

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
En BIOLOGIE ET ANALYSES MEDICALES

Intitulé

COAGULOPATHIE ET COVID 19

Présenté par :

Docteur Yousra ELKHAYAT

Sous la direction du :

Professeur Hafid ZAHID

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَلْيَسِّرْ لَنَا مَنَاسِكَ الْفَرَائِدِ وَالْعَمَلِ جَمِيعًا

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



Remerciements



A mon encadrant Professeur Zahid

Votre générosité et votre gentillesse sans limite ont facilité nos années de formation dans les moments les plus difficiles. Veuillez croire cher maître en l'expression sincère de ma gratitude et mon profond respect. Je vous reste à jamais reconnaissants et sincèrement respectueux.

A mes chers maîtres

Pour l'aide et les conseils prodigués durant tout notre parcours, pour nous avoir appris le sens de la vigueur, du sérieux et de la persévérance. Vous nous avez assistés avec patience pendant tous ses années d'études, avec le souci de nous inculquer le savoir-faire de notre métier. Nous avons pu apprécier avec grande admiration vos qualités humaines et professionnelles

Nous vous serons pour toujours reconnaissants.

Enfin, je remercie les honorables membres du jury pour le temps précieux qu'ils vont consacrer à la lecture de ce mémoire.

A mes amis et confrères

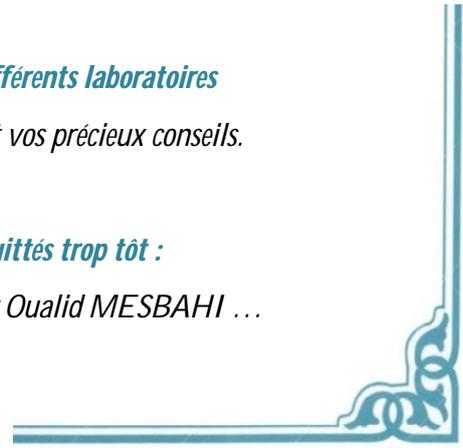
Je vous remercie pour votre écoute, vos conseils et votre solide support durant mon parcours. Que notre amitié puisse durer encore de longues belles années.

A tout le personnel (secrétaires, majors, techniciens...) des différents laboratoires

Je vous remercie pour votre générosité, votre accompagnement et vos précieux conseils.

A la mémoire de nos maîtres et collègues qui nous sont quittés trop tôt :

Prof A. Iken ,Dr chakir GUEROUNI , Dr Qods HOUDALI, Dr Oualid MESBAHI ...





Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: structure du génome du SARS-Cov2	6
Figure 2: Le cycle de vie du SRAS-CoV-2 dans les cellules hôtes.	7
Figure 3: Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection	12
Figure 4: Représentation de l'hémostase primaire	16
Figure 5: Schéma de la cascade de la coagulation	18
Figure 6: Hémostase et COVID-19	26

Liste des tableaux

Tableau 1: Taxonomie et classification du SARS-COV2	5
Tableau 2: les inhibiteurs de la coagulation	18

Liste des abréviations

ACC	: Anticorps anti-phospholipids
ACE	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
AVK	: Anti vitamines K
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAC	: Coagulopathie associée au COVID-19
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
DD	: D-Dimères
EP	: Embolie pulmonaire
FT	: Facteur tissulaire
FvW	: Facteur von Willebrand
HR	: Répétition héptadique
INR	: Rapport normalisé international
IRA	: Insuffisance respiratoire aiguë
ISI	: Indice de Sensibilité International
LBA	: Liquide de lavage broncho-alvéolaire
MAT	: Microangiopathie thrombotique
MERS	: Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
MVTE	: Maladie veineuse thromboembolique
ORF	: Cadres de lecture ouverts
RTC	: Complexe de réplication-transcription
RT-PCR	: Réaction en chaîne par polymérase en temps réel
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigüe

SIC	: CIVD induite par les septicémies
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SRA	: Système rénine-angiotensine
SRAS	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
TAT	: Turn-around-time
TVP	: Thrombose veine profonde
uPA	: Activateur du plasminogène urokinase
uPAR	: Récepteur de l'activateur du plasminogène urokinase
USI	: Unités de soins intensifs
VPP	: Valeurs prédictives positives

