépendante de la vitamine K [9].

Table 1 les facteurs de la coagulation

N°	Nom	Origine	Fonction
I	Fibrinogène → fibrine (I activée)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine)
II	Prothrombine → Thrombine (II activée)	Foie	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes Vitamine K dépendant
III	Facteur tissulaire		Active le facteur VII
IV	Calcium	Plasma	Lien phospholipide /facteur
V	Proaccélélerine	Foie et plaquettes	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur Xa
VI	Accélélerine (ancien nom Facteur Va)		
VII	Proconvertine	Foie	Active IX, X Vitamine K dépendant
VIII	Facteur antihémophile A	Foie	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur IX
IX	Facteur Christmas ou antihémophile B	Foie	Active le facteur X Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II Vitamine K dépendant
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Active le facteur XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	Foie	Active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	Stabilise la fibrine
	Facteur de Willebrand	Plaquettes et cellules endothéliales des vaisseaux	Transporte le facteur VIII Favorise de l'adhésion des plaquettes

1.4.2 La cascade d'activation des facteurs de coagulation

On décrit classiquement deux voies d'activation de la coagulation, la voie extrinsèque et la voie intrinsèque qui se rejoignent au niveau de l'activation du facteur X ([10].

1.4.2.1 Voie intrinsèque

Intervention du système contact : ce système comprend quatre facteurs qui sont le facteur XII, le facteur XI, la prékallikréine et le kininogène de haut poids moléculaire.

- Elle commence par l'activation du facteur XII qui devient le facteur XIIa après exposition au collagène endothélial. Le collagène endothélial n'est exposé qu'en cas de lésion endothéliale.
- Le facteur XIIa agit comme un catalyseur pour activer le facteur XI en facteur XIa.
- Le facteur XIa active ensuite le facteur IX en facteur IXa.
- Le facteur IXa sert ensuite de catalyseur pour transformer le facteur X en facteur Xa.

1.4.2.2 Voie extrinsèque

La voie extrinsèque est la voie la plus courte de l'hémostase secondaire :

- Une fois que le dommage au vaisseau est fait, les cellules endothéliales libèrent un facteur tissulaire qui active ensuite le facteur VII en facteur VIIa.
- Le facteur VIIa active ensuite le facteur X en facteur Xa. C'est à ce moment que les voies extrinsèques et intrinsèques se combinent.

1.4.2.3 Voie commune

Une fois activé en facteur Xa, il active ensuite le facteur II (prothrombine) en facteur IIa (thrombine). Le facteur Xa nécessite le facteur V comme cofacteur pour cliver la prothrombine en thrombine. Le facteur IIa (thrombine) active ensuite le fibrinogène en fibrine.

La thrombine exerce une rétroaction positive aux facteurs V, VII, VIII, XI, XIII. Cela rend le facteur XII moins critique ; les patients peuvent effectivement bien coaguler sans facteur XII. Les sous-unités de fibrine se réunissent pour former des brins de fibrine et le facteur XIII agit sur les brins de fibrine pour former un maillage de fibrine stabilisant le clou plaquettaire [10].

1.4.3 Régulation de la coagulation

Un système physiologique très complexe de régulation de la coagulation est mis en œuvre, afin de limiter l'extension locale du caillot et d'éviter la diffusion à distance de la fibrinoformation.

- L'antithrombine est l'un des principaux inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par le foie mais non dépendante de la vitamine K. Elle neutralise préférentiellement l'activité de la thrombine (IIa) mais aussi celle des autres facteurs de la coagulation (VIIa, IXa, Xa), à distance du caillot de fibrine. Associée à son récepteur endothélial (l'héparane sulfate), son activité inhibitrice est considérablement accrue. L'antithrombine n'est pas active à la surface plaquettaire, lieu de formation du caillot, mais neutralise les facteurs enzymatiques dès qu'ils diffusent à distance.
- Le système protéine C-protéine S : Il s'agit de deux protéines synthétisées par le foie sous la dépendance de la vitamine K. La protéine C est activée par la thrombine après liaison à la thrombomoduline exprimée par la membrane endothéliale. La protéine C activée (PCa) en présence de protéine S neutralise les cofacteurs Va et VIIIa, ralentissant considérablement la vitesse de génération de la thrombine.
- Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) : Son rôle est d'inhiber le complexe Facteur tissulaire - facteur VIIa ainsi que le facteur Xa [7].

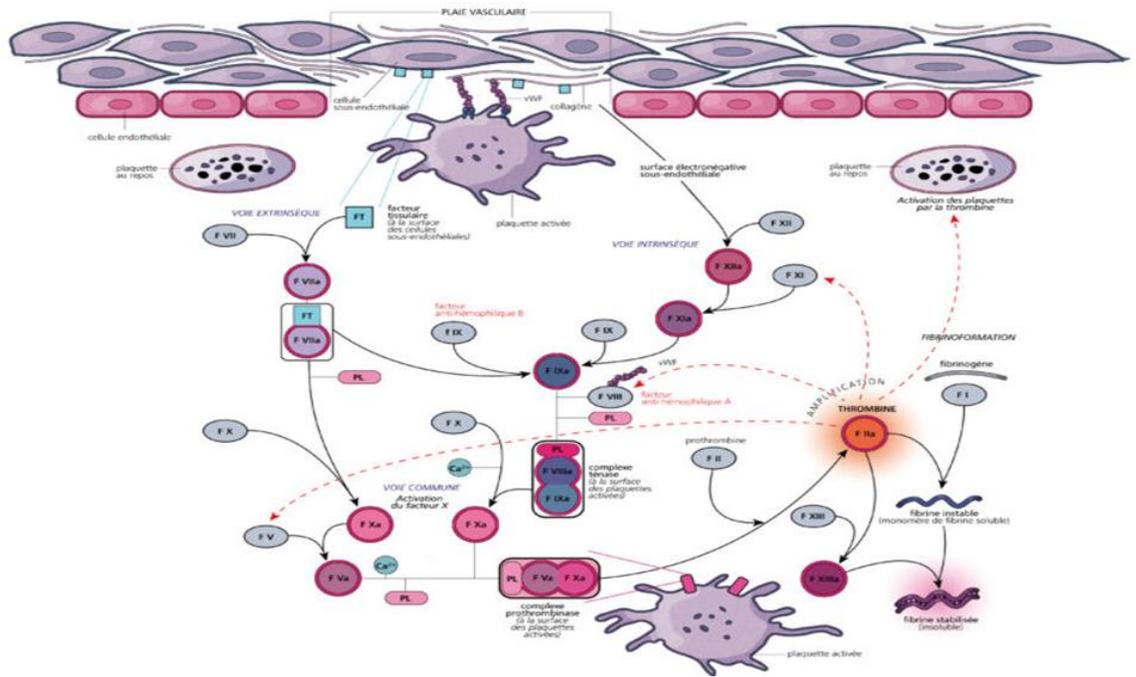


Figure 4 la cascade de la coagulation

1.5 Fibrinolyse physiologique

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine. L'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine qui dérive d'un précurseur plasmatique inactif, le plasminogène, glycoprotéine d'origine hépatique. Le plasminogène possède une grande affinité pour la fibrine, et s'y fixe par un récepteur spécifique, permettant ainsi la génération locale de plasmine via le démasquage des sites protéolytiques. La plasmine protéolyse le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables, identifiés comme les produits de dégradation de la fibrine, ou PDF, qui sont quantifiables dans le plasma. Le taux de PDF plasmatiques est ainsi un reflet de l'activité de la plasmine et donc de l'activation de la coagulation. Les PDF sont emportés dans le courant plasmatique et épurés au niveau du foie par le système macrophagique [7].

La fibrinolyse est contrôlée par deux systèmes équilibrés d'activation et d'inhibition de l'activité de la plasmine. Les activateurs principaux du plasminogène sont le tPA et la pro-

urokinase ou activateur urinaire du plasminogène (u-PA), qui est le second activateur du plasminogène présent dans de nombreux tissus mais dont le rôle physiologique est moins connu que celui de la tPA. Les inhibiteurs de la fibrinolyse comportent des inhibiteurs de la plasmine proprement dits et des inhibiteurs de l'activité du plasminogène. L' α -2-antiplasmine est la principale protéine à activité antiplasmine ; il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par le foie qui neutralise la plasmine plasmatique circulante non liée à la fibrine. Le PAI-1 est le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI) ; il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par la cellule endothéliale qui inhibe le tPA et l'u-PA par formation d'un complexe covalent. Le PAI-1 est majoritairement localisé dans les granules α des plaquettes, et est libéré lors de l'activation plaquettaire qui initie le processus de l'hémostase. Le PAI de type 2 (PAI-2) est un autre inhibiteur synthétisé par le placenta au cours de la grossesse [8].

2 Généralités sur la COVID-19

2.1 Introduction

La COVID-19 comme définie par l'OMS est la maladie infectieuse causée par SARS-CoV-2. La plupart des personnes infectées par le virus souffriront d'une maladie respiratoire légère à modérée et se rétabliront sans nécessiter un traitement particulier. Les personnes âgées et celles qui ont des problèmes médicaux sous-jacents comme une maladie cardiovasculaire, le diabète, une maladie respiratoire chronique ou un cancer sont plus susceptibles de développer une forme grave de la maladie [11].

Dans ce chapitre, nous allons définir l'agent causal de la COVID-19 ; expliquer la physiopathologie qui est à l'origine de ses diverses manifestations cliniques et de sa gravité, présenter également les différents tests et observations qui permettent de poser le diagnostic, et enfin nous allons expliquer les approches de traitement et de vaccination.

2.2 Structure du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un membre de la famille des Coronaviridae de l'ordre des Nidovirales [12]. La famille se compose de deux sous-familles, Coronavirinae et Torovirinae. les membres de la sous-famille Coronavirinae sont subdivisés en quatre genres:

Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus [13] Le SARS-CoV-2, comme le SARS-CoV et le MERS-CoV, appartient au genre Betacoronavirus. C'est un virus enveloppé à ARN positif (+ARN). Il est constitué de quatre protéines structurales majeures : une glycoprotéine spike (S), une protéine d'enveloppe (E), une protéine de matrice (M) et une protéine de nucléocapside (N) [14].

2.3 Physiopathologie de la COVID-19

L'infection humaine se produit après l'inhalation de gouttelettes respiratoires produites par des patients infectés symptomatiques et asymptomatiques. La glycoprotéine S du SARS-CoV-2 s'attache aux récepteurs ACE2, elle est clivée en deux sous-unités, à savoir les sous-unités S1 N-terminale et S2 C-terminale, par des protéases de l'hôte (la trypsine-like protease des voies respiratoires humaines, les cathepsines et la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2))[15]–[17].

La sous-unité S1 contient un peptide signal et un domaine de liaison au récepteur (RBD), elle assure la médiation de l'attachement viral à ACE2. La sous-unité S2 joue un rôle important dans la médiation de la fusion virale et de l'entrée dans la cellule hôte, elle contient un peptide de fusion conservé (FP), des peptides à répétition heptadique (les répétitions heptadiques 1 et 2 (HR1, HR2) peuvent interagir avec six faisceaux hélicoïdaux, rapprochant ainsi suffisamment les membranes virale et cellulaire pour favoriser la fusion), un domaine transmembranaire (TM) et un domaine cytoplasmique [16].

Les sites d'infection par le SARS-CoV-2 comprennent les organes dotés de récepteurs ACE2, tels que les voies respiratoires inférieures, les reins, le cœur et les vaisseaux, le foie et le tractus intestinal [18].

Le SARS-CoV-2 a développé plusieurs stratégies pour échapper à l'immunitaire innée, permettant une réplication à grande échelle. Ces stratégies comprennent la faible expression de site « cytosine-phosphate-guanosine (CpG) », le blindage de l'ARN, le masquage d'épitopes antigéniques clés potentiels ainsi que l'inhibition d'étapes dans les voies de l'interféron [19]–[24]. Cependant, l'augmentation de la charge virale qui produit de manière exponentielle l'ARN viral et les protéines virales (motifs moléculaires associés aux agents

pathogènes PAMPs), et induit également des dommages cellulaires qui libèrent des motifs moléculaires associés aux dommages (DAMPs), déclenche efficacement les voies de l'immunité innée [25].

L'ARN viral est détecté par plusieurs classes de récepteurs de reconnaissance des formes (PRR): Les récepteurs de type acide rétinoïque (RLR) qui comprennent le RIG-I et le MDA-5, les récepteurs de type Toll (TLR) - classiquement 3, 7 et 8, qui déclenchent les voies IFN et la production de cytokines ; et par le STING, Bien que la voie cGas/STING soit généralement associée à la détection de l'ADN cytosolique, elle est également activée par la liaison des virus enveloppés aux cellules hôtes et par l'ARN viral cytosolique [26], [27]. la protéine S du SRAS-CoV-2 peut se lier à TLR-1, TLR-4 et TLR-6 [28].

Ces PRR et le STING agissent en aval via les kinases: TANK-binding kinase-1 (TBK1) et les inhibiteurs- κ B kinases (IKKs), un tel signallement conduit à l'activation des facteurs de transcription de l'interféron : le IRF3 et le IRF7 et le facteur nucléaire kappa à chaîne légère des cellules B activées (NF- κ B), ces facteurs induisent ensuite l'expression des IFN de type I (IFN- α/β) et de gènes stimulés par l'IFN (ISG), dont beaucoup ont de puissantes activités antivirales, ainsi que d'autres médiateurs pro-inflammatoires, dont des cytokines, chimiokines et peptides antimicrobiens qui sont essentiels pour initier la réponse immunitaire innée et adaptative de l'hôte [29]–[31].

La liaison du SARS-CoV-2 à l'ACE2 entraîne la formation d'endosomes, ce qui réduit l'expression de l'ACE2 à la surface des cellules et fait passer le système rénine angiotensine SRA que l'ACE2 régule en mode pro-inflammatoire déclenchant la production d'espèces réactives de l'oxygène (EROs), le dépôt de collagène, la production d'IL-6 et d'IL-8 par les macrophages et le recrutement des neutrophiles [25].

Le SARS-CoV-2 est fortement décoré de glycanes qui activent la voie des lectines. Il est important de noter que l'activation de la lectine ainsi que de la voie classique après la liaison des anticorps aux protéines virales contribue probablement aux dommages cellulaires, soit par une lyse directe médiée par le complément, soit via cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps [32]. Les composants du complément induisent la sécrétion du FvW, et favorisent également le recrutement de monocytes et de neutrophiles, tout en stimulant la formation de Neutrophil Extracellular Traps NET qui à son tour perpétue l'activation du complément [33], [34].

L'interaction du NLRP3 (les NLRP sont le sous-groupe des NLR contenant le domaine de la pyrine PYD) avec l'adaptateur apoptosis speck-like protein (ASC) recrute et active la procaspase-1, transformant pro-IL-1 β et proIL-18 en formes activées. Cela entraîne le facteur proapoptotique gasdermin D (GSDMD) à former des pores dans la membrane cellulaire provoquant le phénomène de la pyroptose qui facilite la libération de cytokines pro-inflammatoires. Les pores facilitent également la libération de DAMPS tels que HMGB1 et des PAMPS qui exacerbent encore l'inflammation, ce qui suggère que le ciblage de la voie NLRP3 pourrait être bénéfique dans les cas graves de COVID-19 [25].

L'hyperinflammation est probablement favorisée par les comorbidités, les infections bactériennes concomitantes et le vieillissement, ainsi que par un effet direct de la réplication du SARS-CoV-2, le nsp10 du SARS-CoV-2 régule le facteur répresseur du NF- κ B NKRF, facilitant la production d'IL-8 [35]. Ce phénomène est suivi d'une deuxième vague de recrutement cellulaire, notamment de cellules NK qui produisent de l'IFN- γ et d'un recrutement supplémentaire de monocytes/macrophages et de neutrophiles (alternativement activés). Les cellules NK équilibrent de manière critique la réponse directe au virus en éliminant les cellules infectées tout en augmentant les dommages tissulaires. L'activation soutenue des monocytes infiltrants et des macrophages dérivés des monocytes observée dans les cas graves de COVID-19 est probablement due à un certain nombre de facteurs, notamment le stress oxydatif, les complexes anticorps-antigène anti-SARS-CoV-2, l'activation de l'inflammasome NLRP3 et l'activation du complément, qui convergent pour entretenir une réponse hyperinflammatoire aberrante, ou tempête de cytokines [36], [37]. Une fonction clé des neutrophiles est la production de NET générés en réponse aux dommages endothéliaux, à la production des EROs, à la production d'IL-1 β et à la réplication virale [38]. La formation de pièges extracellulaires par les neutrophiles est facilitée par les plaquettes activées associées aux cellules endothéliales endommagées qui activent le complément.

La perturbation de la barrière vasculaire et l'exposition des cellules endothéliales à l'IL-1 β , au TNF- α et aux EROs augmentent l'expression de la sélectine-P, du FvW et du fibrinogène et attirent les plaquettes qui déclenchent l'expression du facteur tissulaire. Ensemble, cette séquence déclenche la cascade de coagulation [25], [39].

2.4 Facteurs de risque

Bien que les données disponibles sur le développement de la maladie COVID-19 sont encore insuffisantes, certains facteurs de risque ont un rôle confirmé dans l'infection et la mortalité.

2.4.1 Les facteurs de risque de l'infection par SARS-CoV-2

- Le contact direct avec un cas probable ou confirmé [28].
- Vivre ou travailler dans un endroit présentant un risque élevé de transmission, ou voyager vers cet endroit [28].
- L'âge ≥ 60 [40], [41].
- Le sexe masculin [40].
- La race noire et hispanique [42], [43].
- Les maladies auto-immunes, Cependant, les preuves sont limitées. [44].

2.4.2 Les facteurs de risque de sévérité et de mortalité par la COVID-19

- L'âge ≥ 60 [40], [41].
- Le sexe masculin [40].
- La race noire et hispanique [42], [43].
- Les comorbidités : plus il y a de comorbidités, plus le risque est élevé [45]. L'hypertension (21 %), l'obésité (18 %) et le diabète (18 %) sont les comorbidités les plus répandues parmi les patients atteints de la COVID-19.
- La gestation [46].
- Le tabagisme [46].
- L'immunodépression à la suite d'une greffe d'organe solide ou de cellules souches sanguines, les maladies auto-immunes, Le syndrome de Down, et les troubles liés

à l'utilisation de substances psychoactives (l'alcool, les opioïdes ou la cocaïne). cependant, les preuves sont limitées [44].

2.5 Diagnostic

Un diagnostic rapide de la maladie est essentiel pour fournir des soins au juste moment et pour prévenir la transmission du virus. Les soignants doivent effectuer une anamnèse détaillée pour déterminer le niveau de risque d'avoir la COVID-19 (antécédents de voyages, notion de contact avec un cas confirmé ou suspecté, les manifestations cliniques) ils doivent également évaluer les facteurs de risque, demander des bilans biologiques et faire de l'imagerie médicale si nécessaire afin de déterminer la gravité de la maladie. Les tests moléculaires et sérologiques sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

2.5.1 Les manifestations cliniques de la COVID-19

La période d'incubation du SARS-CoV-2 est de 2 à 7 jours et peut s'étendre jusqu'à 10 jours, la COVID-19 peut être asymptomatique comme elle peut être symptomatique ; Il faut suspecter la COVID-19 chez tous les patients qui présentent une fièvre et/ou une maladie respiratoire aiguë ; cependant, il faut savoir que certains patients peuvent ne pas présenter de signes ou de symptômes d'une maladie respiratoire fébrile, la présence d'anosmie et/ou d'agueusie peut être très utile pour le diagnostic [47].

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a décrit les différentes formes de la COVID-19 comme suit [48] :

2.5.1.1 La forme bénigne

Le Patient est symptomatique : fièvre, toux sèche, fatigue, anorexie, dyspnée, myalgie, maux de gorge, congestion nasale, maux de tête, diarrhée, nausées/vomissements, perte de

l'odorat (anosmie) et/ou du goût (agueusie). Sans preuve d'hypoxie ou de pneumonie¹. Les enfants peuvent ne pas signaler de fièvre ou de toux aussi fréquemment que les adultes.

Les personnes âgées et les personnes immunodéprimées peuvent présenter des symptômes atypiques (vigilance réduite, mobilité réduite, délire).

2.5.1.2 La forme modérée

Signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide) mais pas de signes de pneumonie sévère (des niveaux de saturation du sang en oxygène (SpO₂) $\geq 90\%$ à l'air ambiant)

2.5.1.3 La forme sévère

- Adolescent ou adulte : signes cliniques de pneumonie plus l'un des éléments suivants
 - Fréquence respiratoire >30 respirations/minute.
 - Détresse respiratoire sévère.
 - SpO₂ $<90\%$ à l'air ambiant.
- Enfants : signes cliniques de pneumonie, plus l'un des éléments suivants :
 - Cyanose centrale ou SpO₂ $<90\%$.
 - Détresse respiratoire sévère.
 - Signes généraux de danger : léthargie ou inconscience, ou convulsions.

¹ Les cliniciens doivent savoir que les patients atteints de la COVID-19 peuvent développer une " hypoxie silencieuse " : leur saturation en oxygène peut chuter à des niveaux bas et précipiter une insuffisance respiratoire aiguë sans la présence de symptômes évidents de détresse respiratoire [49].

2.5.1.4 La forme critique

Présence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), d'une septicémie, d'un choc septique, d'une thrombose aiguë ou d'un syndrome inflammatoire multi systémique.

2.5.2 Les perturbations biologiques lors de la COVID-19 :

Des perturbations de plusieurs paramètres hématologiques, biochimiques, et immunitaires ont été observées chez les patients atteints de la COVID-19.

- Le taux de lymphocytes : La lymphopénie est remarquée chez 80 % des patients atteints de forme grave de la COVID-19, tandis que seulement 25 % de patients présentant une légère COVID-19 avaient une lymphopénie. la lymphopénie est corrélée à la gravité de l'infection [17] [50] [51].
- Le taux de neutrophile et le Ratio Neutrophiles Lymphocytes (RNL): Une nette augmentation des neutrophiles a été observé [52], [53]. 75,8 % des patients dont la maladie s'est aggravé pendant l'hospitalisation présentaient un RNL élevé ce qui peut indiquer la gravité de l'infection par COVID-19 [54] [55]. Le RNL s'est révélé être un facteur de risque indépendant de maladie grave [56], [57].
- Taux de plaquettes : Une faible numération plaquettaire est associé à un risque accru d'aggravation de la maladie et de mortalité chez les patients atteints de COVID-19 [58].
- Une augmentation significative de la bilirubine totale, de la CK, de la ferritine sérique, de l'IL-6, de CRP, de la créatinine, des transaminases, de la LDH, de la troponine cardiaque I, de peptide natriurétique cérébral N-terminal et de D-dimères a été enregistrée chez les non-survivants par rapport aux survivants [17], [59]–[61].
- La CRP s'est avéré être significativement augmenté dans les phases initiales de la COVID-19, Il est important de noter que la CRP a été associée au développement de la maladie et qu'elle a une valeur prédictive précoce de la gravité de la COVID-19 [62].

- les facteurs associés à la mortalité sont le TP, la troponine cardiaque I à haute sensibilité, la CK et les D-dimères [61]. les non-survivants avaient des niveaux de D-dimères et de PDF remarquablement plus élevés et un TP plus bas à l'admission par rapport aux survivants [63].