Sommaire

Introduction	1
Covid 19	4
A. L'agent pathogène	5
1. Taxonomie et classification	5
2. Génome et structure	6
3. La réplication et pathogenèse.....	7
B. Epidémiologie	8
1. Réservoir	8
2. Contagiosité	9
3. Transmission	9
4. La période d'incubation.....	9
5. Âge et sexe	9
6. Disparités raciales et ethniques	10
7. Facteurs de risque	10
8. Le taux de létalité	10
C. Tableau clinique	10
D. Les complications.....	11
E. Diagnostic biologique	11
1. Prélèvements	11
2. Les Tests COVID	12
a) Tests antigéniques	12
b) Tests sérologiques	13
c) Tests moléculaires	13

Coagulation	14
A. Rappel sur l'hémostase	15
B. Classification des troubles hémostatiques	19
1. Les Troubles thrombotiques	19
a) Thrombopénies	19
b) Thrombopathies	19
c) Maladie de Von Willebrand	20
2. Troubles de la coagulation	20
a) Maladies de la voie intrinsèque	20
b) Maladies de la voie extrinsèque	21
c) Maladies de la formation de fibrine.....	21
C. Tests d'exploration de l'hémostase	21
a) La numération plaquettaire	21
b) Le temps de céphaline activée ou TCA.....	22
c) Le temps de quick ou TQ.....	22
d) Le temps de saignement (TS)	22
e) Taux de fibrinogène	22
f) Dosage des D-Dimères.....	22
Covid et coagulation	24
Discussion	28
Conclusion	35
Résumés	37
Références	41



Introduction

La maladie à coronavirus 2019 a été identifiée pour la première fois chez des patients atteints d'une maladie respiratoire grave à Wuhan, en CHINE fin 2019. L'agent causal était un nouveau coronavirus à ARN simple brin de la famille des *Coronaviridae* nommé scientifiquement coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère. [1] [2]

Depuis qu'il a été déclaré pandémie mondiale par l'OMS, le SRAS-CoV-2, s'est propagé dans 223 pays avec plus de 281 millions de cas et plus de 5,4 millions de décès.

IL est le troisième nouveau coronavirus à avoir provoquer une épidémie à grande échelle au XXIe siècle après le coronavirus du SRAS-CoV en 2003 [3] [4] [5] et du MERS-CoV apparu en 2012. [6] [7] [8]

L'infection engendrée par le SARS-CoV-2 se résume dans la plupart des cas, à un tableau de syndrome grippal mais 5 à 10 % des patients développent un Syndrome de détresse respiratoire aigue menant à une hospitalisation. [9]

À côté de l'infection respiratoire, le potentiel pro-thrombotique du virus a fait l'objet de descriptions de cas ou de séries de cas et des hypothèses physiopathologiques ont été formulées. L'infection COVID est un état inflammatoire et infectieux qui favorise les maladies veineuses thromboemboliques. L'âge supérieur ou égal à 75 ans, l'obésité, l'existence d'antécédents thromboemboliques veineux, d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire sont également des facteurs de risque de thrombose veineuse profonde qui s'ajoutent au risque propre de l'infection virale. Les perturbations du bilan biologique sont nombreuses marquées essentiellement par l'augmentation des D-Dimère essentiellement dans les formes sévères de la maladie. [10][11]

L'objectif de notre travail est de mettre la lumière sur les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque de l'infection par le SARS-CoV, pour une meilleure compréhension des troubles de l'hémostase et une meilleure évaluation du risque thrombotique essentiellement dans les formes graves de la maladie.