2.5.3 Signes radiologiques

Les résultats les plus fréquents de la tomodensitométrie (TDM) sont des plages en verre dépoli; l'atteinte multilobée et les lésions focales (plaques, bandes ou nodules) sont également très caractéristiques [64], [65] Les examens CT montrent que les lésions sont plus susceptibles d'être localisées en périphérie qu'au centre des poumons et que les lésions sont plus parcellaires qu'ovales [66], [67]. Les plages en verre dépoli, les bandes fibreuses et l'épanchement pleural sont observés aussi bien chez les patients atteints de formes bénignes et modérées que chez les patients atteints de formes sévères ou critiques, indépendamment de la gravité de la COVID-19 [68].

2.5.4 Tests moléculaires

La transcription inverse en temps réel de l'amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) est un test d'amplification de l'acide nucléique, qui permet de confirmer le diagnostic [69]. Des tests moléculaires rapides sont disponibles et présentent des niveaux de précision similaires aux tests RT-PCR en laboratoire [70].

La détection directe des protéines virales du SARS-CoV-2 à l'aide d'un test immunologique à flux latéral offre la possibilité d'une détection rapide, peu coûteuse et précoce des cas les plus infectieux dans les milieux appropriés [71].

2.5.5 Test sérologique

La sérologie ne peut pas être utilisée comme un test diagnostique autonome pour la COVID-19 les premiers jours de l'infection. Toutefois, elle peut être utile dans divers contextes e.g. tests moléculaires négatifs, diagnostic des patients présentant une symptomatologie tardive ou prolongée, études de sérosurveillance [69], [72].

Les trousse de détection rapide des anticorps sont approuvées pour la détection qualitative des IgG/IgM du SARS-CoV-2 dans le sérum, le plasma ou le sang total [73].

2.6 Traitement et vaccination

Le traitement des patients atteints de COVID-19 vise à renforcer l'immunité [74], [75], [76], [77] à soulager les symptômes et à prendre en charge les patients gravement malades grâce à un traitement de soutien, notamment l'oxygénothérapie artificielle et l'assistance hémodynamique [78]. Cependant, les scientifiques cherchent des moyens de ralentir la propagation du virus et de trouver des traitements efficaces contre l'infection par le SRAS-CoV-2 (COVID-19) [79], [80], [81].

Plusieurs médicaments utilisés comme traitements pour plusieurs maladies virales (e.g. Chloroquine, hydroxychloroquine, Lopinavir, Ribavirine, Remdesivir, Favipiravir, Ivermectine et Tocilizumab) font l'objet de recherches en tant que traitements possibles de la COVID-19 [82],[83]. Plus récemment, il a été suggéré que la dexaméthasone pouvait sauver la vie des patients atteints de forme grave de la COVID-19 [84], [85]. L'INF-1 pourrait être utilisé en prophylaxie contre le SARS-CoV-2 [82], [86].

Environ 78 entreprises dans le monde ont commencé à développer un vaccin. Les vaccins les plus avancés, qui ont récemment fait l'objet d'essais cliniques, comprennent le mRNA-1273 de Moderna, l'Ad5-nCoV de CanSino Biologicals, l'INO-4800 d'Inovio, le LV-SMENP-DC et l'aAPC spécifique de l'agent pathogène du Shenzhen Genoimmune Medical Institute.

Moderna Therapeutics et l'Institut national américain des allergies et des maladies infectieuses ont développé une dispersion de nanoparticules lipidiques contenant de l'ARN

messenger (ARNm) pour son vaccin (ARNm-1273). Ce vaccin favorise la formation d'anticorps par l'injection d'ARNm contenant le code génétique de la protéine spike présente à la surface du virus [12]. Sinopharm et Sinovac Biotech ont utilisé un virus SRAS-CoV-2 inactivé.

La coagulopathie associée à la covid-19

3.1 Introduction

La maladie à coronavirus 2019 est souvent compliquée par un nombre important d'évènements thromboemboliques localisés ou systémiques, micro ou microangiopathies. Il s'agit essentiellement d'embolie pulmonaire (EP), plus rarement de thromboses veineuses des membres inférieurs (TVP), des évènements thromboemboliques artériels ont été décrits aussi, principalement des syndromes coronariens, des AVC et des ischémies de membre inférieurs) [87].

3.2 Définition

La CAC semble différente de la CIVD observée lors d'une infection sévère ou d'un sepsis. Classiquement lors d'une CIVD aigüe induite par une infection microbienne un état procoagulant est observé, les facteurs de coagulation sont consommés et ceci se traduit par un taux réduit de fibrinogène et de plaquettes et par une augmentation des produits de dégradation dont les D-dimères, de plus des saignements intratissulaires associés à des

thromboses des microvaisseaux apparaissent. Par contraste, on observe l'augmentation du taux de fibrinogène chez les patients avec un état procoagulant lié à la COVID-19, très peu de complications hémorragiques ont été rapportées [51].

Cet état procoagulant est probablement multifactoriel et implique plusieurs mécanismes: le système immunitaire, le complément, les acteurs de l'hémostase. Des études suggèrent que l'activation systémique et prolongée de la réponse immunitaire marquée par la libération importante de cytokines et de chimiokines et le recrutement massif des cellules immunitaires crée un événement propice à la détérioration du tissu alvéolaire, ceci en plus de l'atteinte virale directe des cellules endothéliales du tractus pulmonaire. Cette réaction inflammatoire généralisée déclenche alors la cascade de la coagulation dans le tissu pulmonaire mais peut aussi perturber l'hémostase systématiquement.

Les facteurs de risque thrombotique des patients COVID-19 sont multiples : âge avancé, mobilisation réduite, état septique, décompensation respiratoire et autres maladies métaboliques comme le diabète.

Les anomalies biologiques observées sont : une élévation importante des DD, une diminution discrète du taux des plaquettes, l'allongement du temps de prothrombine, l'élévation du taux de fibrinogène, diminution du taux d'antithrombine et augmentation accrue des concentrations des cytokines pro inflammatoires.

Les héparines de bas poids moléculaire sont le traitement de choix des événements thrombotiques au cours de la COVID-19, leur intérêt prophylactique est aussi démontré.

3.3 Facteurs de risque de la CAC

Considérant les données épidémiologiques sur l'évolution des événements thrombotiques chez les patients COVID-19 (voir signes cliniques). Les prévalences élevées ont été remarquées chez les patients présentant les formes sévères et critiques de la maladie, nécessitant une hospitalisation. Selon *Wang et al*, Ces patients sont plus âgés que ceux atteints de formes modérées ou légères, la plupart sont de sexe masculin et 48% d'eux présentent des comorbidités, l'hypertension artérielle étant la plus fréquente. Il faut noter

que ces patients présentent également un bon nombre de facteurs de risque de TEV (l'alitement, la détresse respiratoire et la ventilation mécanique) [88].

Le risque de développer un TEV peut être évalué à l'aide d'un modèle d'évaluation de risque, tel que le score de prédiction de Padua (PPS). Une étude a montré que le PPS était plus élevé chez les patients atteints de formes graves et qu'il était associé à un mauvais pronostic [89].

Table 2 Le score de prédiction de Padua (Un grand risque de TEV pour un score ≥ 4)

Les paramètres	Le score associé
Cancer actif ²	3
Antécédent de TEV	3
Mobilité réduite ³	3
Une condition thrombogène ⁴	3
Traumatisme récent (<1mois) ou opération	2
L'âge ≥ 70 ans	1
Insuffisance cardiaque et /ou respiratoire	1
Infarctus du myocarde	1
Infection et /ou désordre rhumatologique	1
L'obésité	1
Traitement hormonal	1

3.4 Signes cliniques de la CAC

Chez les patients qui doivent être hospitalisés, le taux de tout événement thrombotique est d'environ 16 %, (variant entre 11,5 % dans les unités de soins non intensifs et 29,4 % dans le service de réanimation) [90]. 40 % de ces patients présentaient un risque accru de TEV [88]. Chez les patients admis en réanimation, la prévalence du TEV, en particulier de

² Patients présentant des métastases et/ou chez qui une chimiothérapie ou une radiothérapie a été effectuée au cours des 6 derniers mois.

³ Repos avec privilège de salle de bain (soit en raison des limitations du patient, soit sur ordre des médecins) pendant au moins 3 jours.

⁴ Défauts de l'antithrombine, de la protéine C ou S, du facteur V Leiden, la mutation G20210A de la prothrombine, syndrome des antiphospholipides.

l'EP, varie de 17 à 47 % [91], [92]. l'EP étant la complication thrombotique la plus fréquente (81 %) [91] et 25 % développaient une TVP des membres inférieurs [93]. Il est intéressant de noter qu'une EP peut être trouvée sans TVP associée [92]. Par conséquent, l'absence d'une source embolique a favorisé l'hypothèse d'une thrombose pulmonaire "in situ" [88], 25 % des patients faisant des complications thrombotiques présentaient une EP isolée [92]. Dans un contexte autre qu'une unité de réanimation, 6,4 % des patients ont présenté un TEV symptomatique [92].

Quant aux accidents thrombotiques artériels, 3,7 % des patients hospitalisés en réanimation ont souffert d'AVC [91]. Un rapport initial sur les patients COVID-19 présentant une insuffisance respiratoire aiguë a noté le développement d'une CIVD selon les critères de la Société internationale de la thrombose et l'hémostase (ISTH) [94]. L'incidence initialement enregistrée de la CIVD chez les non-survivants étant plus élevée que chez les survivants (71,4 % contre 0,6 %, respectivement) [63]. D'autres études ont rapporté des incidences moins élevées de CIVD [95], [96]. D'autres manifestations vasculaires plus rares ont été décrites au niveau pulmonaire, gastro-intestinal, système nerveux central, cardiovasculaire et cutané [18].

Table 3 les manifestations cliniques de la CAC

L'organe	Les manifestations
Poumons	Infarctus pulmonaire Néovascularisation pulmonaire
Système digestif	Ischémie mésentérique Thromboses de la veine porte Hémorragies et nécrose hépatique
Système nerveux central	AVC, accidents ischémiques transitoires Hémorragies sous arachnoïdiennes corticales. Microthrombi
Système cardiovasculaire	Cardiomyopathie TEV
Peau	Lésions cutanées de type perniose

3.5 Signes biologiques de la CAC

Tous les paramètres de coagulation peuvent être affectés chez les patients atteints de la COVID-19, mais il existe une variabilité considérable dans l'étendue de ces altérations et leur corrélation avec la gravité de la maladie et la mortalité [63], [97]. Ces paramètres comprennent le taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline activée (TCA), le fibrinogène, la numération plaquettaire, les produits de dégradation de la fibrine (PDF), les D-dimères, le FVIII, le FvW, la protéine C, et l'Antithrombine.

3.6 Temps de Quick (et TP)

Seuls 5 % des patients atteints de la COVID-19 présentent un Temps de Quick prolongé [50]. Cependant, le temps de Quick est significativement plus allongé chez les malades atteints de formes sévères de la maladie.

En moyenne, le temps de Quick est de 1,9 s plus long dans les cas de COVID-19 en stade terminal que dans les autres cas. De plus, environ 48 % des non survivants développent un allongement marqué et progressif du temps de Quick de plus de 6 secondes par rapport aux survivants [63]. Par conséquent, le temps de Quick peut permettre le suivi de l'évolution de la maladie, en particulier dans les cas graves. L'allongement progressif du temps de Quick est considéré comme un signe inquiétant et un facteur prédictif de mortalité.

3.6.1 Temps de céphaline activée

Le TCA est souvent normal chez les patients atteints de la COVID-19 et seuls 6% des patients développent un allongement du TCA [50]. le TCA moyen semble être similaire chez les patients COVID-19 gravement et non gravement malades, sans corrélation significative avec la gravité de la maladie ou la mortalité [63], [97]. Par conséquent, le TCA ne semble pas être un indicateur fiable de la progression de la COVID-19.

3.6.2 Fibrinogène

Le taux de fibrinogène est élevé chez la plupart des patients atteints de la COVID-19. Ce taux est fortement corrélé avec le taux d'interleukine (IL)-6 [63],[98]. La diminution progressive du taux de fibrinogène est fortement associée avec la mortalité : environ 29 % des non survivants présentent un taux de fibrinogène < 1 g/l, mais cela tend à se produire très tard dans l'évolution de la maladie [63].

3.6.3 Numération plaquettaire

Dans la COVID-19, la numération plaquettaire est souvent normale ou légèrement réduite. la thrombopénie n'est rencontrée que chez 12 à 36% des patients, dont seulement 5% présentent un taux < $100 \times 10^9/L$ [50], [63], [97], [99].

Bien qu'elle soit peu fréquente, la thrombopénie sévère est en corrélation avec la progression de la maladie, car 20 % des décédés ont une numération plaquettaire < $100 \times 10^9/L$ [61]. L'aggravation de la thrombopénie reflète souvent une détérioration clinique et le développement probable d'une CIVD, qui est un événement préterminal dans la COVID-19 [63]. Dans une série de cas autopsiés, la présence de mégacaryocytes extra-médullaires dans les lits vasculaires de plusieurs organes a été décrite [100], avec un nombre plus élevé dans les poumons et le cœur [101] par rapport aux patients témoins décédés d'un SDRA sans lien avec la COVID-19. Ce phénomène semble être une caractéristique unique de la COVID-19. Enfin il faut noter que l'apparition d'une thrombopénie sévère doit inciter à rechercher d'autres causes : Le développement d'infections secondaires est rencontré chez 50 % des patients COVID-19 gravement malades, en particulier ceux qui nécessitent une ventilation mécanique [61], [102]. De plus, la thrombopénie induite par des médicaments tels que l'héparine doit être envisagée. Une étude par *Liu et al* a signalé la présence de l'anticorps anti-héparine-PF4 chez la plupart des patients gravement malades. La présence de cet anticorps semble être en corrélation avec une thrombopénie progressive et la gravité de la maladie [103]. En l'absence d'une explication plausible de la thrombopénie progressive, il convient de suspecter une aggravation de la COVID-19.

3.6.4 Produits de dégradation de la fibrine

Le taux de PDF est typiquement normal chez la plupart des patients présentant la COVID-19 et il est significativement plus élevé chez les patients présentant une forme grave de la maladie (4 µg/ml pour les survivants contre 7,6 µg/ml chez les non-survivants). En outre, le taux de PDF a un intérêt pronostique car son élévation progressive est inversement corrélée à la survie [63].

3.6.5 D-Dimères

Tang et al. ont montré que plus de 85 % des non-survivants de la COVID-19 présentaient un taux de D-dimères > 3 mg/l [63]. Par conséquent, le taux des D-dimères semble être d'un grand intérêt pour le pronostic de la COVID-19 et est corrélé à une mauvaise évolution. Il est utile pour identifier les personnes qui pourraient bénéficier d'un traitement anticoagulant [63], [104].

3.6.6 Facteur VIII

Le FVIII est un facteur procoagulant. Il est stocké dans les cellules endothéliales et est libéré lors d'une inflammation. Il joue un rôle essentiel dans la coagulation, car il est un cofacteur du complexe tenase, qui transforme le facteur X en facteur X activé [105]. Le FVIII et le fibrinogène sont des protéines inflammatoires de phase aiguë qui augmentent pendant l'infection, la grossesse et d'autres états inflammatoires [106], [107]. Le complexe FVIII-FvW est une unité prothrombotique responsable de l'adhésion des plaquettes aux structures sous-endothéliales, l'augmentation de leurs niveaux plasmatiques est associée à un dysfonctionnement endothélial sévère ; ainsi, ils ont été choisis comme biomarqueurs du dysfonctionnement endothélial, qui est largement impliqué dans la pathogenèse de la COVID-19 [108], [109]. L'activité du facteur VIII augmente dans les cas sévères et critiques de la COVID-19 [105], [110]–[113], dans une étude portant sur 10 patients COVID-19 hospitalisés et sous ventilation mécanique, 7 d'entre eux avaient une activité FVIII > 400 % [105].

3.6.7 Facteur de von Willebrand

Escher et al. ont rapporté dans une étude d'un cas admis en réanimation une augmentation massive du FvW, (l'antigène du FvW : 555%, et l'activité du FvW : 520%) [111]. D'autres études ont confirmé l'augmentation du FvW chez les patients COVID-19 hospitalisés [112].

3.6.8 La protéine C

L'activité de la protéine C diminue légèrement chez les patients COVID-19 gravement malades [105].

3.6.9 L'Antithrombine

Les concentrations plasmatiques d'antithrombine diminuent chez les patients COVID-19 hospitalisés et sont plus faibles chez les non-survivants que chez les survivants [114], [115].

3.7 Mécanisme de la CAC

La COVID-19 semble être associé à un risque disproportionné de thromboses. Il s'agit de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, d'embolies pulmonaires, de microthrombi intra-pulmonaires mais aussi de thromboses artérielles dans de multiples autres lits vasculaires de taille variable. Des hypothèses multiples tentent d'expliquer la physiopathologie complexe de ces événements. Parmi les multiples pistes proposées on peut citer : l'activation et la dégénérescence endothéliale, l'activation des monocytes, plaquettes et PNN, l'activation de la voie du complément, les NET, la dysrégulation du système fibrinolytique, l'orage cytokinique et l'inflammation sévère [116]. Enfin, les trois facteurs principaux mis en cause dans le développement des thromboses par la triade de Virchow

(état procoagulant, stase vasculaire et atteinte endothéliale) sont présents chez les patients COVID-19 [4].

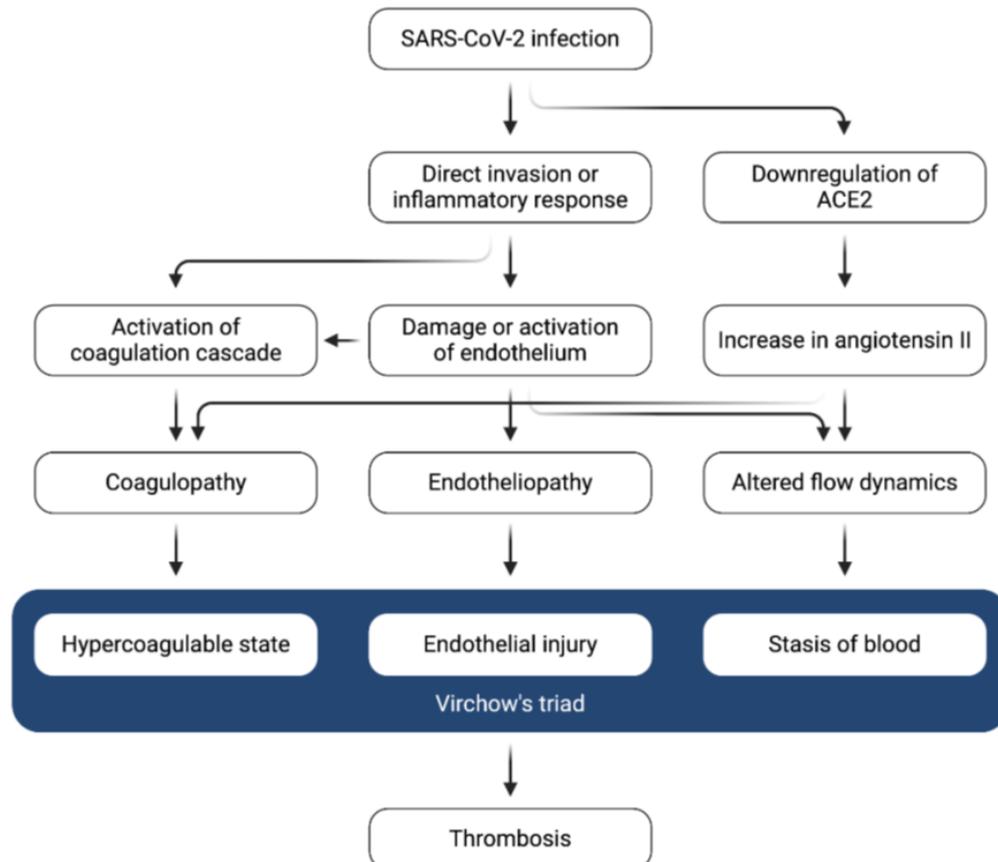


Figure 5 La triade de Virchow

Le premier mécanisme impliqué dans le développement des thromboses intra ou extra pulmonaire est les lésions des cellules endothéliales. L'activation directe ou indirecte des cellules endothéliales induisant la synthèse et la sécrétion des cytokines pro inflammatoires, des molécules d'adhésion cellulaires et des chimiokines qui peuvent aboutir à un orage cytokinique, une infiltration locale des cellules inflammatoires et une hyperperméabilité vasculaire [117]. Il a été reporté que les taux plasmatiques des molécules d'adhésion cellulaires comme l'ICAM-1 (inter cellular adhesion molecule-1), CX3CL1 (la fractalkine), la VCAM-1 (vascular cell adhesion protein-1), VAP-1 (vascular adhesion protein-1) et

VEGF (vascular endothelial growth factor) sont élevés chez les patients sévèrement atteints par la COVID-19 [111], [118].

Les cellules endothéliales atteintes par le virus ne parviennent pas à libérer une quantité suffisante de NO (puissant vasodilatateur et aux propriétés antivirales démontrés) [119] [120]. La carence en NO observée chez les patients COVID-19 [121] peut provoquer alors la contraction des fibres musculaires lisses vasculaires réduisant ainsi la capacité de neutraliser les EROs, les propriétés antivirales se trouvent aussi diminuées suite à cette carence [119], [122]. Une réponse antivirale non adaptée des cellules endothéliales entraîne l'activation des cascades de la coagulation et un déséquilibre de la fibrinolyse et des mécanismes anti thrombotiques.

L'immunité innée est activée immédiatement en réponse à l'infection par le SARS-CoV-2, il semble que la détection des molécules PAMPs par les PRR initie la réaction immunitaire. Les TLR jouent un rôle essentiel dans la réaction : lors de leur activation par l'ARN viral, les voies de signalisation du NF- κ B (nuclear factor-kappa B) et de la MAPK (mitogen-activated protein kinase) sont déclenchées. Ce processus induit une réaction inflammatoire exagérée en favorisant la production des interleukines IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , et les molécules d'adhésion (E-selectine, P-selectine, ICAM et VCAM) [123]. En conséquence, la perméabilité vasculaire est augmentée par la perturbation de la protéine claudine-5 des jonctions serrées et par les facteurs procoagulants comme le facteur tissulaire, le PAI-1, le FvW et u-PA [124]. Les cellules endothéliales produisent aussi l'IFN- α qui est une cytokine importante lors des réactions antivirales. De plus le TLR9 peut être activé quand les molécules DAMPs sont libérés à l'extérieur des cellules endothéliales [125]. Les TLR contribuent alors aux lésions vasculaires et au développement d'une réaction inflammatoire exagérée dans les infections virales.

Les récepteurs de type NOD (nucleotid oligomerization domain receptors) qui sont des PRR cytoplasmiques jouent aussi un rôle clé dans la réaction inflammatoire exagérée de la COVID-19. Les cellules endothéliales expriment le NOD1 impliqué dans la production de l'IL-8 suite à la reconnaissance virale. Les NLRP interagissent avec la protéine ASC (apoptosis associated speck like protein containing a card) et avec la caspase-1, ces interactions forment les inflammasomes. L'interaction de la protéine virale ORF8b (open Reading frame 8b) avec le récepteur NLRP3 active le TARF3 (TNF receptor associated

factor 3), la formation des inflammasomes est ainsi favorisée, les ORF3a (open Reading frame 3) appuient davantage la formation des inflammasomes. L'activation des inflammasomes induit la formation de pores de GSDMD (Gasdermin-D) sur la membrane des cellules endothéliales menant ainsi à leur apoptose. [126]. L'apoptose peut se produire aussi en réponse aux cytokines pro inflammatoires puissantes comme IL-1 β et IL-18 [127].

Les cellules endothéliales sont incapables d'activer les LT naïves étant donné qu'ils n'expriment pas les molécules Co stimulantes CD80/86 à leur surface, toutefois elles fonctionnent comme des semi CPA [127]. Elles stimulent efficacement la production des cytokines et la prolifération des cellules mémoires CD4/8. L'hyperactivation des LT caractérisée par un taux augmenté de Th17 et des LT CD8 sont retrouvés chez les patients atteints de la COVID-19 [128]. Les cellules endothéliales participent au recrutement des leucocytes à partir de la circulation sanguine dans le site de l'infection et l'inflammation. Dans l'infection par le SARS CoV-2 les cytokines inflammatoires IL-1 et TNF- α provenant des leucocytes activés se lient aux domaines extracellulaires des récepteurs de IL-1 (IL-1R1) et de TNF (TNFR1) sur la surface des membranes des cellules endothéliales activant davantage la voie de NF- κ B menant ainsi à la synthèse des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-selectine and P-selectine) [120]. La VCAM-1 est un facteur clé du recrutement des monocytes au site de l'infection, ICAM-1 soutient l'adhésion des leucocytes et induit la transmigration des monocytes et des lymphocytes au site de l'infection. [120]. Les PNN et les LT particulièrement les LT régulateurs CD4+ (tregs) possèdent des ligands de l'E-selectine et sont ainsi recrutés. La P-selectine joue un rôle important dans les interactions de l'endothélium avec les leucocytes surtout dans la modulation des réponses inflammatoires et anti infectieuses. L'étude menée par *Smadja et al* rapporte des taux significativement élevés des molécules d'adhésion au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 [129], [130]. Des études histopathologiques post mortem de patients atteints par la COVID-19 montrent l'accumulation des cellules inflammatoires et des inclusions virales, une endothélite et des corps apoptiques ont été mis en évidence par *Shi et al.* [131].

L'activation des neutrophiles favorise la formation des NET (neutrophil extracellular traps) qui constituent un support pour les plaquettes, les érythrocytes, les leucocytes et les facteurs procoagulants accroissant ainsi la coagulation [132]. Les NET activent les plaquettes à travers les TLR, l'activation du récepteur intégrine α IIb β 3 induit l'agrégation et la sécrétion plaquettaire, l'exposition membranaire de la phosphatidylsérine, l'expression du

facteur V et du facteur Va et la formation de la thrombine [127]. Les NET interviennent dans les processus inflammatoires, la coagulation et l'hémostase primaire. L'étude menée par *Barnes et al* démontre la présence des NETs dans des microthrombi dans les poumons, les reins et le myocarde [133].

La sévérité de la réaction inflammatoire au SARS-CoV-2 a conduit certains auteurs à la comparer avec l'orage cytokinique ou le syndrome d'activation macrophagique SAM ou aussi à la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire LHHs [134]. Les principales caractéristiques de la LHH sont les macrophages activés (hémophagocytaires) et la coagulopathie de consommation pouvant aboutir à une CIVD observée chez les patients dans un état critique. Cependant, des caractéristiques principales différencient les observations au cours de la COVID-19 du SAM ou de la LHHs : les taux de ferritine sont extrêmement augmentés au cours du SAM/LHHs tandis qu'ils sont modérément augmentés au cours de la COVID-19, le SAM/LHHs est associé avec une atteinte hépatique perturbant la coagulation ce qui n'est pas tout à fait le cas lors de l'infection par le SARS-CoV-2 [63].

L'activation de la cascade de coagulation implique l'interaction des cellules endothéliales, les plaquettes et les facteurs de coagulation. Lors de l'activation et du dysfonctionnement endothélial, l'atteinte vasculaire et l'apoptose des cellules endothéliales entraînent la mise à nu du sous endothélium thrombogène et le déclenchement des réactions de la coagulation. En outre les cellules endothéliales activées par l'IL-1 β et le TNF- α peuvent déclencher la coagulation en exprimant à leur surface le FvW, la P-selectine et le fibrinogène auxquels se lient les plaquettes [120]. Les cytokines libérées par les cellules endothéliales augmentent la production des plaquettes dont l'activation est l'élément déclenchant des thromboses. Les plaquettes secrètent aussi le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF (vascular endothelial growth factor) qui favorise les cellules endothéliales à exprimer le facteur tissulaire (activateur principal de la coagulation) [135]. Le taux de plaquettes est normal ou légèrement diminué chez les patients ayant une atteinte légère ou modérée, toutefois il est diminué significativement chez les patients dans un état critique [136], la thrombocytopenie au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 peut être due : à la réduction de la production des plaquettes suite à la dépression médullaire engendrée par l'orage cytokinique ou l'infection directe de la moelle osseuse, à la destruction des plaquettes par des autoanticorps et des complexes immuns ou à l'agrégation des plaquettes dans les poumons et leur consommation dans les microthrombi pulmonaires [137].

La présence de l'ACE 2 et la TMPRSS2 sur la cellule endothéliale la rend particulièrement vulnérable à l'infection par le SARS-CoV-2. La quantité des récepteurs ACE2 est significativement diminuée en raison de la liaison compétitive avec le virus et l'excrétion due au TNF- α et à la métalloprotéase 17 (ADAM17) [138],[139]. Par conséquent l'ACE2 n'est plus capable de catalyser la conversion de l'angiotensine II en angiotensine (1-7) entraînant son accumulation. Le taux d'angiotensine II est considérablement plus élevé chez les patients atteints par le SARS-CoV2 [102]. Des concentrations élevées de l'angiotensine II activent la voie de signalisation PI3K-Akt via le récepteur AT1 activant ainsi les cellules endothéliales et favorisant la production de l'IL-6 et les EROs [140]. En plus l'augmentation des concentrations de l'angiotensine II provoque l'apoptose des cellules endothéliales et la dégénérescence vasculaire par la destruction des liens entre les cellules endothéliales et les péricytes. [141],[142].

L'infection par le SARS-CoV-2 induit l'expression des récepteurs de la bradykinine (B1R et B2R) cependant avec la diminution de la quantité et de l'activité de l'ACE2, les ligands du B1R ne sont pas désactivés activant ainsi le système kinine-kallikréine ce qui engendre une dysfonction endothéliale, une adhésion davantage des leucocytes et l'activation du système complément [117].

L'activation du système du complément est l'une des premières réponses immunitaires aux infections, une hyperactivation ou une dysrégulation du système complément peut se produire en réponse à l'invasion virale entraînant des lésions tissulaires et un dysfonctionnement viscéral [143]. La voie des lectines du complément est activée directement par le SARS-CoV-2 par la protéine virale N (codant pour la nucléocapside) via les protéases associées au MBL-2 (MASP2 :mannan-binding lectin serine protease 2 ou mannose binding protein associated serine protease 2) et la protéine virale S active la voie alterne [144]. L'anaphylatoxine C5a peut promouvoir et maintenir l'inflammation par la liaison avec son récepteur le C5aR1 (CD88) à la surface des cellules immunitaires, le C5a induit alors le recrutement de ces cellules au site de l'infection qui vont sécréter des cytokines pro inflammatoires comme IL-6 et le TNF- α contribuant ainsi à l'orage cytokinique [145]. Les concentrations plasmatiques et alvéolaires du C5a sont corrélées avec la sévérité de la COVID-19. Les macrophages trouvés dans les lésions pulmonaires des patients décédés expriment fortement le C5aR1. L'anaphylatoxine C3a joue peut-être le même rôle que la C5a. le rôle des C5a et C5b-9 dans les lésions tissulaires est mis en évidence par *Magro et*

al [146]. Le système du complément est associé aussi avec l'endothélite caractéristique des formes graves de la COVID-19, des dépôts de MASP-2, C4 et MAC et des macrophages surexprimant le C5aR1 ont été trouvés par des analyses histologiques post-mortem [147]. L'activation du complément et de la cascade de coagulation sont intimement intriqués mais le mécanisme par lequel l'hyperactivation du C5a-C5aR1 ou C3 induit les thromboses n'est pas clair [148]. La Figure 18 englobe les mécanismes impliqués dans la CAC.

Le syndrome des anti-phospholipides (ou SAPL) est une maladie auto-immune acquise dans laquelle des autoanticorps s'attaquent aux phospholipides des membranes cellulaires et aux protéines qui s'y fixent. Cela se traduit par une formation de thromboses dans les systèmes artériels et veineux. Dans sa forme la plus grave et mortelle, le SAPL provoque une défaillance multiviscérale qui touche préférentiellement les reins, les poumons, le cerveau, le cœur et la peau. Dans une étude récente des chercheurs ont fait le lien entre les manifestations thromboemboliques observées au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 et le SALP [149]. Dans une cohorte de 172 patients hospitalisés avec la Covid-19 89 patients ont bel et bien des aPL dans le sérum, soit 52 % de l'effectif. Les tests ont mis en évidence la nature des autoanticorps les plus fréquents :

- 24 % sont des auto-IgG anti-PS/PT ;
- 23 % sont des auto-IgM anti-CL ;
- 18 % sont des auto-IgM anti-PS/PT. [149]

Les autoanticorps caractéristiques du SALP, appelés aPL, sont des anticorps dirigés contre la cardiolipine (notée CL, un phospholipide anionique utilisé dans les tests de dépistage du SALP), la bêta-2-glycoprotéine 1 (notée aussi a β 2GPI, cofacteur des aPL), la phosphatidylsérine/prothrombine. La présence persistante d'anticorps anti-cardiolipine et anti-a β 2GPI permet de poser le diagnostic du SALP.

3.8 Diagnostic et évaluation de la probabilité de la CAC

Les complications thrombotiques devraient être évaluées en associant les examens cliniques, les examens biologiques, les antécédents, les facteurs de risque et les examens radiologiques. Les patients qui présentent des signes et des symptômes de thromboses

veineuses et qui ont un ou plusieurs facteurs de risque thrombotique, détérioration soudaine et inexplicable de la fonction respiratoire et une hypotension et/ou tachycardie non expliquée devrons faire l'objet d'une investigation plus approfondie à la recherche de thromboses.

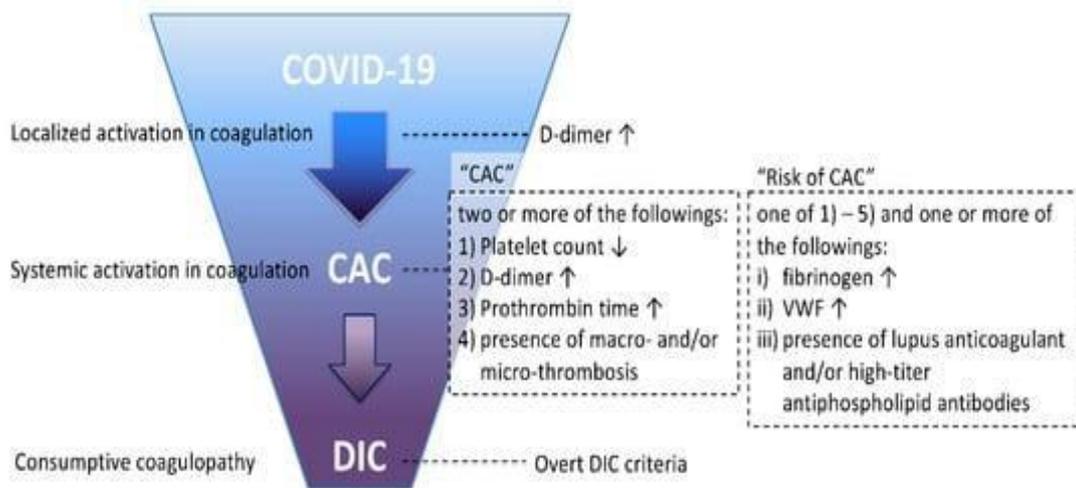


Figure 6 la progression de la CAC

Une activation localisée de la coagulation au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 est fortement soupçonnée devant une élévation isolée du taux des D-dimères qui semblent être le marqueur biologique le plus important d'un point de vue diagnostique et pronostique. Chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19, il est recommandé de surveiller régulièrement (quotidiennement ou 2 à 3 fois par semaine) le TP, les D-dimère, le fibrinogène, la numération plaquettaire, le FvW, et les anticorps anti-phospholipides pour éviter le passage à une activation systémique de la coagulation. Le diagnostic de la CAC peut être posé selon *Iba et al* devant : l'atteinte confirmée par le SARS-CoV-2 et au moins deux des critères suivants : taux de plaquettes inférieur à 150 G/L, élévation des D-dimères (au moins deux fois la limite supérieure de la normale), TP allongé ou INR>1.2, diminution du taux de fibrinogène, présence de thrombose. Le risque de développement de CAC est défini par un des critères cités ci-dessus plus un des critères suivants : élévation du taux de fibrinogène, élévation du taux de FvW (plus de deux fois la valeur seuil), et la présence d'anticorps anti-phospholipides [116].

A la rencontre de symptômes de TVP (douleur, œdème unilatéral. Etc.), les lignes directrices de diagnostic des TVP hors COVID-19 sont suivies. Le diagnostic d'une TVP s'appuie sur une démarche associant un score de probabilité clinique avec certains tests diagnostiques. Le score de Wells est utilisé à large échelle et il est largement accepté pour définir 3 catégories de risque comme représenté dans le tableau suivant [150] :

Table 4 Score de Wells

Paramètres	Points
Cancer	+1
Paralysie ou immobilisation récente	+1
Alitement >3 jours ou chirurgie/trauma <4 semaines	+1
Douleur à la palpation des veines profondes	+1
Œdème de la cuisse ou du mollet	+1
Œdème prenant le godet (du côté symptomatique)	+1
Veines superficielles dilatées sans varices (du côté symptomatique)	+1
Différence de diamètre de >3 cm avec l'autre jambe	+1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de TVP	- 2
Probabilité clinique de TVP :	
Faible	≤ 0
Modérée	+1-2
Elevée	$\geq +3$

En effet, les signes et symptômes isolés d'une TVP ne sont pas assez sensibles ou spécifiques pour pouvoir s'y fier, c'est pour ça que des examens complémentaires de laboratoire et d'imagerie permettent de poser le diagnostic.

L'écho-doppler des membres inférieurs reste l'imagerie diagnostique de premier choix. Si l'examen est négatif et la suspicion clinique est élevée, il s'agit de répéter l'examen au jour 5 à 7 [150].

Table 5 tests radiologiques pour le diagnostic des TVP

Examen	Indication	Performance	Limites
Echo-doppler des membres inférieurs avec compression	Examen de 1 ^{ère} intention (rapide, non invasif, bon marché)	Sensibilité de 96% (TVP proximales) et 71% (TVP distales) Spécificité globale 94%	TVP distales ou veine iliaque Status post thrombotique Suspicion de récurrence
Phlébographie avec produit de contraste	Examen de choix en cas d'écho-doppler problématique Permet de voir les veines pelviennes et iliaques.	« Gold standard »	Examen invasif, long, cher, inconfortable pour le patient Risque d'allergies, insuffisance rénale (IR)
Phlébographie par CT	Pas recommandé de routine	Sensibilité 100%, Spécificité 96%	Coût, allergies, IR, irradiation
Phlébographie par IRM	Pas recommandé de routine	Sensibilité 100%, Spécificité 96%	Coût et techniques élevés

La maladie thromboembolique veineuse TEV comporte une autre entité d'incidence assez élevée au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 qui est l'EP dont la démarche diagnostique est la même en dehors d'une infection par le virus. Le diagnostic associe aussi deux scores structurés qui sont le score de Wells (Table 4).et le score de Genève révisé (Figure 7), des examens de laboratoire comme les D-dimères qui ont une valeur diagnostique et pronostique très importante particulièrement au cours de la COVID-19. Les examens radiologiques permettent de confirmer le diagnostic : angioscanner thoracique, angiographie par résonance magnétique ou scintigraphie tomographique de ventilation/perfusion [151].

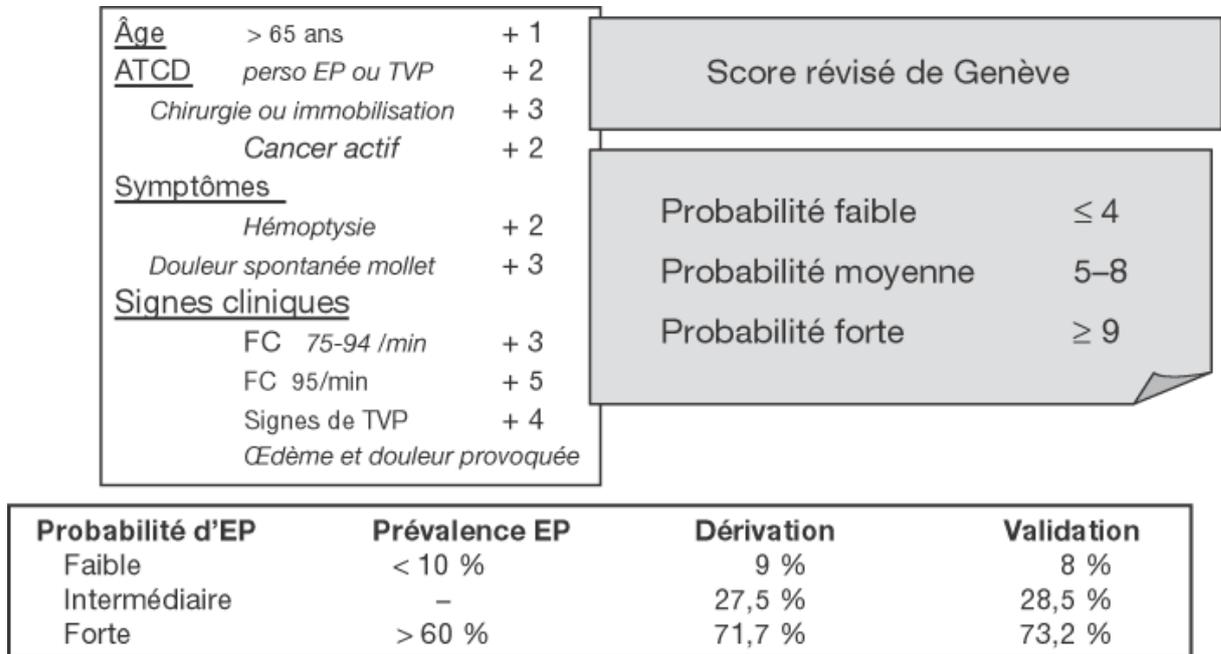


Figure 7 Score révisé de Genève

Quoique les événements thrombotiques artériels soient assez rares au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, ils ne sont pas à négliger (une incidence de 3.7% d'AVC en réanimation). Le diagnostic est évoqué devant des symptômes neurologiques d'apparition soudaine (paralysie, perte visuelle, difficulté à s'exprimer, etc.). Des examens complémentaires (IRM) peuvent aider le médecin à poser un diagnostic et à distinguer un accident ischémique d'un accident hémorragique. Lors d'accident ischémique transitoire (AIT), d'autres examens (angiographie, échographie) sont utilisés pour déterminer l'origine du caillot ou de la plaque d'athérome responsable de l'obstruction du vaisseau. Le diagnostic d'un AIT repose essentiellement sur l'interrogatoire du patient.

La complication la plus grave de la CAC est la CIVD, le diagnostic peut être posé par le score proposé par l'ISTH. Il se calcule à partir de 4 paramètres biologiques : plaquettes, temps de Quick, fibrinogène et un marqueur de dégradation de la fibrine.

Algorithme diagnostique de CIVD proposé par l'ISTH

1. Évaluer le risque de CIVD :

Le patient a-t-il une pathologie susceptible d'être associée à une CIVD ?

- Si oui : établir le score clinique à l'aide de cet algorithme ;
- Si non : ne pas utiliser cet algorithme

2. Prescrire les tests de coagulation globaux : Numération Plaquettaire, Temps de Quick, Fibrinogène, Monomères de Fibrine (FM) ou Produits de Dégradation de la Fibrine (PDFn).

3. Déterminer le score relatif au résultat de chaque paramètre de coagulation :

- Plaquettes :

> 100 G/L : 0 - < 100 G/L : 1 - < 50 G/L : 2

- Augmentation des taux de marqueurs relatifs à la Fibrine (exemple : FM, FDP)

Pas d'augmentation : 0; augmentation modérée: 2; augmentation importante: 3

- Allongement du Temps de Quick :

< 3 sec. = 0 - > 3 sec. < 6 sec. = 1 - > 6 sec. = 2

- Taux de Fibrinogène :

> 1,0 g/L = 0 - < 1,0 g/L = 1

4. Additionner les différents résultats**5. Analyser le score final :**

- Si score ≥ 5 : compatible avec une CIVD patente. Dans ce cas, répéter les analyses quotidiennement et recalculer le score

- Si score < 5 : suggère (n'affirme pas) une CIVD latente. Dans ce cas, répéter les analyses les 1 ou 2 jour suivant et recalculer le score [94].

3.9 Traitement et prophylaxie

Selon les résultats rapportés par *Tang et al* sur les bénéfices de l'anticoagulation chez les patients hospitalisés atteints de formes sévères de la COVID-19 [104]: la mortalité à 28 jours s'améliorait chez les patients qui recevaient une anticoagulation (dose prophylactique d'énoxaparine) par rapport à ceux qui n'en recevaient pas (ceci pour des valeurs de D-dimères dépassant deux fois les limites supérieures de la normale). De nombreuses recommandations concernant la prophylaxie et le traitement de la coagulopathie associée à la COVID-19 ont été publiées et elles sont constamment mises à jour.

3.9.1 Les différentes directives

Sont cités ci-dessous les approches thérapeutiques les plus utilisées :

3.9.1.1 Recommandations du comité de standardisation de l'ISTH

Sont cités ci-dessous les recommandations du comité de standardisation de l'ISTH [152] :

Prophylaxie de la TEV chez les patients COVID-19 hospitalisés

L'évaluation du risque global de TEV pour déterminer quels patients devraient bénéficier de thromboprophylaxie se fait à l'aide de scores normalisés (score de Padua) [89], [153], [154] ou par le taux de D-dimères. Cependant, l'instauration d'une stratégie thromboprophylactique pour tous les patients hospitalisés semble plus appropriée qu'une approche d'évaluation du risque de TEV individualisée.

1. Une thromboprophylaxie avec une dose standard d'HNF ou d'HBPM (l'HBPM étant l'agent privilégié) devrait être utilisée après une évaluation minutieuse du risque d'hémorragie. Une HBPM à dose intermédiaire peut également être envisagée chez les patients à haut risque.
2. Les recommandations de prophylaxie de la TEV doivent être modifiées en fonction des éléments suivants : l'obésité, une thrombocytopénie sévère ou d'une détérioration de la fonction rénale.

3. Une thromboprophylaxie avec des méthodes mécaniques (ex, dispositifs de compression pneumatique intermittente) devrait être envisagée chez les patients en réanimation.

Durée de la prophylaxie de la TEV pour les patients hospitalisés dans le cadre de la COVID-19

Une thromboprophylaxie prolongée après la sortie de l'hôpital doit être envisagée pour tous les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 qui répondent aux critères de risque élevé de TEV. La durée de la thromboprophylaxie post-hospitalisation peut aller de 14 à 30 jours.

Traitement de la TEV

1. Traiter les patients COVID-19 avec TEV confirmée, par HBPM dans le cadre d'une hospitalisation et par les anticoagulants oraux directs dans le cadre d'une post-hospitalisation.

Le changement d'une dose d'anticoagulant oral direct ou d'antagoniste de la vitamine K(AVK) à une HBPM en milieu hospitalier doit être envisagé, en particulier pour les patients en soins intensifs ou qui prennent plusieurs médicaments, et en fonction de l'activité rénale et de la numération plaquettaire. L'anticoagulation ne doit pas être modifiée uniquement en fonction des taux de D-dimères.

2. Un changement de dose d'anticoagulant (d'une dose prophylactique ou intermédiaire à une dose thérapeutique) peut être envisagé chez les patients sans TEV confirmée mais dont l'état pulmonaire se détériore.
3. La durée du traitement doit être au moins 3 mois.

3.9.1.2 Recommandations de la VAS-European independent foundation in angiology

Sont cités ci-dessous les recommandations de la VAS-European independent foundation in angiology [155]:

1. Les HBPM sont les anticoagulants de première ligne chez les patients COVID-19 hospitalisés car elles offrent un effet antithrombotique prédictif et stable, en

- particulier chez les patients gravement malades qui pourraient présenter une résistance au traitement par l'HNF.
2. La daltéparine ou la tinzaparine peuvent être utilisées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une résistance à l'HNF.
 3. La surveillance de l'activité anti-Xa doit être régulière et les doses doivent être adaptées en conséquence. Les niveaux cibles de l'activité anti-Xa chez les patients recevant une HBPM, 4 heures après l'injection sous-cutanée, varient de 0,2 à 0,5 UI anti-Xa/mL pour une dose prophylactique et de 0,5 à 1,5 UI anti-Xa/ml pour une dose thérapeutique.
 4. Les anticoagulants oraux directs et l'antivitamine K doivent être remplacés par des HBPM en raison d'interactions potentielles avec les traitements antiviraux. Dans le cas où le traitement par les anticoagulants oraux directs ne peut pas être remplacé par une HBPM, les interactions⁵ avec les autres médicaments doivent être soigneusement contrôlées. Si ces interactions existent, la surveillance des concentrations plasmatiques est recommandée.
 5. Les agents antiplaquettaires sont la pierre angulaire de la prévention primaire et secondaire de la thrombose artérielle. Les médecins qui prennent en charge des patients ayant des maladies vasculaires et atteints de la COVID-19 doivent assurer l'observance du traitement antiplaquettaire. Les médecins doivent être conscients de l'augmentation du risque de saignement lorsque le traitement antiplaquettaire est coadministré avec des agents anticoagulants. Chez les patients recevant un traitement antiplaquettaire et une thromboprophylaxie par HBPM le risque hémorragique doit être soigneusement évalué et les patients doivent faire l'objet d'un suivi médical.

⁵ Les interactions peuvent être contrôlées en utilisant le site: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

3.9.1.3 Recommandation de La Société américaine d'hématologie

Sont cités ci-dessous les recommandations de la société américaine d'hématologie [156] :

1. Préférer l'anticoagulation d'intensité prophylactique à l'anticoagulation d'intensité intermédiaire ou d'intensité thérapeutique chez les patients souffrant d'une forme grave⁶ de la COVID-19 et qui n'ont pas TEV suspectée ou confirmée.
Cette recommandation ne s'applique pas aux patients qui ont besoin d'une anticoagulation pour prévenir la thrombose des circuits extracorporels, tels que ceux sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou sous thérapie de remplacement rénal continue (TTRC).
2. Utiliser une anticoagulation d'intensité prophylactique plutôt qu'une anticoagulation d'intensité intermédiaire ou thérapeutique pour les patients souffrant d'une maladie aiguë⁷ liée à la COVID-19 qui ne présentent pas de TEV suspectée ou confirmée
3. Une évaluation individualisée du risque de thrombose et de saignement du patient est importante pour décider de l'intensité de l'anticoagulation. Une anticoagulation d'intensité plus élevée peut être préférée pour les patients jugés à haut risque thrombotique et à faible risque hémorragique.
4. En avril 2021, il n'existe pas de preuves directes de haute certitude comparant les différents types d'anticoagulants. Le choix d'un agent spécifique peut être basé sur la disponibilité, les ressources nécessaires, la familiarité et l'objectif de minimiser l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI) ou l'exposition du personnel aux patients infectés par la COVID-19, ainsi que sur des facteurs spécifiques au patient (par exemple, la fonction rénale, les antécédents de thrombopénie induite par l'héparine, les préoccupations concernant l'absorption du tractus gastro-intestinal). Les différents médicaments qui peuvent être utilisés sont cités dans le tableau Table 54.

⁶ Les patients atteints d'une maladie grave sont définis comme ceux dont la vie est en danger et qui seraient normalement admis en réanimation.

⁷ Les patients présentant une maladie aiguë sont les patients hospitalisés en réanimation.

3.9.2 Avantage des HBPM

Outre leurs propriétés anticoagulantes, les HBPM sont notamment antivirales, anti-inflammatoires et cytoprotectrices [158],[159].

Récemment, l'effet anti-inflammatoire des HBPM a été confirmé chez les patients atteints de la COVID-19 avec des taux d'IL-6 plus faibles et des taux de lymphocytes plus élevés par rapport aux patients COVID-19 non traités par HBPM [159].

Les HBPM présentent moins d'effets secondaires que l'HNF, et plusieurs patients COVID-19 ont développé des résistances aux HNF [155].

II

Partie pratique

Matériels et méthodes

1. Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique, réalisée à l'hôpital universitaire Frantz Fanon, Blida (Algérie) durant une période de 4 mois. L'hôpital de Frantz Fanon draine les patients habitants la wilaya de blida. Cette cohorte prospective comporte plusieurs parties.

2. Population d'étude

La population source était sélectionnée à partir du service de réanimation COVID-19 au CHU Frantz Fanon Blida. Nous avons étudié les paramètres de l'hémostase chez 101 patients.

2.1. Critères d'inclusion

- Patients dont l'atteinte par le SARS-CoV-2 est confirmée par PCR, test antigénique ou fortement suspectée par le TDM thoracique.
- Ont été hospitalisé au service de réanimation COVID-19.

2.2. Critères d'exclusion

Les femmes enceintes ont été exclus de l'étude.

3. Réactifs et automates

- LIATEST AT III Stago : dosage antigénique de l'antithrombine par méthode immunoturbidimétrique sur microparticules de latex.
- TriniCHROM Factor VIII :C Stago : détermination quantitative du facteur VIIIc dans le plasma humain ainsi que la concentration du facteur VIIIc par test chromogénique.
- BIO-FIBRI BIOLABO : dosage chromométrique du fibrinogène, Réactif pour la détermination de la concentration en fibrinogène dans le plasma humain.
- Dia-PTT DIAGON : réactif pour la détermination du TCA.
- BIO-TP BIOLABO : 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.
- SYSMEX XP-300 : Le XP-300 est un analyseur d'hématologie différentiel que nous avons 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.
- DIAGON COAG 4D : un coagulomètre semi-automatique, utilisé pour la mesure du TP, INR, TCA et pour le dosage du fibrinogène, facteur VIIIc et l'antithrombine par turbidimétrie.

4. Analyse des données

Pour l'analyse des données nous avons utilisé le logiciel IBM SPSS statistics 20. Nous avons effectué les tests statistiques suivants :

- Calculs d'incidences des différents paramètres dans toute la population par création de tableaux à un paramètre (Effectifs et pourcentages).

- Tableaux croisés et test de chi-deux : utilisée pour déterminer la relation « exposition-maladie » dans le cas des variables qualitatives. La relation est considérée statistiquement significative si $P < 0.05$, nous déterminons ensuite le risque relatif et la fraction étiologique du risque liée à l'exposition.
- Test de Student pour échantillons indépendants : pour comparer les moyennes d'une variable quantitative en fonction d'une variable qualitative. La différence entre les moyennes est significative pour $p < 0.05$.
- Boxplots : pour étudier la cinétique de chaque paramètre et montrer la distribution des données.
- Corrélation bivariée de Pearson : pour déterminer les corrélations entre les variables quantitatives pour un $p < 0.05$ et un coefficient de Pearson < -0.5 ou > 0.5 , la corrélation est forte.
- Kaplan-Meier : la courbe de Kaplan-Meier permet d'étudier la relation entre une variable qualitative et la mortalité dans les 28 jours. ($p < 0.05$)
- Régression de Cox : elle permet de déterminer le risque instantané (HAZARD ratio) de mortalité durant 28 jours chez les exposés.
- Régression logistique multivariée : permet de déterminer si les facteurs de risque de mortalité sont dépendants ou indépendants.

5. Donnés biologiques et techniques de mesure

5.1. Phase pré-analytique

Les prélèvements sanguins sont reçus au laboratoire des UMC et leur conformité est vérifiée avant de procéder à l'enregistrement et aux étapes analytiques.

5.2. Phase analytique

Table 6 principes de dosage des paramètres de l'hémostase

Numération des Plaquettes	Valeurs de 150 à 450 000/mm ³ • Quantifie le nombre de plaquettes en 10 min environ. • Sur tube EDTA (Ethylène diamine tétra acétique) : l'EDTA est utilisé comme anticoagulant car il capte les ions Ca ²⁺ (qui favorisent la coagulation) sans léser les cellules sanguines.
TCA ou temps de céphaline activée	• Permet d'explorer la voie endogène (XI, XII, IX, VIII, X, V, II) en 30 min environ. Sur tube citraté. • Ce test mesure le temps de coagulation d'un échantillon de plasma à 37° en présence d'un activateur de coagulation. Il est exprimé en secondes par rapport à l'activateur utilisé d'où le temps témoin.
TP (taux de prothrombine) et temps de Quick TP : 70 – 100 %	• Permet d'explorer la voie exogène (VII, X, V, II) • Sur tube citraté • Ce test mesure le temps que met le plasma à coaguler à 37° en présence de thromboplastine tissulaire et de calcium. Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin normal. • Le TP est exprimé en pourcentage.
Fibrinogène (Facteur I) 2 à 4 g/l chez l'adulte	• Sur tube citraté. En présence d'un excès de Thrombine, le temps de coagulation d'un plasma préalablement dilué est inversement proportionnel à la concentration en fibrinogène.
Facteur VIIIc	VN : 50 à 150 % Sur tube citraté et après centrifugation le facteur VIIIc joue le rôle d'un cofacteur dans la conversion du facteur X en facteur Xa par le facteur IXa en présence de calcium et phospholipides, la quantité du

	facteur Xa est déterminée à l'aide d'un substrat chromogénique spécifique, elle est directement proportionnelle au volume de facteur VIIIc contenu dans l'échantillon.
Antithrombine	VN : 80 à 120 % Sur tube citraté et après centrifugation, mettre les microparticules de latex auxquelles sont fixés des AC spécifiques de l'AT en présence de l'AT du plasma à tester, la réaction antigène anticorps entraîne une agglutination ce qui induit une augmentation de la turbidité du mélange et une élévation de l'absorbance du milieu, l'amplitude de cette augmentation est fonction de la quantité d'AT.

6. Données cliniques

La collecte des données cliniques était réalisée d'une manière rétrospective à partir des dossiers des patients hospitalisés. Les données cliniques suivantes étaient collectées : âge (an), sexe, antécédents médicaux des patients (e.g. hypertension artérielle (HTA), diabète sucré (DS), cardiopathie, asthme), principales plaintes, durée de séjour à l'hôpital.

7. Scores utilisés

Pour le diagnostic de la CAC nous avons utilisé la méthode suggérée par *T. Iba et al* [116], nous considérons que le patient fait une CAC s'il a au moins deux des paramètres suivants :

- Taux de prothrombine diminué
- Taux de plaquette <150G
- Taux de D-dimères élevé
- Macro ou microthrombi diagnostiqués.

Pour le diagnostic de la CIVD, nous avons utilisé le score de l'ISTH :

- Plaquettes : $> 100 \text{ G/L} : 0$ - $< 100 \text{ G/L} : 1$ - $< 50 \text{ G/L} : 2$
- Augmentation des taux de marqueurs relatifs à la Fibrine (e.g. FM, FDP)

Pas d'augmentation : 0; augmentation modérée: 2; augmentation importante: 3

- Allongement du Temps de Quick :

$< 3 \text{ sec.} = 0$ - $> 3 \text{ sec.} < 6 \text{ sec.} = 1$ - $> 6 \text{ sec.} = 2$

- Taux de Fibrinogène : $> 1,0 \text{ g/L} = 0$ - $< 1,0 \text{ g/L} = 1$

. Additionner les différents résultats, Si score ≥ 5 : compatible avec une CIVD patente.

Si score < 5 : suggère (n'affirme pas) une CIVD latente [94].

Résultats

1. Description de la population

1.1. Répartition des patients en fonction de l'évolution terminale

Table 7 tableau représentatif des taux de mortalité

Evolution	Décès	Survie
Nombre de patients	75 (74.25%)	23(22.77%)

Les trois quarts de la population de notre étude sont décédés (75 patients), et un quart ont connu une évolution favorable (23 patients).

1.2. L'âge moyen des patients survivants et non survivants

Table 8 moyenne d'âge des décédés et des survivants

L'âge	Evolution						P=0.022 Différence significative
	Décès			Survie			
	N	Moyenne	Ecart- type	N	Moyenne	Ecart- type	
	75	66	15	23	58	13	

La moyenne d'âge des non survivants (66 ans) est significativement ($p=0.022$) plus élevée que la moyenne d'âge des patients survivants (58 ans). L'évolution de trois patients est inconnue.

1.3. Répartition des patients selon le sexe et l'évolution

Table 9 répartition des 98 patients décédés et survivants selon le sexe

le sexe	L'évolution		P=0.64 Différence non significative
	Décès	Survie	
Masculin	48	16	
Féminin	27	7	

Il n'y a pas une différence significative entre les décédés et les survivants pour chaque sexe ($p=0.64$).

Table 10 répartition des survivants et décédés selon la tranche d'âge et le sexe

Sexe	Tranches d'âge													
	<30		[30 ;40[[40 ;50[[50 ;60[[60 ;70[[70 ;80[[80 ;90[
	Décès	Survie	Décès	Survie	Décès	Survie	Décès	Survie	Décès	Survie	Décès	Survie	Décès	Survie
M	1	0	4	1	2	2	5	6	10	4	16	0	10	0
F	0	0	2	1	2	0	1	1	8	2	10	0	3	2
Valeur de p	Indéterminée		0.75		0.40		0.91		0.67		Indéterminée		0.09	

Il n'y a pas de différence significative entre les décédés et les survivants des deux sexes pour chaque intervalle de dix ans à partir de 30 ans. Le total est égale à 93 car l'âge de 5 patients des 98 dont on connaît l'évolution est inconnu.

1.4. L'âge moyen des patients pour chaque sexe

Table 11 moyenne d'âge en fonction du sexe

L'âge	Le sexe						P=0.97 Différence non significative Sexe ratio=1.97
	Masculin			Féminin			
	N	Moyenne	Ecart- type	N	Moyenne	Ecart- type	
	66	64	15	35	65	15	

L'âge moyen des femmes (65 ans) de notre population n'est pas significativement différent de celui des hommes (64 ans) (p=0.97).

2. Étude des paramètres de l'hémostase primaire à l'admission en fonction de l'évolution

2.1. Incidence de thrombopénie

Table 12 incidence du taux de PLT <150 G chez les patients atteints de la COVID-19.

Taux de plaquettes	N	%
<150	23	28%
≥150	60	72%
Total	83 ⁸	100%

28 % de la population étudiée ont présenté un taux de plaquettes < 150 G tandis que 72% ont présenté un taux supérieur ou égal à 150 G.

Table 13 incidence du taux PLT <100G chez les patients atteints de la COVID-19.

Taux de plaquettes	N	%
<100	10	12%
≥100	73	88%
Total	83 ⁸	100%

Dans notre cohorte seulement 12 % des patients ont présenté un taux de plaquettes inférieur à 100G, les 88 % restants ont un taux de plaquettes supérieur ou égal à 100 G.

⁸ Le total n'est pas égal au nombre totale des patients à cause du manque des données dans les dossiers des patients.

2.2. Thrombopénie à l'admission en fonction de l'évolution terminale

Table 14 incidence du taux de PLT <150 G chez les patients atteints de la COVID 19.

Taux de plaquettes à l'admission	L'évolution				P=0.515 Différence non significative
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
<150	16	26%	7	33.33%	
≥150	46	74%	14	66.66%	

Les patients non survivants présentant un taux de plaquettes <150 G ne représentent que 26 % des non survivants, 74% des non survivants ont eu un taux supérieur à 150 G à l'admission. Parmi les survivants 33.33 % ont présenté un taux de plaquettes inférieur à 150 G et 66.66 % avaient un taux supérieur ou égal à 150 G. Ces différences ne sont pas significativement importantes (p=0.515).

Table 15 incidence du taux de plaquettes <100G les patients atteints de la COVID-19.

Taux de plaquettes à l'admission	L'évolution				P=0.708 Différence non significative
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
<100	7	11.3%	3	14.3%	
≥100	55	88.7%	18	85.7%	

11.3 % des patients survivants présentaient un taux de plaquettes inférieur à 100G à l'admission et 88.7 % présentaient un taux supérieur ou égal à 100 G. Pour les survivants

14.3 % ont présenté un taux de plaquettes inférieur à 100 G et 85.7 % un taux de supérieur ou égal à 100 G. Ces différences ne sont pas significativement importantes ($p=0.708$).

3. Variation des paramètres de la coagulation à l'admission en fonction de l'évolution

3.1. Incidence de la baisse du taux de prothrombine

Table 16 incidence du taux de prothrombine chez les patients atteints de la COVID-19.

TP à l'admission	N	%
<70	44	50%
≥70	44	50%
Total	88 ⁹	100%

La moitié de la cohorte ont présenté un taux inférieur à 70 %, l'autre moitié a présenté un taux supérieur ou égal à 70%.

Table 17 Incidence de baisse du TP en fonction de l'évolution .

TP à l'admission	L'évolution				P=0.08 Différence non significative
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
<70	37	55.2%	7	33.3%	

⁹ Le total est différent du nombre total des patients par manque de réactifs.

≥ 70	30	44.8%	14	66.7%
-----------	----	-------	----	-------

55.2 % des décédés ont présenté un taux de prothrombine inférieur à 70 % à l'admission, les autres 44.8 % ont présenté un taux supérieur ou égal à 70 %. 66.7 % des survivants avez un taux de prothrombine supérieur ou égal à 70 % contre seulement 33.3 % qui ont présenté un taux inférieur à 70%. Bien que la différence soit nettement apparente elle n'est pas significativement importante ($p=0.08$).

3.2. Taux moyen de prothrombine selon l'évolution

Table 18 variation du TP en fonction de l'évolution terminale.

TP à l'admission	L'évolution				P= 0.193 Différence non significative
	Décès		Survie		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	66.39	19.94	72.5	17.95	

La différence de moyenne du taux de prothrombine à l'admission entre les patients survivants ($m=72.5\%$) et décédés ($m=66.39\%$) n'est pas significative ($p=0.193$).

3.3. Incidence de l'INR>1.2 à l'admission

Table 19 incidence de l'INR>1.2 chez les patients atteints de la COVID-19.

INR	N	%
>1.2	64	72.7%
≤1.2	24	27.3%
Total	88 ¹⁰	100%

72.7% de notre population ont présenté un INR>1.2 et uniquement 27.3% ont présenté un INR normal.

Table 20 incidences de l'INR>1.2 chez les patients atteints de la COVID-19.

INR à l'admission	L'évolution				P=0.222 Différence non significative
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
>1.2	51	76.1%	13	61.9%	
≤1.2	16	23.9%	8	38.1%	

Dans notre cohorte, 76.1 % des non survivants ont présenté un INR supérieur à 1.2, les autres 23.9 % des non survivants avaient présenté un taux inférieur ou égal à 1.2. Pour les survivants 61.9 % ont eu un taux supérieur à 1.2 et 38.1 % un taux inférieur ou égal à 1.2.

Quoique ça apparaisse qu'une proportion plus importante des non survivants avaient un taux supérieur à 1.2 par rapport aux survivants, mais la différence n'est pas significative (p=0.222).

¹⁰ Le total est différent du nombre total des patients par manque de réactifs.

3.4. INR moyen en fonction de l'évolution terminale

Table 21 variation de l'INR à l'admission en fonction de l'évolution terminale.

INR à l'admission	L'évolution				P=0.717 Différence non significative
	Décès		Survie		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	1.52	0.81	1.44	0.83	

La différence à l'admission entre la moyenne de l'INR chez les patients survivants et décédés n'est pas significative ($p=0.717$), la moyenne enregistrée chez les décédés est 1.52 et chez les survivants 1.44.

3.5. Incidence de TCA prolongé

Table 22 incidence du TCAp/TCA_t >1.2 chez les patients atteints de COVID19.

TCAp/TCA _t	N	%
>1.2	22	26.5%
≤1.2	61	73.5%
Total ¹¹	83	100%

Seulement 26.5% de notre population ont présenté un allongement du TCA.

¹¹ Le total est différent du nombre total des patients par manque de réactifs.

Table 23 incidences de TCA prolongé chez les patients atteints de COVID19.

TCAp/TCAt	L'évolution				P=0.305	
	Décès		Survie			Différence non significative
	N	%	N	%		
>1.2	19	29.2%	3	16.7%		
≤1.2	46	70.8%	15	83.3%		

29.2% des décédés ont présenté un allongement du TCA, une incidence qui n'est pas significativement différente de celle présentée par les survivants 16.7%.

3.6. TCA moyen en fonction de l'évolution

Table 24 variation du CA à l'admission en fonction de l'évolution terminale

TCA à l'admission	L'évolution				P=0.227	
	Décès		Survie			Différence non significative
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type		
	37.04	20.80	33.02	8.72		

Une moyenne de TCA de 37.04 s est enregistrée chez les patients non survivants à l'admission, chez les survivants la moyenne enregistrée était un peu plus basse 33.02 s, mais la différence n'est pas significativement importante (p=0.227).

3.7. Incidence de valeurs anormales de Fibrinogène

Table 25 incidence de la baisse de fibrinogène (<2 g/l) chez les patients COVID-19.

Fibrinogène	N	%
<2	6	8.8%
≥2	62	91.2%
Total ¹²	68	100%

Seulement 8.8 % de nos patients avaient un taux de fibrinogène inférieur à 2 g/l à l'admission, les 91.2 % restants ont eu un taux supérieur à 2 g/l.

Table 26 incidences de l'élévation de FIB chez les patients atteints de la COVID-19.

Fibrinogène	N	%
>4	28	41.2%
≤4	40	58.8%
Total ¹²	68	100%

41.2 % de notre cohorte ont présenté un taux de fibrinogène supérieur à 4 g/l, et 58.8 % ont eu un taux inférieur ou égal à 4 g/l.

¹² Le total est différent du nombre total des patients par manque de réactifs.

Table 27 incidences de la baisse de fibrinogène en fonction de l'évolution.

FIB à l'admission	L'évolution				P=0.11 Différence non significative
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
<2	3	5.6%	3	21.4%	
≥2	51	94.4%	11	78.6%	

Parmi les non survivants de nos patients : 5.6 % avaient un taux de fibrinogène inférieur à 2 g/l à l'admission, les 94.4 % autres avaient un taux supérieur ou égal à 2 g/l. pour les survivants : un taux inférieur à 2 g/l était enregistré à l'admission chez 21.4%, et un taux supérieur ou égal à 2g/l est enregistré chez 78.6 % des survivants. Ces différences ne sont pas significatives (p=0.11).

Table 28 incidences de l'élévation du fibrinogène en fonction de l'évolution.

Fibrinogène à l'admission	L'évolution				P=0.02 RR= 5.571 IC=[1.137 ;27.3] FEeOR= 82.05% IC=[12.06 ;96.34]
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
>4	26	48.1%	2	14.3%	
≤4	28	51.9%	12	85.7%	

A l'admission, 48.1 % des décédés avaient un taux de fibrinogène supérieur à 4 g/l à l'admission et 51.9 % avaient un taux inférieur ou égal à 4 g/l. tandis que 85.7% des survivants avaient présenté un taux inférieur ou égal à 4 g/l contre seulement 14.3 % avec un taux supérieur à 4 g/l. L'incidence de l'élévation du fibrinogène est significativement plus importante chez les décédés (p=0.02).

3.8. Taux moyen du fibrinogène en fonction de l'évolution

Table 29 variation du taux de fibrinogène à l'admission en fonction de l'évolution.

Fibrinogène à l'admission	L'évolution				P=0.016 Différence significative
	Décès		Survie		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	3.95	1.55	3.00	1.14	

La moyenne de fibrinogène enregistrée à l'admission chez les décédés (3.95 g/l) significativement plus élevée que la moyenne enregistrée chez les survivants (3 g/l) (p=0.016)

3.9. Incidence de l'élévation du FVIIIc

Table 30 incidence du FVIIIc >150% chez les patients atteints de la COVID-19.

FVIIIc	N	%
>150	25	59.5%
≤150	17	40.5%
Total ¹³	42	100%

59.5 % de la population ont présenté un taux de facteur VIII supérieur à 150 % à l'admission, les 40.5 % restants ont présenté un taux inférieur ou égal à 150%.

¹³ Le total est différent du nombre total des patients par manque de réactifs.

Table 31 incidences du FVIIIc >150% en fonction de l'évolution.

FVIIIc à l'admission	L'évolution				P=0.04 RR=6.27 IC=[1.086;36.25] FEeOR=84.06 IC=[7.88 ;97.24]
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
>150	23	67.6%	2	25%	
≤150	11	32.4%	6	75%	

Parmi les non survivants, 67.6 % ont présenté un taux de facteur VIIIc supérieur à 150 % à l'admission, seulement 25 % ont eu un taux supérieur à 150 %. 75 % des survivants ont un taux inférieur ou égal à 150 % et seulement 32.4 des non survivants ont présenté ce taux. L'incidence de l'élévation du FVIIIc à plus de 150 % est plus importante chez les décédés comparés aux survivants (p=0.04).

3.10. Le taux moyen du FVIIIc en fonction de l'évolution

Table 32 l'évolution selon le taux du facteur VIIIc à l'admission

FVIIIc à l'admission	L'évolution				P=0.303 Différence non significative
	Décès		Survie		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	269.82	197.75	190.55	183.90	

La moyenne du taux de FVIIIc enregistré à l'admission chez les décédés (269.82 %) est plus élevée que celle enregistrée chez les survivants (190.55%), mais cette différence n'est pas significativement importante.

3.11. Incidence de la baisse du taux d'antithrombine

Table 33 incidence de la baisse du taux de l'AT chez les patients atteints de COVID-19.

Antithrombine à l'admission	N	%
<80	17	39.5%
≥80	26	60.5%
Total ¹⁴	43	100%

39.5 % de la population totale ont un taux inférieur à 80 %, le reste de la population (60.5%) avait un taux supérieur ou égal à 80 %.

Table 34 incidences de la baisse du taux de l'AT en fonction de l'évolution.

AT à l'admission	L'évolution				P=0.70 Différence non significative
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
<80	14	41.2%	3	33.3%	
≥80	20	58.8%	6	66.7%	

A l'admission, 41.2 % des non survivants et 33.3 % des survivants avaient un taux d'antithrombine diminué (<80%). 58.8 % des non survivants et 66.7 % des survivants ont présenté un taux d'antithrombine supérieur ou égal à 80 %. Quoiqu'il semble que l'incidence de la baisse de l'antithrombine est plus fréquente chez les patients non survivants, elle n'est pas significativement importante (p=0.70).

¹⁴ Le totale est différent du nombre total des patients par manque de réactifs.

4. Incidence de coagulopathie

4.1. Incidence de la CAC

Table 35 Incidence de la CAC chez les patients de la COVID-19.

CAC	N	%
Oui	36	52.2%
Non	33	47.8%
Total ¹⁵	69	100%

52.2 % de nos patients ont développé la CAC comme définie dans le chapitre des matériels et des méthodes.

Table 36 Incidence de la CAC en fonction de l'évolution.

CAC	L'évolution				P=0.035
	Décès		Survie		RR=3.543
	N	%	N	%	IC=[1.087 ;11.54]
Oui	31	59.61%	5	29.41%	FEeOR=71.77%
Non	21	40.38%	12	70.58%	IC=[8.038 ;91.34]

59.61 % des non survivants ont développé la CAC, contre seulement 29.41 % des survivants. Le reste des non survivants (40.38%) et des survivants (70.58%) n'ont pas développé une CAC, ces résultats sont significatifs ($p=0.035$), la FEeOR est de 71.77 %.

¹⁵ Le total est différent du nombre total des patients par manque de données nécessaires à l'évaluation de la CAC.

4.2. Incidence d'un score CIVD de l'ISTH ≥ 5

Table 37 Incidence d'un score de l'ISTH ≥ 5 chez les patients atteints de la COVID-19.

Score CIVD de l'ISTH	N	%
≥ 5	14	15.1%
< 5	79	84.9%
Total ¹⁶	93	100%

15.1% de notre population ont développé une CIVD selon le score de l'ISTH, les 84.9 % restant n'ont pas eu un score supérieur ou égal à 5.

Table 38 Incidence d'un score CIVD de l'ISTH ≥ 5 en fonction de l'évolution.

Score CIVD de l'ISTH	L'évolution				P=0.710 Différence non significative
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
≥ 5	10	14.3%	4	17.4%	
< 5	60	85.7%	19	82.6%	

14.3 % des décédés présentaient un score CIVD de l'ISTH supérieur à 5, tandis que 85.7% avaient un score inférieur à 5. Pour les survivants 17.4 % présentaient un score supérieur à 5 et 82.6 % un score inférieur à 5, les différences ne sont pas significatives (p=0.710).

¹⁶ Le total est différent du nombre total des patients par manque de données nécessaires à l'évaluation de la CAC.

4.3. Relation entre CAC et CIVD

Table 39 Incidence d'un score CIVD de l'ISTH ≥ 5 en fonction de la CAC

CAC	CIVD		P=0.019 RR=6.75
	≥ 5	< 5	
Oui	12	24	IC=[1.37 ;33.25]
Non	2	27	FEEOR=85.19% IC=[27.01 ;96.99]

36 de nos patients ont présenté une CAC, 12 de ces patients ont développé une CIVD selon le score de l'ISTH, et parmi les 29 patients qui n'ont pas développé une CAC uniquement 2 patients ont développé une CIVD ($p=0.019$). la prévalence de 85.19 % des CIVD est dû au développement d'une CAC (FEEOR=85.19%, IC :27.01-96.99), et le développement d'une CAC expose à un risque 6.75 fois plus élevé de développement d'une CAC.

5. La cinétique des paramètres de l'hémostase en fonction de l'évolution terminale

5.1. Cinétique des plaquettes

Table 40 variation des PLT en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation.

Taux de plaquettes	Décédés		Survivants	
	Médiane	IQR	Médiane	IQR
PLT1	190	247	339.31	277
PLT2	177	232	288.5	280
PLT3	148	232		

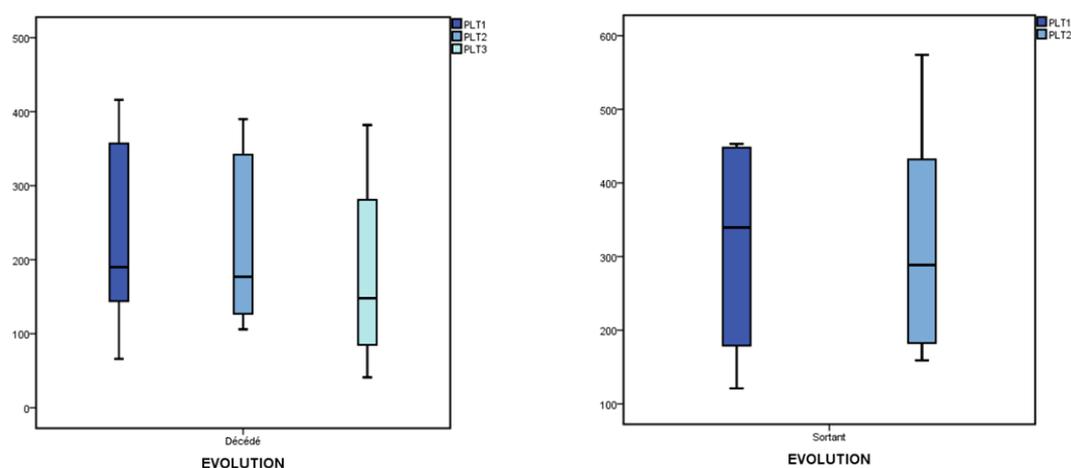


Figure 8 représentation de la cinétique du taux de plaquettes en fonction de l'évolution

Le taux de plaquette chez les non survivants diminue avec le temps : à l'admission, 50% ont un taux de plaquettes inférieur à 190G et 25% ont un taux de plaquettes inférieur à 150G, à la deuxième semaine, 50% des non survivants avaient un taux de plaquettes inférieur à

177G et 25% avaient un taux inférieur à 125G, à la troisième semaine, 50% avaient un taux inférieur à 150G, et 25% avaient un taux de plaquettes inférieur à 100G. Chez les survivants, le taux de plaquettaire diminue également, à l'admission 50% des survivants avaient un taux de plaquettes inférieur à 339G, à la deuxième semaine 50% avaient un taux inférieur à 288.5G.

5.2. Cinétique du TP

Table 41 variation du TP en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation.

Taux de prothrombine	Décédés		Survivants	
	Médiane	IQR	Médiane	IQR
TP1	60.5	33	80	25
TP2	69.5	31	65	45.5
TP3	58	53		

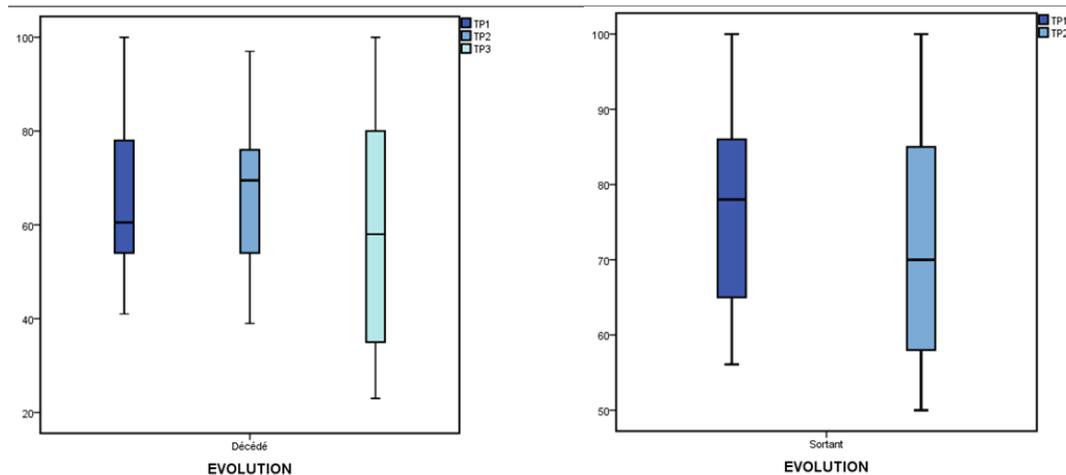


Figure 9 représentation de la cinétique du TP en fonction de l'évolution

Chez les décédés, A l'admission, 50% avaient un TP inférieur à 61%, à la deuxième semaine, 50% avaient un TP inférieur à 70% et à la troisième semaine, 50% avaient un TP

inférieur à 58%. Chez les sortants, le TP diminue, à l'admission 50% avaient un TP inférieur à 80%, à la deuxième semaine 50% avaient un TP inférieur à 65%.

5.3. Cinétique de l'INR

Table 42 variation de l'INR en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation

INR	Décédés		Survivants	
	Médiane	IQR	Médiane	IQR
INR1	1.39	0.51	1.21	0.47
INR2	1.32	0.54	1.22	0.57
INR3	1.39	0.87		

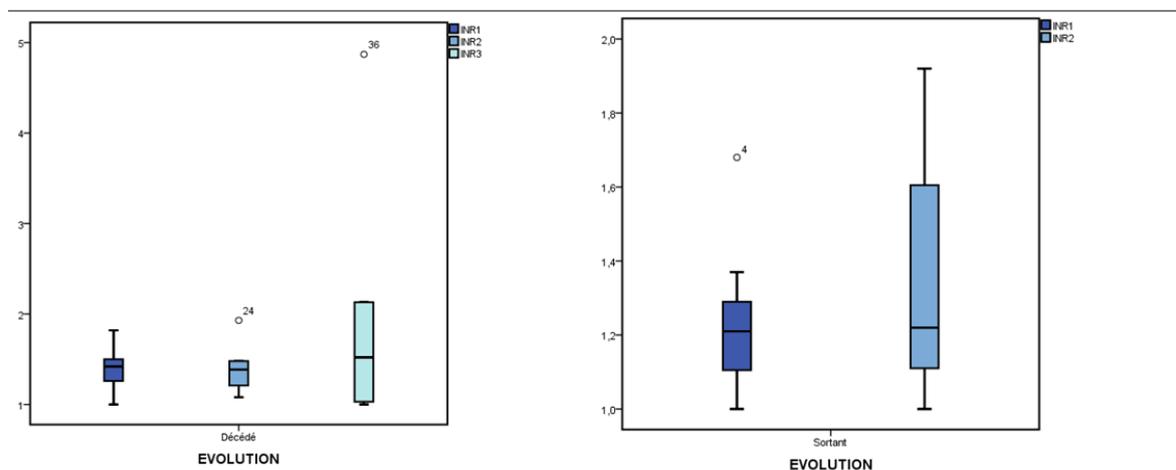


Figure 10 représentation de la cinétique de l'INR en fonction de l'évolution

Chez tous les patients, l'INR reste stable, avec des valeurs supérieures à 1.2 pour les décédés et des valeurs normales pour les survivants.

5.4. Cinétique du TCA

Table 43 variation du TCA en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation

TCA	Décédés		Survivants	
	Médiane	IQR	Médiane	IQR
TCA1	37	84	28	20
TCA2	25	9	32	84
TCA3	31	17		

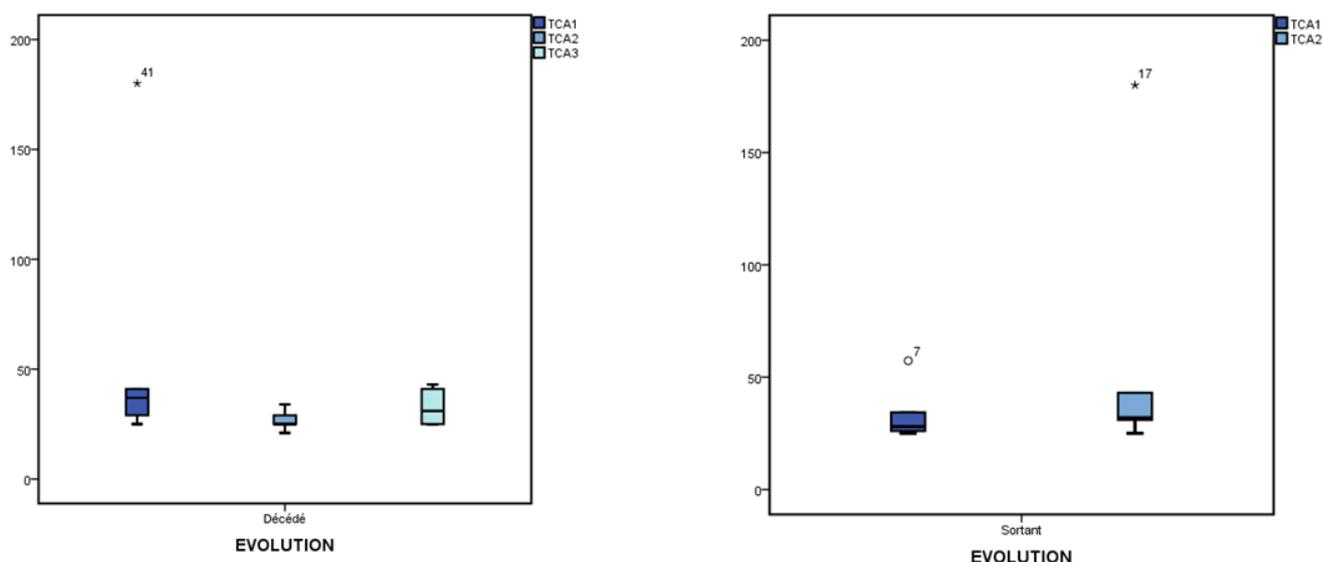


Figure 11 représentation de la cinétique du TCA en fonction de l'évolution terminale.

Chez les décédés, à l'admission 50% des décédés avaient un TCA supérieur à 37sec (rapport TCApatient/TCAtemoin supérieur à 1.2), à la deuxième semaine tous les décédés avaient des valeurs normales du TCA, à la troisième semaine, 25% des patients avaient un TCA supérieur à 40 sec. Chez les survivants, le TCA s'allonge légèrement, à l'admission

50% avaient un TCA supérieur à 28 sec, à la deuxième semaine 50% avaient un TCA supérieur à 32sec.

5.5. Cinétique du fibrinogène

Table 44 variation du FIB en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation

Fibrinogène	Décédés		Survivants	
	Médiane	IQR	Médiane	IQR
FIB1	4.23	2.32	2.14	
FIB2	3.56	1.45	3.39	
FIB3	2.66	1.19		

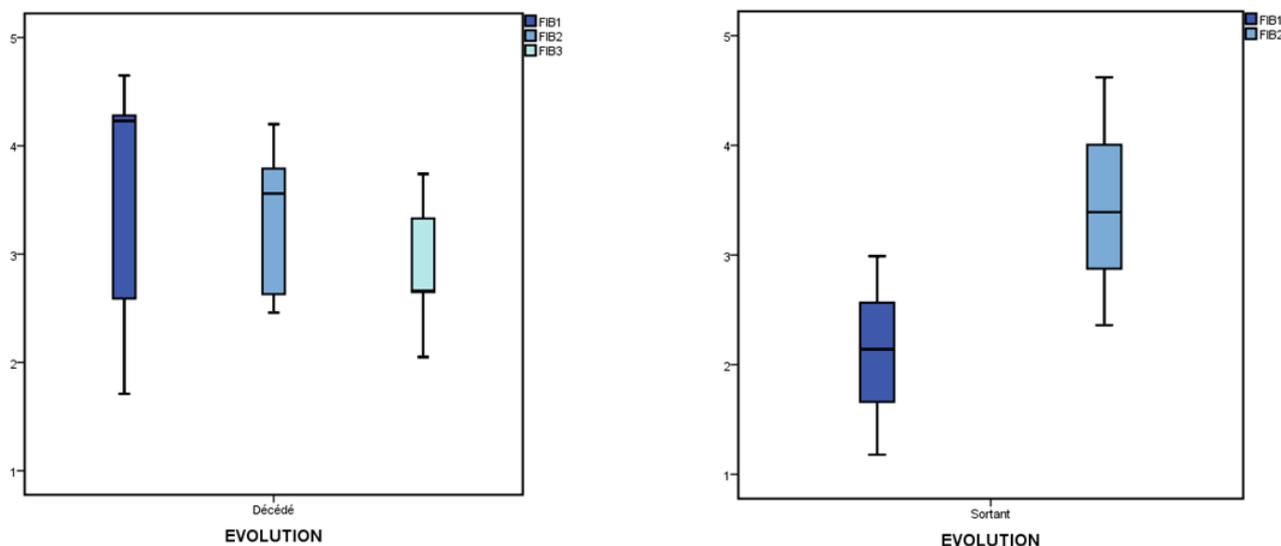


Figure 12 représentation de la cinétique du fibrinogène en fonction de l'évolution

Chez les décédés, le taux du fibrinogène diminue ; à l'admission, 50% avaient un taux supérieur à 4.23g/l, à la deuxième semaine 50% l'avaient supérieur à 3.56 g/l et moins de

25% des décédés l'avaient supérieur à 4g/l, à la troisième semaine, 50% l'avaient supérieur à 2.66g/l. Chez les survivants, le taux du fibrinogène augmente, à l'admission, 50% avaient un taux supérieur à 2.14 g/l, à la deuxième semaine, 50% l'avaient supérieur à 3.39g/l, et 75% l'avaient supérieur à 2.5g/l.

5.6. Cinétique du FVIIIc

Table 45 variation du FVIIIc en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation

FVIIIc	Décédés		Survivants	
	Médiane	IQR	Médiane	IQR
FVIIIc1	74.4	36.9	371.95	
FVIIIc2	127.5	32.73	211.20	
FVIIIc3	133.69	206.85		

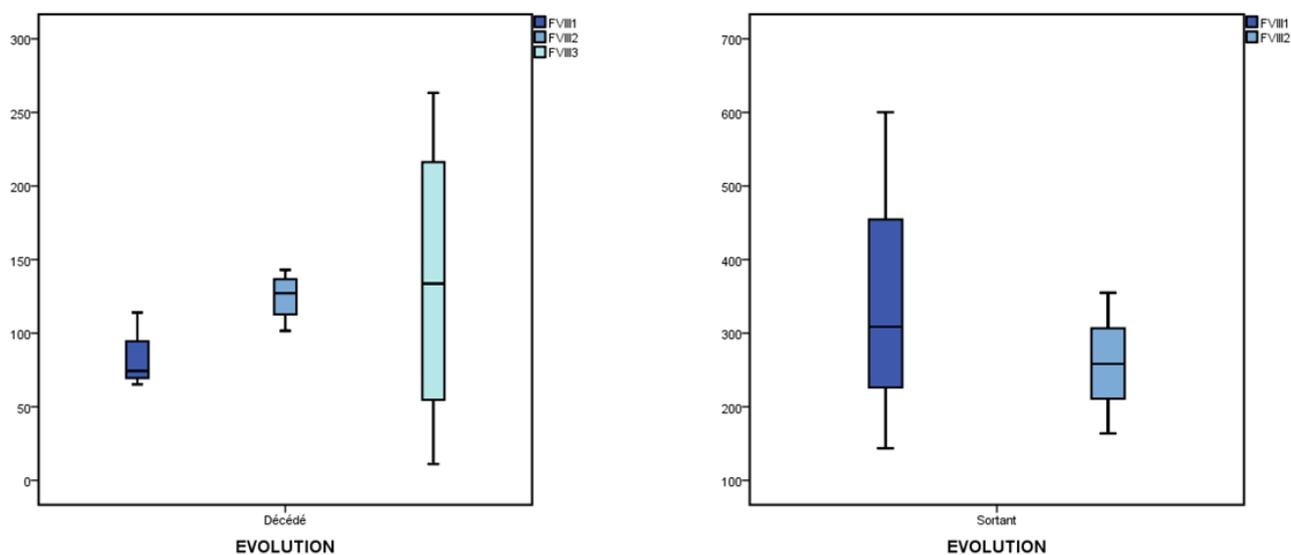


Figure 13 représentation de la cinétique du facteur VIIIc en fonction de l'évolution.

Chez les décédés, le taux du facteur VIIIc augmente le long du séjour ; à l'admission 75% de la population avaient un taux de facteur VIIIc inférieur à 100% et 50% l'avaient inférieur à 74.4%. Ce qui change considérablement à partir de la deuxième semaine, 75% des décédés avaient un taux de facteur VIIIc supérieur à 100%, et à la troisième semaine 50% avaient un taux du facteur VIIIc supérieur à 133.69% et 25% l'avaient supérieur à 200%. Chez les survivants, le taux du facteur VIIIc diminue, à l'admission 50% des patients survivants avaient un taux du facteur VIIIc supérieur à 300%, à la deuxième semaine seulement 25% d'entre eux l'avaient supérieur à 300%.

5.7. Cinétique de l'AT

Table 46 variation de l'AT en fonction de l'évolution au cours de l'hospitalisation

Antithrombine	Décédés		Survivants	
	Médiane	IQR	Médiane	IQR
AT1	88.8	60.5	114	
AT2	79.9	24.53	117	
AT3	89.8	42.23		

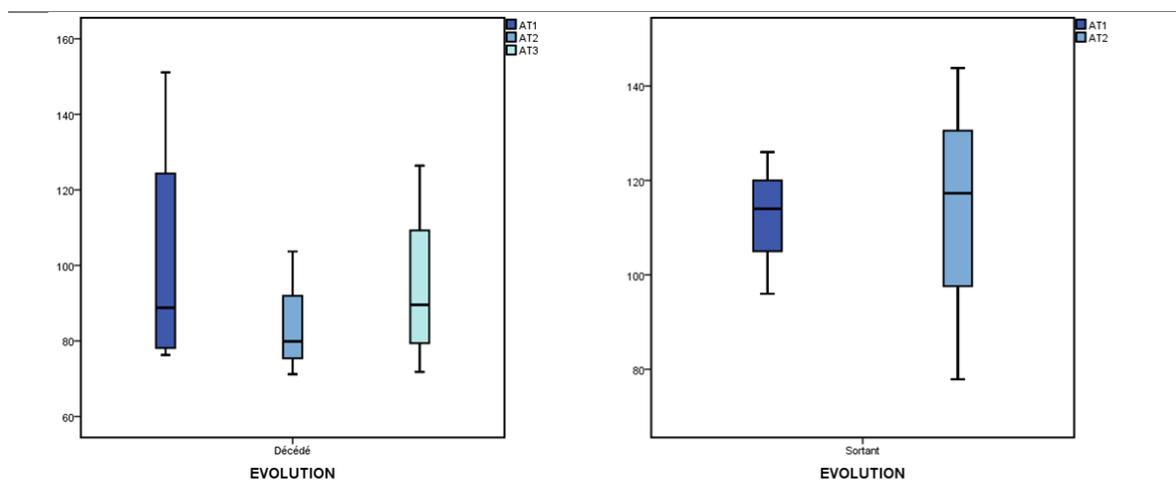


Figure 14 représentation de la cinétique de l'antithrombine en fonction de l'évolution

Chez les décédés, le taux de l'antithrombine diminue et puis il augmente pour retrouver ses valeurs initiales ; à l'admission 50% avaient un taux inférieur à 88.8%, à la deuxième semaine, 50% avaient un taux inférieur à 80%, et à la troisième semaine 50% avaient un taux inférieur à 89.8%. Chez les survivants, le taux de l'antithrombine augmente, à l'admission 50% avaient un taux inférieur à 114%, à la deuxième semaine 50% l'avaient inférieur à 117%.

6. Les corrélations avec les paramètres de l'inflammation

Table 47 corrélation du FIB chez les décédés et les survivants avec l'inflammation.

Fibrinogène	Évolution	GB	PNN	LYM	RNL	CRP	VS
FIB1	Décès	P=0.456	P=0.943	P=0.148	P=0.741	P=0.946	P=0.565
	Survie	P=0.800	P=0.115	P=0.09	P=0.620		
FIB2	Décès	P=0.010	P=0.009	P=0.212	P=0.875		
		R ² =0.736	R ² =0.743				
	Survie	P=0.680	P=0.972	P=0.971	P=0.849		
FIB3	Décès	P=0.712	P=0.640	P=0.906	P=0.714	P=0.511	
	Survie						

Chez les décédés, Le taux du fibrinogène à partir de la deuxième semaine de l'admission en réanimation devient en corrélation positive forte avec le taux de leucocytes (p=0.01, R²=0.736) et le taux des polynucléaire neutrophiles (p=0.009, R²=0.73).

Table 48 corrélations du FVIIIc chez les décédés et les survivants avec l'inflammation.

FVIIIc	Évolution	GB	PNN	LYM	RNL	CRP	VS
FVIIIc1	Décès	P=0.387	P=0.785	P=0.318	P=0.585	P=0.745	P=0.527
	Survie	P=0.599	P=0.395	P=0.723	P=0.151		
FVIIIc2	Décès	P=0.008 R ² =0.777	P=0.006 R ² =0.791	P=0.689	P=0.169		
	Survie	P=0.699	P=0.966	P=0.976	P=0.843		
FVIIIc3	Décès	P=0.346	P=0.081	P=0.438	P=0.600	P=0.798	
	Survie						

Chez les décédés, à partir de la deuxième semaine, le facteur VIIIc est en corrélation positive forte avec le taux de leucocytes ($p=0.008$, $R^2=0.777$) et le taux des polynucléaires neutrophiles ($p=0.006$, $R^2=0.791$).

Table 49 corrélations de l'AT chez les décédés et les survivants avec l'inflammation.

AT	Évolution	GB	PNN	LYM	RNL	CRP	VS
AT1	Décès	P=0.278	P=0.976	P=0.213	P=0.565	P=0.454	P=0.915
	Survie	P=0.029 R ² =-0.720	P=0.765	P=0.315	P=0.341		
AT2	Décès	P=0.790	P=0.804	P=0.798	P=0.449		
	Survie	P=0.429	P=0.622	P=0.679	P=0.802		
AT3	Décès	P=0.770	P=0.843	P=0.501	P=0.388	P=0.886	
	Survie						

Chez les sortants, le taux de l'antithrombine à l'admission est en corrélation négative forte avec le taux de leucocytes ($p=0.029$, $R^2=-0.720$).

7. Etude de mortalité dans les 28 jours

7.1. Fibrinogène et mortalité dans les 28 jours

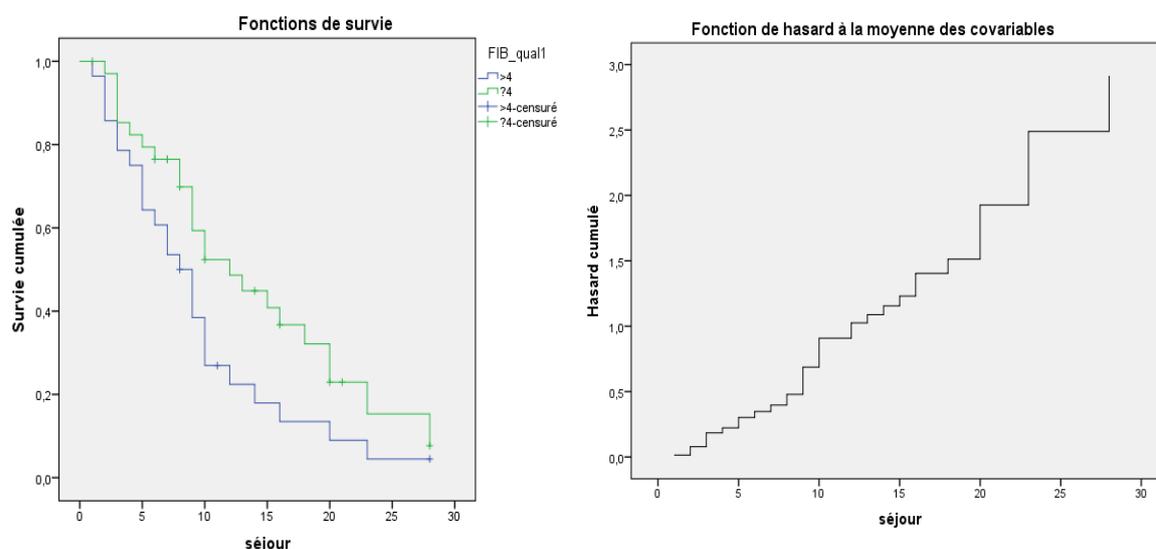


Figure 15 courbe de survie et régression de Cox en fonction du taux de fibrinogène pour prédire la mortalité dans les 28 jours chez les patients atteints de la COVID-19 en réanimation.

Table 50 taux de fibrinogène en fonction de l'évolution dans les 28 jours.

Fibrinogène à l'admission	L'évolution				P (mantel-cox) =0.048
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	HR=1.304
>4	25	47.2%	3	20%	P=0.01
≤4	28	52.8%	12	80%	IC= [1.066,1.596]

Un taux élevé de fibrinogène favorise la mauvaise évolution des patients atteints de la COVID-19 hospitalisés en réanimation ($p=0.048$). Le risque instantané d’une mauvaise évolution est de 1.3 fois plus élevé ($p=0.01$) chez les patients ayant un taux de fibrinogène supérieur à 3.85g/l, par rapport à ceux dont le taux de fibrinogène est inférieur à 3.85g/l.

7.2. FVIIIc et mortalité dans les 28 jours

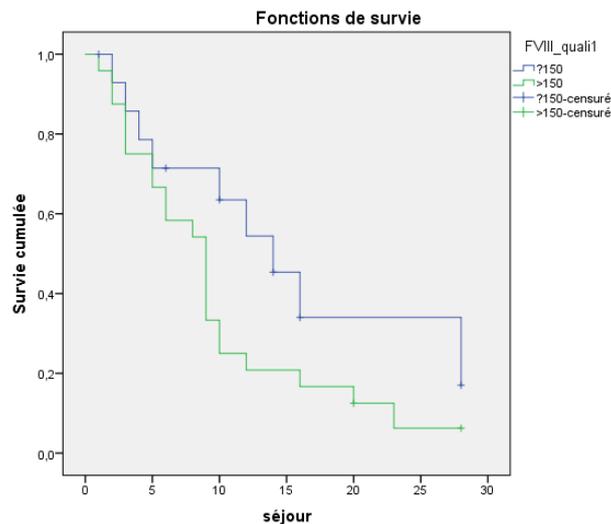


Figure 16 courbe de survie en fonction du taux du facteur VIII pour prédire la mortalité à 28 jours chez les patients atteints de la COVID-19 en réanimation

Table 51 le FVIIIc en fonction de l’évolution dans les premiers 28 jours.

FVIIIc à l’admission	L’évolution à 28 jours				P=0.092
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	
>150	23	67.6%	2	25%	
≤150	11	32.4%	6	75%	

Le taux élevé de facteur VIII (>150) n’est pas corrélé significativement avec la mortalité à 28 jours ($p=0.092$).

7.3. CAC et mortalité dans les 28 jours

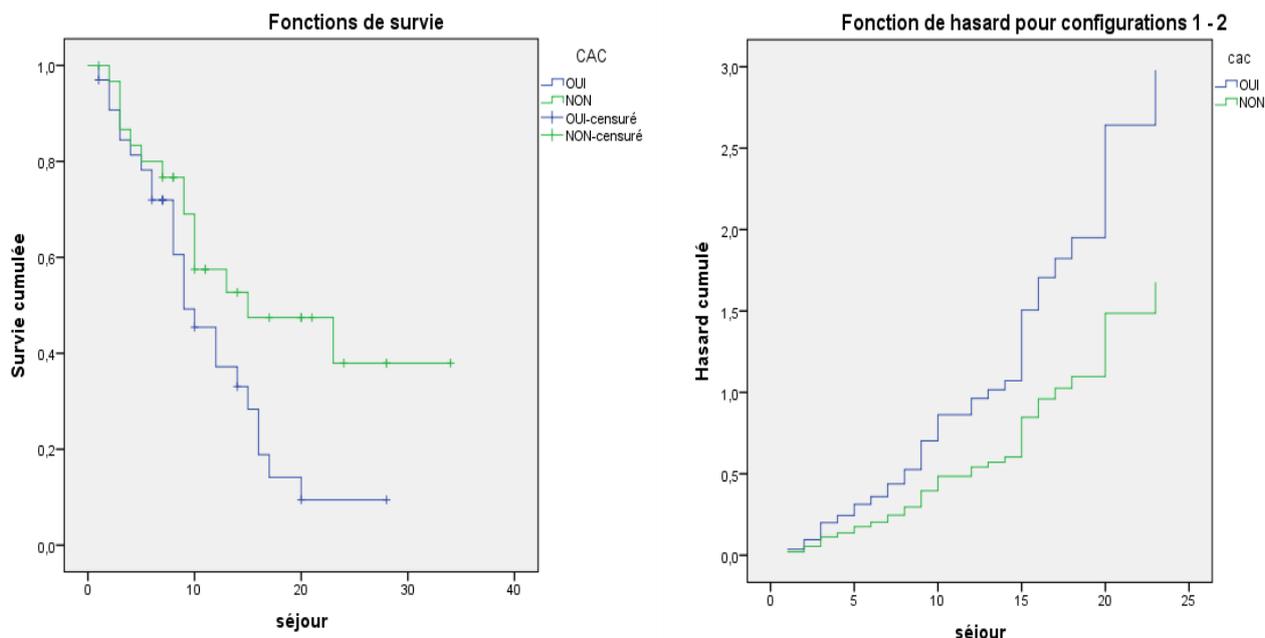


Figure 17 courbes de survie et régression de Cox en fonction de la CAC pour prédire la mortalité dans les 28 jours chez les patients atteints de la COVID-19 en réanimation.

Table 52 la CAC en fonction de l'évolution dans les premiers 28 jours

CAC	L'évolution dans les 28 jours				P (mantel-cox) =0.032
	Décès		Survie		
	N	%	N	%	P=0.045
Oui	29	56.9%	8	44.4%	IC :1.013-3.120
Non	22	43.1%	10	55.6%	

Les patients atteints de CAC sont plus susceptibles de subir une mauvaise évolution lors des premiers 28 jours d'hospitalisation (p=0.032) pour un risque instantané de 1.77 (p=0.045) par rapport au patient non atteints de CAC.

8. Etude multivariée des facteurs influençant la mortalité de la Covid-19 :

Table 53 les facteurs de risque de mortalité de la COVID-19

Facteurs de risque de mortalité de la COVID-19		P	OR	IC à 95%
L'âge	>60	0.92	1.130	[0.104 ; 12.279]
	≤60			
La CAC	Oui	0.045	29.542	[1.070 ; 815.499]
	Non			
FIB	>4			
	≤4			
FVIIIc	>150	0.144	6.821	[0.518 ; 89.9]
	≤150			

La CAC est un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients atteints de la COVID-19.

Discussion

Nous avons réalisé une cohorte prospective durant une période de quatre mois, sur des patients atteints de formes graves de la COVID-19 et admis dans le service de réanimation du centre hospitalo-universitaire Franz Fanon de Blida, dans le but d'étudier les perturbations des paramètres de l'hémostase primaire et de la coagulation, ainsi que de définir la coagulopathie associée à la COVID-19.

Cent-un (101) patients ont été inclus dans l'étude, 75% des patients n'ont pas survécu, 25% ont connu une bonne évolution (le transfert vers un service d'isolement ou la sortie à domicile). Une moyenne d'âge de 65 ans (± 15 ans, min=28 ans, max=88 ans) est enregistrée dans la population globale. L'âge moyen des non survivants était 66 ans (± 15 ans) et celui des survivants était 58ans (± 13 ans). La différence entre ces deux moyennes d'âge est statistiquement significative ($p=0.022$), ce qui est cohérent avec la littérature, *Ahlström et al*, qui ont étudié les facteurs de risque de l'admission et de la mortalité dans le service de réanimation, ont rapporté que l'âge moyen des non survivants était 67 ans, alors que l'âge moyen des patients qui ont connu une bonne évolution était 58 ans. La différence entre les deux moyennes est significative ($p<0.001$), ils ont conclu que l'âge est un facteur de risque de mortalité par la COVID-19 [160], ceci peut être expliqué par la diminution de la réactivité du système immunitaire et les anomalies induites par le vieillissement dans les voies métaboliques, notamment la réduction considérable de l'expression de l'ACE2 dans les poumons (l'ACE2 a un rôle protecteur contre l'insuffisance pulmonaire) [161] – [163].

Le sexe ratio dans notre population est de 1.97 avec 66% Hommes et 34% Femmes, *Richardson et al* ont rapporté que 70% des personnes traitées dans l'unité de réanimation étaient des hommes. Dans notre étude, 75% des hommes et 79% des femmes n'ont pas survécu, la différence entre les deux taux n'est pas statistiquement significative ($p=0.64$) [164]. *Kragholm et al* ont rapporté plus de décès chez les hommes hospitalisés (22%) que chez les femmes (12%) (RR= 1,64, [IC] à 95 % = [1,44 ;1,84]) [165]. Nous avons aussi étudié les différences entre les taux de mortalité de chaque sexe en fonction de l'âge afin d'éviter

l'influence de l'âge sur la mortalité, mais nous n'avons pas eu de différences significatives pour chaque intervalle de 10ans ($p[30 ;40[=0.75$; $p[40 ;50[=0.40$; $p[50 ;60[=0.91$; $p[60 ;70[=0.67$; $p[80 ;90[=0.09$ et les valeurs p pour les intervalles $[20 ;30[$ et $[70 ;80[$ sont indéterminées). Ces résultats ne sont pas cohérents avec la littérature, *Richardson et al* ont trouvé des taux de mortalité plus élevés chez les hommes que chez les femmes pour chaque intervalle d'âge de 10 ans, ceci à partir de 20 ans [164]. Cette incohérence peut être due au nombre non représentatif de femmes incluses (34%) ou à d'autres causes de mortalité qui n'ont pas été couvertes dans notre étude.

Afin d'étudier les perturbations de l'hémostase primaire, nous avons évalué le taux des plaquettes à l'admission. 28% des patients avaient un taux de plaquettes inférieur à 150G/l et 12% avaient un taux inférieur à 100G/l. Nos résultats s'alignent avec les conclusions de recherches antérieures qui suggèrent que dans le cas de la COVID-19, la numération plaquettaire est souvent normale ou légèrement réduite, *Maquet et al* ont constaté que 36% des patients en réanimation avaient un taux de plaquettes inférieur à 150G/l [166]. *Huang et al* ont rapporté un taux de plaquette inférieur à 100G/l chez 8% des patients en réanimation [97].

A l'admission, 26 % des décédés et 33 % des survivants avaient un taux de plaquettes inférieur à 150G/l ($p=0.515$), tandis que 11 % des décédés et 14 % des survivants avaient un taux de plaquettes inférieur à 100G/l ($p=0.708$). Ces résultats ne sont pas cohérents avec la littérature où l'incidence de thrombopénie est significativement plus élevée chez les décédés : *Guan et al* ont rapporté un taux de plaquettes à l'admission inférieur à 150G/l chez 46.6% des patients ayant subi une mauvaise évolution, et 35.5% des patients ayant subi une bonne évolution [99]. *Zhou et al*, ont rapporté un taux de plaquettes inférieur à 100G chez 20% des décédés et 1% des survivants ($p<0.001$) [61]. Cette incohérence est probablement due au fait que le nombre des survivants de notre population est très réduit (23%) et ne permet pas une représentation convenable de cette catégorie.

Nous avons constaté que Le taux de plaquettes diminue au cours de l'hospitalisation chez les survivants et les décédés. *Welder et al* ont conclu que le taux de plaquettes est négativement corrélé avec le séjour à l'hôpital [167]. Ce qui peut être expliqué par l'administration des héparines ou par les co-infections bactériennes [61], [102], [103].

Nous avons étudié les variations du TP, du TCA, de l'INR, du fibrinogène, de l'antithrombine et du FVIIIc Pour comprendre les perturbations de la CAC.

À l'admission, 55,2 % des décédés et 33,3 % des survivants avaient un TP inférieur à 70% (p=0.08). La valeur moyenne du TP à l'admission pour les non survivants était 66% et pour les survivants 72,5% (p=0.193). *Deng et al* ont trouvé une moyenne de TP normale chez les décédés 73% mais significativement (p<0.01) inférieure à la moyenne chez les survivants 87% [168]. Ces valeurs normales ou légèrement faibles du TP peuvent être expliquées par le fait que les taux des facteurs de la voie exogène de la coagulation restent dans les limites normales, à l'exception du fibrinogène dont les valeurs augmentent [169]. Les taux des facteurs V, VII et X ne diminueraient que dans la phase terminale de la maladie [113].

72,7 % des patients avaient un INR >1,2 à l'admission. La valeur moyenne de l'INR pour les décédés est de 1,52 et pour les survivants 1,44 (p=0.717). *Deng et al* ont trouvé des moyennes de l'INR de 1.22 et 1.09 chez les décédés et les survivants respectivement (p<0.01) [168]. L'INR reste stable au cours de l'hospitalisation chez tous les patients, *Ranucci et al* ont enregistré une augmentation non significative de l'INR parmi 16 patients hospitalisés en réanimation suivis pendant 7 jours [98].

Le TCA était allongé chez 26,5 % des patients. La valeur moyenne du TCA est de 37" chez les décédés et de 33" chez les survivants, la différence n'est pas statistiquement significative (p=0,227). *Liu et al* ont trouvé des valeurs plus allongées parmi leurs patients, 42" chez les décédés et 40" chez les survivants, mais la différence n'était pas significative non plus (p=0,256) [170].

Nous avons trouvé que Le TCA chez les décédés diminue entre la première et la deuxième semaine d'hospitalisation, puis il s'allonge lors de la troisième semaine. Chez les survivants le TCA s'allonge au cours de l'hospitalisation. *Ranucci et al* ont enregistré un allongement significatif (P= 0,012) du TCA chez tous les patients de leur population (36.4 sec à l'admission, 44.1sec au 7^{ème} jour) [98].

Dans notre étude nous avons noté que les troubles hémostatiques associés au COVID-19 s'accompagnent d'une élévation fréquente du taux du fibrinogène >4g/l à l'admission avec une prévalence de 41.26 % dans la population totale. Chez les patients qui ont évolué vers

le décès une prévalence de 48.97 % était enregistrée contre seulement 14.28% chez les survivants ($p=0.02$), avec un risque relatif égal à 5.57 (IC à 95% = [1.137 ; 27.3]) et une fraction étiologique du risque de 82.05 % (IC à 95% = [12.06 ; 96.34]). La moyenne du taux de fibrinogène enregistrée chez les non survivants était de 3.95 g/l (± 1.55), une moyenne plus basse de 3 g/l (± 1.14) est enregistrée chez les survivants ($p=0.016$). Tang *et al* ont noté une élévation du taux de fibrinogène $m=5.16$ g/l chez les décédés contre $m=4.51$ g/l chez les survivants ($p=0.149$) [63].

Nous avons noté une baisse du taux de fibrinogène après une semaine de l'admission, cette baisse est significative chez les non survivants ($p=0.024$). À l'admission, 50 % des non survivants avaient un taux supérieur à 4.23 g/l, dans la deuxième semaine moins de 25 % des non survivants avaient un taux supérieur à 4 g/l.

Le taux du fibrinogène à l'admission semble prédire la mortalité dans les 28 jours : 47.2% des non survivants ont présenté un taux supérieur à 4 g/l et seulement 20 % des survivants ont présenté ce taux ($p=0.048$), le risque instantané de mauvaise évolution dans les 28 jours de l'hospitalisation est 1.3 fois plus élevé chez les patients ayant un taux de fibrinogène supérieur à 3.85 g/l (HR=1.3, IC à 95 % = [1.06 ; 1.59]). Chez les décédés, à la deuxième semaine du séjour en réanimation le taux du fibrinogène devient en corrélation positive forte avec le taux de leucocytes ($p=0.01$, $R^2=0.736$) et le taux des PNN ($p=0.009$, $R^2=0.73$).

Nous avons aussi constaté une élévation importante du taux de FVIIIc à l'admission, 60.67% de notre cohorte ont présenté un taux supérieur à 150 %, la prévalence de cet évènement est nettement plus élevée chez les non survivants (67.6%) que chez les patients survivants (25%) ($p=0.04$), avec un risque relatif estimé à 6.27 (IC à 95% = [1.086 ; 36.25]) et une fraction étiologique de risque chez les exposés de 84.06 % (IC à 95% = [7.8884 ; 97.24]). Selon K. Benjaber *et al* qui ont travaillé sur une population non atteinte par la COVID-19, un taux de facteur VIIIc supérieur à 150 % expose à des évènements thrombotiques comme TVP avec un risque de 23% [171]. Le FVIIIc semble avoir une tendance à s'élever chez les décédés au cours de l'hospitalisation. En revanche il diminue chez les survivants.

Chez les décédés, à partir de la deuxième semaine, le FVIIIc est en corrélation positive forte avec le taux de leucocytes ($p=0.008$, $R^2=0.777$) et avec le taux des polynucléaire neutrophiles ($p=0.006$, $R^2=0.791$).

Les perturbations des taux de fibrinogène et du facteur VIIIc sont la conséquence de l'hyperinflammation et de l'orage cytokinique générant un état procoagulant propice aux développements d'évènements thrombotiques, ceci explique les corrélations positives fortes avec les leucocytes et les PNN.

L'antithrombine a fait le sujet de nombreuses études pour évaluer son intérêt diagnostique et pronostique, dans notre étude on a remarqué une baisse du taux de l'antithrombine dans la population totale. Cette baisse est plus fréquente chez les non survivants : 41.1% des non survivants ont un taux d'antithrombine inférieure à 80 %, contre 33.3 % des survivants ($p=0.70$). La baisse de l'antithrombine est mise en évidence par *Martin Rojas et al* où la moyenne chez les non survivants (86%) est nettement inférieure que la moyenne enregistrée chez les survivants (107%), quoique cette moyenne se trouve toujours dans le taux normal ($p=0.008$) [169]. Chez les survivants, le taux de l'antithrombine à l'admission est en corrélation négative forte avec le taux de leucocytes ($p=0.029$, $R^2= - 0.720$).

La diminution de toutes les sérines protéases (antithrombine, protéine C et C1-inhibiteur) dans le cadre de l'immun thrombose est une piste physiopathologique envisagée pour expliquer la CAC. La non-significativité de nos résultats par rapport aux résultats de *Martin Rojas et al* est dû à la grande différence des proportions des survivants et non survivants entre nos populations (74.25% de décédés dans notre population contre seulement 9.57% dans la population de *Martin Rojas et al*).

Pour le diagnostic de la CAC nous avons utilisé la méthode de diagnostic proposée par *Iba et al* [116]. 52.2% des patients de notre population avaient au moins deux des critères du diagnostic, et donc ont fait une CAC. 59.61% des décédés et 29.41% des survivants l'ont fait aussi ; la différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p=0.035$) avec un risque relatif de mortalité de 3.54 fois plus élevé chez les patients faisant une CAC (IC à 95%= [1.087 ;11.54]) et 71.77% des décès chez les patients admis en réanimation sont attribués au développement d'une CAC (FeOR=71.77% IC à 95%= [8.038 ; 91.34]). La comparaison de nos résultats avec les résultats de la littérature n'est pas envisageable étant

donné que nous sommes les premiers à utiliser les critères diagnostiques proposés par *Iba et al* [116].

Nous avons réalisé le modèle de Kaplan-Meier suivi par une régression de Cox afin d'étudier la mortalité dans les 28 jours en fonction du développement de la CAC, les résultats étaient en faveur d'une relation entre la CAC et la mortalité ($p=0.032$) avec un risque instantané (Hazard ratio) de mortalité de 1.77 (IC à 95% = [1.013 ; 3.120]) chez les patients ayant développant une CAC.

L'étude multivariée prenant en compte l'âge, la CAC, le taux de fibrinogène à l'admission et le taux du FVIIIc à l'admission, nous a permis de définir la CAC comme un facteur de risque indépendant de la mortalité ($p=0.045$ OR=29.542 IC à 95% = [1.070 ; 815.499]).

Nous avons aussi évalué la CIVD patente dans notre population en utilisant le score de l'ISTH, 15.1% des patients ont eu un score ≥ 5 , les incidences d'un tel score chez les décédés et les survivants étaient 14.3% et 17.4%, respectivement ($p=0.710$). Nos résultats se concordent avec la littérature, *Helms et al.*[96] Ont enregistré une incidence de CIVD patente de 0% chez toute la population (150 patients admis dans la réanimation) et *Anwar et al* [172], ont signalé que 5.2% des 154 décédés inclus dans leur étude ont eu un score ≥ 5 , et ont affirmé que l'utilisation du score de l'ISTH ne prédit pas la mortalité.

21.7% de tous les patients et 19.2% des décédés ont développé une CAC et une CIVD patente. Cependant, 34.7% de tous les patients et 36.5% des décédés ont développé une CAC sans CIVD patente. Les différences entre ces niveaux d'incidence sont bien grandes, suggérant que la CAC et la CIVD sont deux maladies différentes. La CIVD est un syndrome acquis qui peut être latent ou patent. La CIVD patente résulte d'un dérèglement important du système de coagulation, entraînant une formation de thromboses disséminées et une coagulopathie de consommation. Le score de L'ISTH pour le diagnostic de la CIVD patente est basé sur ses caractéristiques suivantes : une diminution du nombre de plaquettes, une élévation des biomarqueurs lié à la fibrine (e.g. D-dimère), un taux de prothrombine bas et une diminution du taux de fibrinogène. Seul le taux de D-dimères est généralement élevé dans la COVID-19, la numération plaquettaire et le taux de prothrombine sont maintenus dans la plage normale et le taux de fibrinogène est souvent élevé ce qui élimine une coagulopathie de consommation [63]. *Anwar et al* ont rapporté que parmi les 8 décédés

faisant une CIVD patente, aucun n'a marqué le point attribué au fibrinogène et dans notre population un seul patient avait un taux de fibrinogène $<1\text{g/l}$ [172].

Bien qu'elles soient différentes, 88% des patients qui ont un score ≥ 5 ont développé une CAC, et seulement 47% des patients dont le score est < 5 l'ont développé. La différence est statistiquement significative ($P=0.019$) avec un risque relatif de 6.75 (IC à 95% = [1.37 ; 33.25]), 85.19% des CIVD patentes sont attribuées à la CAC (IC à 95% = [27.01 ; 96.99]), la CIVD peut être un événement préterminal de la CAC.

Les limites de l'étude

Les résultats présentés au cours de cette étude apportent une meilleure compréhension du profil biologique des patients atteints par la CAC. Cependant, les limites de cette étude sont de deux natures : il s'agit de la sélection de la population et de limites techniques.

On peut alors énumérer les points suivants :

- La population de l'étude n'était pas homogène (sexe, âge).
- Le manque de données cliniques (dossiers médicaux vides ou inexistantes).
- Manque de données biologiques par insuffisance de réactifs ou de prélèvements.

Conclusion

La coagulopathie associée à la COVID-19 est responsable de l'aggravation de la maladie et des risques de mortalité élevés, les résultats biologiques et cliniques suggèrent que cette coagulopathie est distincte de la coagulopathie intravasculaire disséminée. Nous avons prouvé que le fibrinogène est un élément clé permettant de distinguer la CAC de la CIVD puisque son taux est significativement augmenté au cours de la CAC et qu'il est corrélé fortement avec la mortalité.

Un diagnostic adapté permettra un choix précoce de la stratégie thérapeutique et offrira une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques. Pour cela des essais évaluant d'autres alternatives de diagnostic comme les tests viscoélastiques (TVE) ROTEM rapportent que ces tests permettent une détection anticipée des troubles de la dynamique sanguine. Le GIHP (groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose) atteste que les TVE doivent être intégrés dans les algorithmes de diagnostic et de prise en charge [155], *Collett et al* ont évalué l'intérêt apporté par les TVE dans la COVID-19 où ils ont enregistré une prévalence élevée d'un état procoagulant chez les patients admis en réanimation qui n'est pas apprécié par les tests de routine conventionnellement utilisés [173].

Quoique les recherches internationales se multiplient pour décrire les effets spécifiques du SARS-CoV-2 sur le système hémostatique, les connaissances restent très limitées et le problème de prise en charge reste posé devant les différentes directives de traitement par les héparines. La détermination des doses prophylactiques et thérapeutiques à utiliser requiert des essais cliniques bien menés pour évaluer les intérêts thérapeutiques et effets secondaires. Des études réalisées sur le terrain algérien apporteront une meilleure précision pour la prise

en charge de la CAC puisqu'elles tiendront compte des particularités de la population algérienne.

Références

- [1] « COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS ». <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19> (consulté le sept. 22, 2021).
- [2] « Coronavirus : un premier cas enregistré en Algérie ». <https://www.aa.com.tr/fr/afrique/coronavirus-un-premier-cas-enregistre-en-algerie-/1745060> (consulté le sept. 22, 2021).
- [3] « Algérie Presse Service », *Algérie Presse Service*. <http://www.aps.dz/> (consulté le sept. 22, 2021).
- [4] S. Memar Montazerin *et al.*, « COVID-19-associated coagulopathy: a concise review on pathogenesis and clinical implications », *Infez. Med.*, vol. 29, n° 1, p. 1-9, mars 2021.
- [5] G. B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi, et E. Gherbesi, « Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? », *Eur. Heart J.*, p. ehaa254, mars 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
- [6] « Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 | Circulation ». <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430> (consulté le sept. 22, 2021).
- [7] E. Masson, « Physiologie de l'hémostase », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1033401/physiologie-de-l-hemostase> (consulté le sept. 21, 2021).
- [8] T. de Revel et K. Doghmi, « Physiologie de l'hémostase », *EMC - Dent.*, vol. 1, n° 1, p. 71-81, févr. 2004, doi: 10.1016/j.emcden.2003.05.001.
- [9] « Hémostase : définition, schéma, les trois étapes de l'hémostase - Actusoins actualité infirmière ». <https://www.actusoins.com/313263/hemostase-une-incroyable-mosaïque-de-reactions-ordonnees.html> (consulté le sept. 23, 2021).
- [10] A. Habib, G. Petrucci, et B. Rocca, « Pathophysiology of Thrombosis in Peripheral Artery Disease », *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 18, n° 3, p. 204-214, 2020, doi: 10.2174/15701611117666190206234046.

- [11] « Coronavirus ». <https://www.who.int/fr/health-topics/health-systems-governance> (consulté le sept. 17, 2021).
- [12] « Pooladanda: The current understanding and potential... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20current%20understanding%20and%20potential%20therapeutic%20options%20to%20combat%20COVID-19&journal=Life%20Sci%201&doi=10.1016%2Fj.lfs.2020.117765&volume=254&publication_year=2020&author=Pooladanda%2CV&author=Thatikonda%2CS&author=Godugu%2CC (consulté le sept. 17, 2021).
- [13] C. J. Burrell, C. R. Howard, et F. A. Murphy, *Fenner and White's medical virology*. Academic Press, 2016.
- [14] « Pal: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20Coronavirus-2%20%28SARS-CoV-2%29%3A%20An%20update&journal=Cureus&doi=10.7759%2Fcureus.7423&volume=12&publication_year=2020&author=Pal%2CM&author=Berhanu%2CG&author=Desalegn%2CC&author=Kandi%2CV (consulté le sept. 17, 2021).
- [15] J. F.-W. Chan *et al.*, « Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, n° 1, p. 221-236, janv. 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- [16] « Xia: Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Fusion%20mechanism%20of%202019-nCoV%20and%20fusion%20inhibitors%20targeting%20HR1%20domain%20in%20spike%20protein&journal=Cell%20Mol%20Immunol&doi=10.1038%2Fs41423-020-0374-2&volume=17&pages=765-767&publication_year=2020&author=Xia%2CS&author=Zhu%2CY&author=Liu%2CM (consulté le sept. 17, 2021).
- [17] X. Yang *et al.*, « Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 5, p. 475-481, 2020.
- [18] N. Labò, H. Ohnuki, et G. Tosato, « Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection », *Cells*, vol. 9, n° 7, p. E1583, juin 2020, doi: 10.3390/cells9071583.
- [19] M. M. Angelini, M. Akhlaghpour, B. W. Neuman, et M. J. Buchmeier, « Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles », *MBio*, vol. 4, n° 4, p. e00524-13, 2013.
- [20] Y. M. Báez-Santos, S. E. S. John, et A. D. Mesecar, « The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds », *Antiviral Res.*, vol. 115, p. 21-38, 2015.
- [21] X. Chen, X. Yang, Y. Zheng, Y. Yang, Y. Xing, et Z. Chen, « SARS coronavirus papain-like protease inhibits the type I interferon signaling pathway through interaction with the STING-TRAF3-TBK1 complex », *Protein Cell*, vol. 5, n° 5, p. 369-381, 2014.
- [22] T. S. Fung et D. X. Liu, « Post-translational modifications of coronavirus proteins: roles and function », *Future Virol.*, vol. 13, n° 6, p. 405-430, 2018.

- [23] V. D. Menachery *et al.*, « Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 2'-O-methyltransferase activity », *J. Virol.*, vol. 88, n° 8, p. 4251-4264, 2014.
- [24] X. Xia, « Extreme genomic CpG deficiency in SARS-CoV-2 and evasion of host antiviral defense », *Mol. Biol. Evol.*, vol. 37, n° 9, p. 2699-2705, 2020.
- [25] S. Amor, L. F. Blanco, et D. Baker, « Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 202, n° 2, p. 193-209, nov. 2020, doi: 10.1111/cei.13523.
- [26] J. Bai et F. Liu, « The cGAS-cGAMP-STING pathway: a molecular link between immunity and metabolism », *Diabetes*, vol. 68, n° 6, p. 1099-1108, 2019.
- [27] Z. Ma et B. Damania, « The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses », *Cell Host Microbe*, vol. 19, n° 2, p. 150-158, 2016.
- [28] Y. J. Suzuki et S. G. Gychka, « SARS-CoV-2 spike protein elicits cell signaling in human host cells: Implications for possible consequences of COVID-19 vaccines », *Vaccines*, vol. 9, n° 1, p. 36, 2021.
- [29] S. F. Dosch, S. D. Mahajan, et A. R. Collins, « SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF- κ B pathway in human monocyte macrophages in vitro », *Virus Res.*, vol. 142, n° 1-2, p. 19-27, 2009.
- [30] Y. Liu *et al.*, « Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, n° 6, p. 507-518, 2014.
- [31] J. Xie *et al.*, « Dampened STING-dependent interferon activation in bats », *Cell Host Microbe*, vol. 23, n° 3, p. 297-301, 2018.
- [32] C. Magro *et al.*, « Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases », *Transl. Res.*, vol. 220, p. 1-13, juin 2020, doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
- [33] W. K. E. Ip *et al.*, « Mannose-Binding Lectin in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection », *J. Infect. Dis.*, vol. 191, n° 10, p. 1697-1704, mai 2005, doi: 10.1086/429631.
- [34] V. Ramlall *et al.*, « Identification of Immune complement function as a determinant of adverse SARS-CoV-2 infection outcome », *medRxiv*, p. 2020.05.05.20092452, juin 2020, doi: 10.1101/2020.05.05.20092452.
- [35] J. Li *et al.*, « Virus-Host Interactome and Proteomic Survey Reveal Potential Virulence Factors Influencing SARS-CoV-2 Pathogenesis », *Med*, vol. 2, n° 1, p. 99-112.e7, janv. 2021, doi: 10.1016/j.medj.2020.07.002.
- [36] « Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus–infected, monocyte-derived human dendritic cells | Blood | American Society of Hematology ». <https://ashpublications.org/blood/article/106/7/2366/21660/Chemokine-up-regulation-in-SARS-coronavirus> (consulté le sept. 22, 2021).
- [37] F. Coperchini, L. Chiovato, L. Croce, F. Magri, et M. Rotondi, « The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system », *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 53, p. 25-32, 2020.
- [38] D. Blanco-Melo *et al.*, « Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19 », *Cell*, vol. 181, n° 5, p. 1036-1045, 2020.
- [39] S. Xia *et al.*, « Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors

- a high capacity to mediate membrane fusion », *Cell Res.*, vol. 30, n° 4, p. 343-355, 2020.
- [40] W. H. Organization, « Public health surveillance for COVID-19: interim guidance, 7 August 2020 », World Health Organization, 2020.
- [41] B. G. Pijls *et al.*, « Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies », *BMJ Open*, vol. 11, n° 1, p. e044640, 2021.
- [42] H. Damayanthi et K. I. P. Prabani, « Nutritional determinants and COVID-19 outcomes of older patients with COVID-19: A systematic review », *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 95, p. 104411, 2021.
- [43] S. Singhal, P. Kumar, S. Singh, S. Saha, et A. B. Dey, « Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis », *BMC Geriatr.*, vol. 21, n° 1, p. 1-9, 2021.
- [44] Y.-J. Zhou *et al.*, « Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: a multicenter preliminary analysis », *J. Hepatol.*, vol. 73, n° 3, p. 719-721, 2020.
- [45] A. Raharja, A. Tamara, et L. T. Kok, « Association between ethnicity and severe COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis », *J. Racial Ethn. Health Disparities*, p. 1-10, 2020.
- [46] H. Harapan *et al.*, « Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review », *J. Infect. Public Health*, vol. 13, n° 5, p. 667-673, 2020.
- [47] Y. Shostak *et al.*, « Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine », *Lancet Respir. Med.*, vol. 9, n° 6, p. e52-e53, 2021.
- [48] W. COVID, « Clinical management: living guidance. Jan 25, 2021 ».
- [49] M. W. Tenforde *et al.*, « Sustained effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines against COVID-19 associated hospitalizations among adults—United States, March–July 2021 », *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 70, n° 34, p. 1156, 2021.
- [50] N. Chen *et al.*, « Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study », *The lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 507-513, 2020.
- [51] T. Hadid, Z. Kafri, et A. Al-Katib, « Coagulation and anticoagulation in COVID-19 », *Blood Rev.*, p. 100761, 2020.
- [52] B. M. Henry, M. H. S. De Oliveira, S. Benoit, M. Plebani, et G. Lippi, « Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis », *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, vol. 58, n° 7, p. 1021-1028, 2020.
- [53] Y. Zheng *et al.*, « Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu », *J. Clin. Virol.*, vol. 127, p. 104366, 2020.
- [54] L. Long *et al.*, « Short-term outcomes of COVID-19 and risk factors for progression », *Eur. Respir. J.*, vol. 55, n° 5, 2020.
- [55] X. Xia, J. Wu, H. Liu, H. Xia, B. Jia, et W. Huang, « Epidemiological and initial clinical characteristics of patients with family aggregation of COVID-19 », *J. Clin. Virol.*, vol. 127, p. 104360, 2020.

-
- [56] J. Liu *et al.*, « Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients », *EBioMedicine*, vol. 55, p. 102763, 2020.
- [57] Y. Liu *et al.*, « Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 », *J. Infect.*, vol. 81, n° 1, p. e6-e12, 2020.
- [58] G. Lippi, M. Plebani, et B. M. Henry, « Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis », *Clin. Chim. Acta*, vol. 506, p. 145-148, 2020.
- [59] T. Chen *et al.*, « Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study », *bmj*, vol. 368, 2020.
- [60] Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, et J. Song, « Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China », *Intensive Care Med.*, vol. 46, n° 5, p. 846-848, 2020.
- [61] F. Zhou *et al.*, « Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study », *The lancet*, vol. 395, n° 10229, p. 1054-1062, 2020.
- [62] C. Tan *et al.*, « C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 7, p. 856-862, 2020.
- [63] N. Tang, D. Li, X. Wang, et Z. Sun, « Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 4, p. 844, avr. 2020, doi: 10.1111/jth.14768.
- [64] Y. Cao, X. Liu, L. Xiong, et K. Cai, « Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 9, p. 1449-1459, 2020.
- [65] X. Xu *et al.*, « Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 », *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 47, n° 5, p. 1275-1280, 2020.
- [66] S.-Q. Deng et H.-J. Peng, « Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 2, p. 575, 2020.
- [67] M. Hosseiny, S. Kooraki, A. Gholamrezanezhad, S. Reddy, et L. Myers, « Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 214, n° 5, p. 1078-1082, 2020.
- [68] J. Chu *et al.*, « Clinical characteristics of 54 medical staff with COVID-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 7, p. 807-813, 2020.
- [69] O. Marion *et al.*, « Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants », *Ann. Intern. Med.*, 2021.
- [70] O. Irfan, F. Muttalib, K. Tang, L. Jiang, Z. S. Lassi, et Z. Bhutta, « Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis », *Arch. Dis. Child.*, vol. 106, n° 5, p. 440-448, 2021.
- [71] F. K. Ho *et al.*, « Modifiable and non-modifiable risk factors for COVID-19, and comparison to risk factors for influenza and pneumonia: results from a UK Biobank prospective cohort study », *BMJ Open*, vol. 10, n° 11, p. e040402, 2020.

- [72] I. Y.-H. Chu, P. Alam, H. J. Larson, et L. Lin, « Social consequences of mass quarantine during epidemics: a systematic review with implications for the COVID-19 response », *J. Travel Med.*, vol. 27, n° 7, p. taaa192, 2020.
- [73] E. Mahase, « China coronavirus: what do we know so far? » British Medical Journal Publishing Group, 2020.
- [74] « Alagawany: The Strategy of Boosting the Immune System... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20strategy%20of%20boosting%20the%20immune%20system%20under%20CoViD-19%20pandemic&journal=Front%20Vet%20Sci&doi=10.3389%2F2Ffvets.2020.570748&volume=7&publication_year=2020&author=Alagawany%2CM&author=Attia%2CYA&author=Farag%2CMR (consulté le sept. 18, 2021).
- [75] « Attia: Phytogetic products and phytochemicals as... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Phytogenic%20products%20and%20phytochemicals%20as%20a%20candidate%20strategy%20to%20improve%20tolerance%20to%20COVID-19&journal=Front%20Vet%20Sci&doi=10.3389%2Ffvets.2020.573159&volume=7&pages=573-159&publication_year=2020&author=Attia%2CYA&author=Alagawany%2CMM&author=Farag%2CMR (consulté le sept. 18, 2021).
- [76] « Jayawardena: Enhancing immunity in viral infections,... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Enhancing%20immunity%20in%20viral%20infections%2C%20with%20special%20emphasis%20on%20COVID-19%3A%20a%20review&journal=Diabetes%20Metab%20Syndr&doi=10.1016%2Fj.dsx.2020.04.015&volume=14&pages=367-382&publication_year=2020&author=Jayawardena%2CR&author=Sooriyaarachchi%2CPC&author=Chourdakis%2CM&author=Jewandara%2CC&author=Ranasinghe%2CPC (consulté le sept. 18, 2021).
- [77] « Schijns: Prevention and treatment of COVID-19 disease... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Prevention%20and%20treatment%20of%20COVID-19%20disease%20by%20controlled%20modulation%20of%20innate%20immunity&journal=Eur%20J%20Immunol&doi=10.1002%2Ffeji.202048693&volume=50&pages=932-938&publication_year=2020&author=Schijns%2CV&author=Lavelle%2CEC (consulté le sept. 18, 2021).
- [78] « Hafez: Challenges to the poultry industry: current... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Challenges%20to%20the%20poultry%20industry%3A%20current%20perspectives%20and%20strategic%20future%20after%20the%20COVID-19%20outbreak&journal=Front%20Vet%20Sci&doi=10.3389%2Ffvets.2020.00516&volume=7&publication_year=2020&author=Hafez%2CHM&author=Attia%2CYA (consulté le sept. 18, 2021).
- [79] « Dhama: Coronavirus disease 2019–COVID-19 - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Coronavirus%20disease%202019-COVID-19&journal=Clin%20Microbiol%20Rev&doi=10.1128%2FCMR.00028-20&volume=33&pages=e00028-

- e00020&publication_year=2020&author=Dhama%2CK&author=Khan%2CS&author=Tiwari%2CR (consulté le sept. 18, 2021).
- [80] « Rabaan: SARS-CoV-2/COVID-19 and advances in developing... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=SARS-CoV-2%2FCOVID-19%20and%20advances%20in%20developing%20potential%20therapeutics%20and%20vaccines%20to%20counter%20this%20emerging%20pandemic&journal=Ann%20Clin%20Microbiol%20Antimicrob&doi=10.1186%2Fs12941-020-00384-w&volume=19&publication_year=2020&author=Rabaan%2CAA&author=Al-Ahmed%2CSH&author=Sah%2CR (consulté le sept. 18, 2021).
- [81] « Vellingiri: COVID-19: A promising cure for the global panic - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=COVID-19%3A%20a%20promising%20cure%20for%20the%20global%20panic&journal=Sci%20Total%20Environ&doi=10.1016%2Fj.scitotenv.2020.138277&volume=725&publication_year=2020&author=Vellingiri%2CB&author=Jayaramayya%2CK&author=Iyer%2CM (consulté le sept. 18, 2021).
- [82] « Li: Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Therapeutic%20options%20for%20the%202019%20novel%20coronavirus%20%282019-nCoV%29&journal=Nat%20Rev%20Drug%20Discov&doi=10.1038%2Fd41573-020-00016-0&volume=19&pages=149-151&publication_year=2020&author=Li%2CG&author=Clercq%2CE (consulté le sept. 18, 2021).
- [83] « Zumla: Coronaviruses—drug discovery and therapeutic... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Coronaviruses%20drug%20discovery%20and%20therapeutic%20options&journal=Nat%20Rev%20Drug%20Discov&doi=10.1038%2Fnrd.2015.37&volume=15&pages=327-347&publication_year=2016&author=Zumla%2CA&author=Chan%2CJF&author=Azhar%2CEI&author=Hui%2CDS&author=Yuen%2CKY (consulté le sept. 18, 2021).
- [84] « Ledford: Coronavirus breakthrough: dexamethasone... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Coronavirus%20breakthrough%3A%20dexamethasone%20is%20first%20drug%20shown%20to%20save%20lives&journal=Nature.&doi=10.1038%2Fd41586-020-01824-5&volume=582&publication_year=2020&author=Ledford%2CH (consulté le sept. 18, 2021).
- [85] « Patel: Dexamethasone: A boon for critically ill COVID-19... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Dexamethasone%3A%20a%20boon%20for%20critically%20ill%20COVID-19%20patients%3F&journal=Travel%20Med%20Infect%20Dis&doi=10.1016%2Fj.tmaid.2020.101844&volume=37&publication_year=2020&author=Patel%2CSK&author=Saikumar%2CG&author=Rana%2CJ&author=Dhama%2CJ&author=Yatoo%2CMI&author=Tiwari%2CR&author=Rodr%C3%ADguez-Morales%2CAJ&author=Dhama%2CK (consulté le sept. 18, 2021).
- [86] « Sallard: Type 1 interferons as a potential treatment... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Type%201%20interferons%20as%20a%20potential%20treatment...

- 20a% 20potential% 20treatment% 20against% 20COVID-19&journal=Antivir% 20Res&doi=10.1016% 2Fj.antiviral.2020.104791&volume=178&publication_year=2020&author=Sallard% 2CE&author=Lescure% 2CFX&author=Yazdanpanah% 2CY&author=Mentre% 2CF&author=Peiffer-Smadja% 2CN (consulté le sept. 18, 2021).
- [87] « 2020_gendron_n_covid-19_coagulopathie_biologiste.pdf ». Consulté le: sept. 23, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2020_gendron_n_covid-19_coagulopathie_biologiste.pdf
- [88] T. Wang *et al.*, « Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19 », *Lancet Haematol.*, vol. 7, n° 5, p. e362-e363, mai 2020, doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
- [89] S. Barbar *et al.*, « A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 8, n° 11, p. 2450-2457, 2010.
- [90] S. Bilaloglu, Y. Aphinyanaphongs, S. Jones, E. Iturrate, J. Hochman, et J. S. Berger, « Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System », *JAMA*, vol. 324, n° 8, p. 799-801, août 2020, doi: 10.1001/jama.2020.13372.
- [91] F. A. Klok *et al.*, « Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 », *Thromb. Res.*, vol. 191, p. 145-147, juill. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- [92] C. Lodigiani *et al.*, « Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy », *Thromb. Res.*, vol. 191, p. 9-14, juill. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
- [93] S. Cui, S. Chen, X. Li, S. Liu, et F. Wang, « Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia », *J. Thromb. Haemost.*, p. 10.1111/jth.14830, mai 2020, doi: 10.1111/jth.14830.
- [94] F. B. Taylor, C. H. Toh, W. K. Hoots, H. Wada, M. Levi, et Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), « Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation », *Thromb. Haemost.*, vol. 86, n° 5, p. 1327-1330, nov. 2001.
- [95] « Can disseminated intravascular coagulation scores predict mortality in COVID-19 patients? - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658361221000664> (consulté le sept. 22, 2021).
- [96] J. Helms *et al.*, « High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study », *Intensive Care Med.*, p. 1, doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
- [97] C. Huang *et al.*, « Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China », *The lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 497-506, 2020.
- [98] M. Ranucci *et al.*, « The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome », *J. Thromb. Haemost.*, mai 2020, doi: 10.1111/jth.14854.

- [99] « Guan: Clinical characteristics of coronavirus disease... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Clinical%20characteristics%20of%20coronavirus%20disease%202019%20in%20China&author=Guan%20W-j&publication_year=2020&pages=1708-1720 (consulté le sept. 18, 2021).
- [100] R. C. Becker, « COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy », *J. Thromb. Thrombolysis*, p. 1, 2020.
- [101] A. V. Rapkiewicz *et al.*, « Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series », *EClinicalMedicine*, vol. 24, p. 100434, 2020.
- [102] Y. Liu *et al.*, « Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury », *Sci. China Life Sci.*, vol. 63, n° 3, p. 364-374, mars 2020, doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
- [103] X. Liu *et al.*, « Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment », *MedRxiv*, 2020.
- [104] N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, et Z. Sun, « Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 5, p. 1094-1099, 2020.
- [105] A. Tabatabai *et al.*, « Factor VIII and functional protein C activity in critically ill patients with coronavirus disease 2019: a case series », *Aa Pract.*, vol. 14, n° 7, p. e01236, 2020.
- [106] P. W. Collins *et al.*, « Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls », *Br. J. Haematol.*, vol. 135, n° 2, p. 220-227, 2006.
- [107] K. A. Tanaka *et al.*, « Elevated fibrinogen, von Willebrand factor, and factor VIII confer resistance to dilutional coagulopathy and activated protein C in normal pregnant women », *Br. J. Anaesth.*, vol. 122, n° 6, p. 751-759, 2019.
- [108] J. H. Rand, I. I. Sussman, R. E. Gordon, S. V. Chu, et V. Solomon, « Localization of factor-VIII-related antigen in human vascular subendothelium », 1980.
- [109] D. Wichmann *et al.*, « Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study », *Ann. Intern. Med.*, vol. 173, n° 4, p. 268-277, 2020.
- [110] L. Cipolloni *et al.*, « Preliminary post-mortem COVID-19 evidence of endothelial injury and factor VIII hyperexpression », *Diagnostics*, vol. 10, n° 8, p. 575, 2020.
- [111] R. Escher, N. Breakey, et B. Lämmle, « Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation », *Thromb. Res.*, vol. 190, p. 62, 2020.
- [112] R. Escher, N. Breakey, et B. Lämmle, « ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients », *Thromb. Res.*, vol. 192, p. 174-175, 2020.
- [113] Y. Zhang *et al.*, « Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 50, n° 3, p. 580-586, 2020.
- [114] C. Gazzaruso *et al.*, « Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19. A possible link with obesity », *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 30, n° 11, p. 1914-1919, 2020.

- [115] G. Lippi, B. M. Henry, et F. Sanchis-Gomar, « Plasma antithrombin values are significantly decreased in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with severe illness », 2020.
- [116] T. Iba, T. E. Warkentin, J. Thachil, M. Levi, et J. H. Levy, « Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy », *J. Clin. Med.*, vol. 10, n° 2, p. 191, janv. 2021, doi: 10.3390/jcm10020191.
- [117] « Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches | Signal Transduction and Targeted Therapy ». <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00454-7> (consulté le juill. 22, 2021).
- [118] M. Tong *et al.*, « Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients », *J. Infect. Dis.*, vol. 222, n° 6, p. 894-898, sept. 2020, doi: 10.1093/infdis/jiaa349.
- [119] A. S, G. V, K. Ct, T. Yj, et M. A, « Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected », *Virology*, vol. 395, n° 1, mai 2009, doi: 10.1016/j.virol.2009.09.007.
- [120] P. Js et S. Wc, « Evolving functions of endothelial cells in inflammation », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 7, n° 10, oct. 2007, doi: 10.1038/nri2171.
- [121] G. Sj, « Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency », *Microbes Infect.*, vol. 22, n° 4-5, juin 2020, doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006.
- [122] A. S, M.-J. M, K. J, L. M, L. A, et M. A, « Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus », *J. Virol.*, vol. 79, n° 3, févr. 2005, doi: 10.1128/JVI.79.3.1966-1969.2005.
- [123] B. Opitz, J. Eitel, K. Meixenberger, et N. Suttorp, « Role of Toll-like receptors, NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in endothelial cells and systemic infections », *Thromb. Haemost.*, vol. 102, n° 6, p. 1103-1109, déc. 2009, doi: 10.1160/TH09-05-0323.
- [124] J. Mai, A. Virtue, J. Shen, H. Wang, et X.-F. Yang, « An evolving new paradigm: endothelial cells – conditional innate immune cells », *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol*, vol. 6, p. 61, août 2013, doi: 10.1186/1756-8722-6-61.
- [125] D. El Kebir, L. József, W. Pan, L. Wang, et J. G. Filep, « Bacterial DNA activates endothelial cells and promotes neutrophil adherence through TLR9 signaling », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 182, n° 7, p. 4386-4394, avr. 2009, doi: 10.4049/jimmunol.0803044.
- [126] J. I et M. Ea, « Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens », *Immunol. Rev.*, vol. 265, n° 1, mai 2015, doi: 10.1111/imr.12287.
- [127] L. Ortega-Paz, D. Capodanno, G. Montalescot, et D. J. Angiolillo, « Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management », *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 10, n° 3, p. e019650, févr. 2021, doi: 10.1161/JAHA.120.019650.
- [128] « Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome - The Lancet Respiratory Medicine ». [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS2213-2600\(20\)30076-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS2213-2600(20)30076-X/fulltext) (consulté le sept. 17, 2021).

- [129] D. M. Smadja *et al.*, « Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients », *Angiogenesis*, p. 1-10, mai 2020, doi: 10.1007/s10456-020-09730-0.
- [130] « Vascular Endothelial Cell Biology: An Update ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769656/> (consulté le sept. 17, 2021).
- [131] « SARS-Coronavirus Open Reading Frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes | Cell Death Discovery ». <https://www.nature.com/articles/s41420-019-0181-7> (consulté le sept. 17, 2021).
- [132] Y. Zuo *et al.*, « Neutrophil extracellular traps in COVID-19 », *JCI Insight*, vol. 5, n° 11, p. 138999, juin 2020, doi: 10.1172/jci.insight.138999.
- [133] B. J. Barnes *et al.*, « Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps », *J. Exp. Med.*, vol. 217, n° 6, p. e20200652, juin 2020, doi: 10.1084/jem.20200652.
- [134] N. Ouldali *et al.*, « Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis », *Lancet Child Adolesc. Health*, vol. 4, n° 9, p. 662-668, sept. 2020, doi: 10.1016/S2352-4642(20)30175-9.
- [135] R. L. Nachman et S. Rafii, « Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall », *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, n° 12, p. 1261-1270, sept. 2008, doi: 10.1056/NEJMra0800887.
- [136] P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R. S. Tattersall, et J. J. Manson, « COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression », *The Lancet*, vol. 395, n° 10229, p. 1033-1034, mars 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [137] M. Panigada *et al.*, « Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 18, n° 7, p. 1738-1742, juill. 2020, doi: 10.1111/jth.14850.
- [138] S. Eguchi, T. Kawai, R. Scalia, et V. Rizzo, « Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 71, n° 5, p. 804-810, mai 2018, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266.
- [139] S. Haga *et al.*, « Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, n° 22, p. 7809-7814, juin 2008, doi: 10.1073/pnas.0711241105.
- [140] R. G. Akwii, M. S. Sajib, F. T. Zahra, et C. M. Mikelis, « Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology », *Cells*, vol. 8, n° 5, p. E471, mai 2019, doi: 10.3390/cells8050471.
- [141] E. Fagiani et G. Christofori, « Angiopoietins in angiogenesis », *Cancer Lett.*, vol. 328, n° 1, p. 18-26, janv. 2013, doi: 10.1016/j.canlet.2012.08.018.
- [142] M. H. Geranmayeh, R. Rahbarghazi, et M. Farhoudi, « Targeting pericytes for neurovascular regeneration », *Cell Commun. Signal.*, vol. 17, n° 1, p. 26, mars 2019, doi: 10.1186/s12964-019-0340-8.
- [143] X. Wang, K. K. Sahu, et J. Cerny, « Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of

- complement system inhibition in COVID-19 », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 51, n° 3, p. 657-662, avr. 2021, doi: 10.1007/s11239-020-02297-z.
- [144] « Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation | medRxiv ». <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.29.20041962v3> (consulté le sept. 17, 2021).
- [145] « Role of C3, C5 and anaphylatoxin receptors in acute lung injury and in sepsis - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21948367/> (consulté le sept. 17, 2021).
- [146] « Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299776/> (consulté le sept. 17, 2021).
- [147] « Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis | Nature ». <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2600-6> (consulté le sept. 17, 2021).
- [148] N. Chouaki Benmansour, J. Carvelli, et E. Vivier, « Complement cascade in severe forms of COVID-19: Recent advances in therapy », *Eur. J. Immunol.*, vol. 51, n° 7, p. 1652-1659, juill. 2021, doi: 10.1002/eji.202048959.
- [149] Y. Zuo *et al.*, « Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19 », *Sci. Transl. Med.*, vol. 12, n° 570, p. eabd3876, nov. 2020, doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876.
- [150] « strategie_tvp.pdf ». Consulté le: sept. 22, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategie/strategie_tvp.pdf
- [151] P.-M. Roy *, A. Bichri, R. Bouet, H. Mottier, « Embolie pulmonaire : algorithmes diagnostiques », 2007. http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2008/mu07/html/mu07_07/urg07_07.htm (consulté le sept. 22, 2021).
- [152] A. C. Spyropoulos *et al.*, « Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 8, p. 1859-1865, 2020, doi: 10.1111/jth.14929.
- [153] A. C. Spyropoulos *et al.*, « Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE », *Chest*, vol. 140, n° 3, p. 706-714, 2011.
- [154] A. C. Spyropoulos et G. E. Raskob, « New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients », *Thromb. Haemost.*, vol. 117, n° 09, p. 1662-1670, 2017.
- [155] G. T. Gerotziafas *et al.*, « Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine », *Thromb. Haemost.*, vol. 120, n° 12, p. 1597-1628, déc. 2020, doi: 10.1055/s-0040-1715798.
- [156] A. Cuker *et al.*, « American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19 », *Blood Adv.*, vol. 5, n° 3, p. 872-888, févr. 2021, doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
- [157] S. Ghezzi *et al.*, « Heparin prevents Zika virus induced-cytopathic effects in human neural progenitor cells », *Antiviral Res.*, vol. 140, p. 13-17, avr. 2017, doi: 10.1016/j.antiviral.2016.12.023.

- [158] E. Young, « The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds », *Thromb. Res.*, vol. 122, n° 6, p. 743-752, janv. 2008, doi: 10.1016/j.thromres.2006.10.026.
- [159] R. S. Mummery et C. C. Rider, « Characterization of the Heparin-Binding Properties of IL-6 », *J. Immunol.*, vol. 165, n° 10, p. 5671-5679, nov. 2000, doi: 10.4049/jimmunol.165.10.5671.
- [160] B. Ahlström, R. Frithiof, M. Hultström, I. Larsson, G. Strandberg, et M. Lipcsey, « The swedish covid-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality », *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 65, n° 4, p. 525-533, avr. 2021, doi: 10.1111/aas.13781.
- [161] « Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094998/> (consulté le sept. 22, 2021).
- [162] K. Kuba *et al.*, « A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury », *Nat. Med.*, vol. 11, n° 8, p. 875-879, 2005, doi: 10.1038/nm1267.
- [163] X. Xudong, C. Junzhu, W. Xingxiang, Z. Furong, et L. Yanrong, « Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung », *Life Sci.*, vol. 78, n° 19, p. 2166-2171, avr. 2006, doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.038.
- [164] S. Richardson *et al.*, « Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area », *JAMA*, vol. 323, n° 20, p. 2052-2059, mai 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- [165] K. Kragholm *et al.*, « Association between male sex and outcomes of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) – a Danish nationwide, register-based study », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, p. ciaa924, juill. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa924.
- [166] « Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 - Maquet - 2020 - British Journal of Haematology - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16950> (consulté le sept. 22, 2021).
- [167] D. Welder *et al.*, « Immature platelets as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients », *Br. J. Haematol.*, vol. 194, n° 3, p. 530-536, 2021, doi: 10.1111/bjh.17656.
- [168] F. Deng *et al.*, « [Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19] », *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 156, n° 7, p. 324-331, avr. 2021, doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.030.
- [169] R. M. Martín-Rojas *et al.*, « COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system », *Eur. J. Haematol.*, vol. 105, n° 6, p. 741-750, 2020, doi: 10.1111/ejh.13501.
- [170] Y. Liu *et al.*, « Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19 », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 50, n° 4, p. 825-832, 2020, doi: 10.1007/s11239-020-02174-9.
- [171] « Élévation du facteur VIIIc coagulant et risque de thrombose veineuse : analyse critique des études cas-témoins - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866302008068> (consulté le sept. 06, 2021).

-
- [172] N. Anwar, S. Tashfeen, F. Akhtar, A. Noor, S. A. Khan, et A. Omair, « Can disseminated intravascular coagulation scores predict mortality in COVID-19 patients? », *J. Taibah Univ. Med. Sci.*, vol. 16, n° 4, p. 596-604, août 2021, doi: 10.1016/j.jtumed.2021.03.002.
- [173] L. W. Collett, S. Gluck, R. M. Strickland, et B. J. Reddi, « Evaluation of coagulation status using viscoelastic testing in intensive care patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): An observational point prevalence cohort study », *Aust. Crit. Care*, vol. 34, n° 2, p. 155-159, mars 2021, doi: 10.1016/j.aucc.2020.07.003.

Annexes

Annexe B :**Table 54** les anticoagulants recommandés par l'ASH

		Régime standard	Régime intermédiaire	Régime thérapeutique		
Les anticoagulants injectables	Les HBPM (s/c)	Bemiparine	3500U 1x/jr	5000U 1x/jr poids ≤50kg CICr>30		
				7500U 1x/jr poids 50_70kg CICr>30		
				10000U 1x/jr poids 70_100kg CICr>30		
				115U/kg 1x/jr poids>100kg CICr>30		
		Dalteparine	5000U 1x/jr	5000U 2x/jr	100U/kg 2x/jr	
					150U/kg 1x/jr	
					200U/kg 1x/jr	
		Enoxaparine	3000U 1x/jr	50U/kg 1x/jr si CICr <30	80U/kg 2x/jr CICr> 30	
					3000U 2x/jr si IMC>40	100U/kg 2x/jr CICr> 30
					4000U 1x/jr	150U/kg 1x/jr CICr> 30
	4000U 2x/jr si IMC≥40				100U/kg 1x/jr CICr< 30	
					6000U 2x/jr si IMC≥40 et CICr> 30	
	Nadroparine	2850U 1x/jr (post-op)		86U/kg 2x/jr pour SCA		
				3800U 1x/jr (post-op et risque élevé, poids≤70kg)	171U/kg 1x/jr Pour traiter TVP	
				5700U 1x/jr (risque élevé et poids>70kg)		
	Tinzaparine	3500U 1x/jr		175U/kg 1x/jr		
					4500U 1x/jr	
					75U/kg 1x/jr	
	HNF		5000U 2x/jr En s/c	7500U 3x/jr en s/c	250U/kg chaque 12h en s/c	
					5000U 3x/jr en s/c	En IV (pour anti-Xa 0.3_0.7UI/ml)
7500U 2x/jr en s/c si IMC≥40						
autres	bivalirudine			En IV pour TCA dans les normes		

		Fondaparinux	2.5mg 1x/jr en s/c		5mg 1x/jr en s/c si poids <50kg et ClCr>50 5mg 1x/jr en s/c (poids 50_100kg) et ClCr 30_50 7.5mg 1x/jr en s/c (poids 50_100kg et ClCr >50 7.5mg 1x/jr en s/c (poids>100 et ClCr 30_50 10mg 1x/jr en s/c (poids >100 et ClCr >30)	
Les anticoagulants oraux	AVK	Acenocoumarol			PO (pour INR entre 2.0 et 3.0)	
		Fluindione			PO (pour INR entre 2.0 et 3.0)	
		Phenprocoumone			PO (pour INR entre 2.0 et 3.0)	
		Warfarine			PO (pour INR entre 2.0 et 3.0)	
	AOD	Apixaban		2.5mg PO 2x/jr		5mg 2x/jr PO 10mg 2x/jr PO
			Betrixaban	80mg 1x/jr PO 160mg 1x/jr PO		
		Dabigatran		220mg 1x/jr PO		75mg 2x/jr PO si ClCr 15-30 ml/min 110 mg 2x/jr PO si l'age >70+ 1FDR de saignement 150 mg 2x/jr PO si ClCr> 30ml/min
			Edoxaban			30mg 1x/jr PO Si poids≤60 kg et ClCr 15-30ml/min 60mg 1x/jr PO si poids> 60kg et ClCr>50ml/min
				Rivaroxaban	10mg 1x/jr PO	