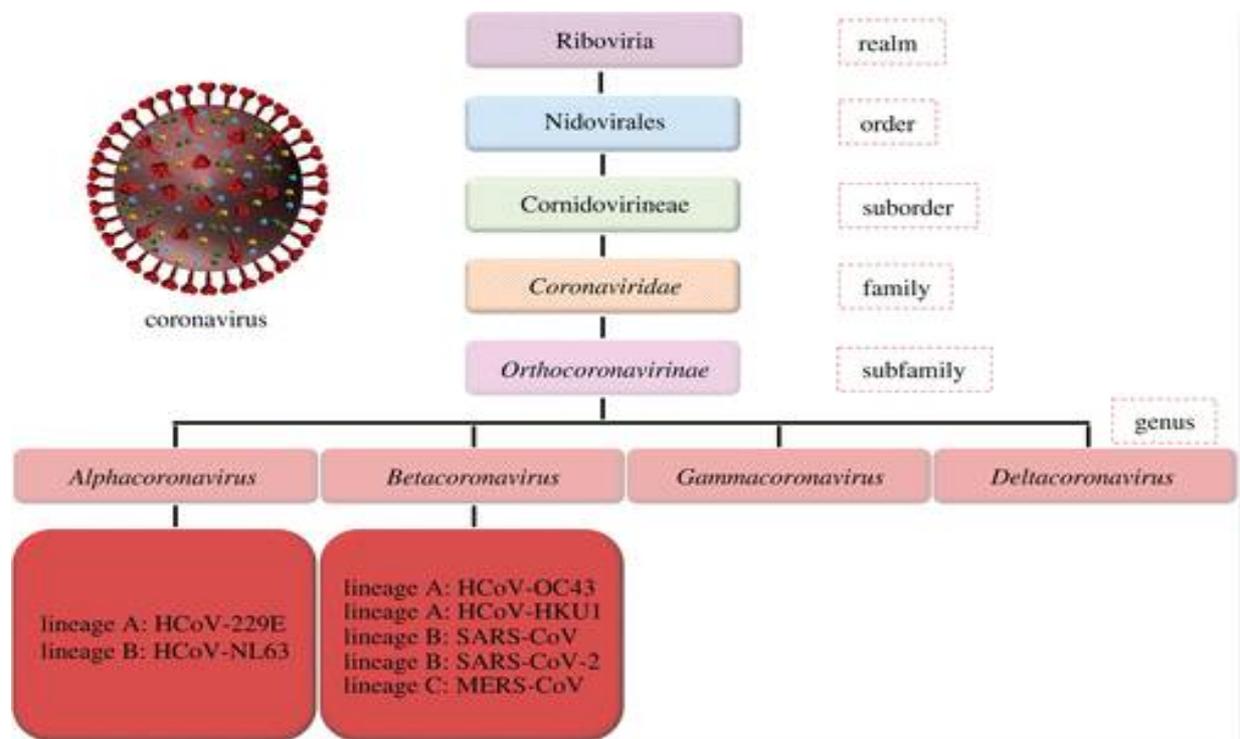
A. L'agent pathogène :

1. Taxonomie et classification :

Les **coronavirus** font partie de la famille des *Coronaviridae*, qui comprend à son tour, deux sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*. On distingue quatre genres dans les *Coronavirinae*, à savoir les *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* et *Delta-coronavirus*.

Les coronavirus humains, quant à eux (HCoV) appartiennent aux *Alpha-* et *Beta coronavirus* (tableau 1) [12] [13].

Tableau 1: Taxonomie et classification du SARS-COV2[14].



2. Génome et structure :

Le génome du CoV est un ARN simple brin, sens positif (+ssRNA). Il est l'un des plus grands virus à ARN connus, avec une taille qui varie entre 27 et 32 kpb. [15]. Il contient au moins six cadres de lecture ouverts. A l'extrémité 5', on retrouve le premier ORF (ORF1a/b), il code pour une poly protéine (pp1a, pp1b) [16], Les autres ORF sont situés à l'extrémité 3' et codent pour quatre protéines structurales qui sont : la glycoprotéine d'enveloppe ; spike (S), qui assure la reconnaissance des récepteurs de la cellule hôte, les protéines membranaires (M), responsables de la mise en forme des virions [17]. L'assemblage et de la libération des virions sont assurés par les protéines d'enveloppe (E) [18]. Les protéines de la nucléocapside (N) sont plutôt responsables de l'encapsidation du génome de l'ARN et dans les virions. Elles ont un rôle majeur dans la pathogénicité en tant qu'inhibiteur de l'interféron [19,20]. Mise à part ces quatre protéines structurales principales, il existe d'autres protéines accessoires spécifiques à chaque espèce, telles que la protéine 3a/b, la protéine HE et la protéine 4a/b [15].

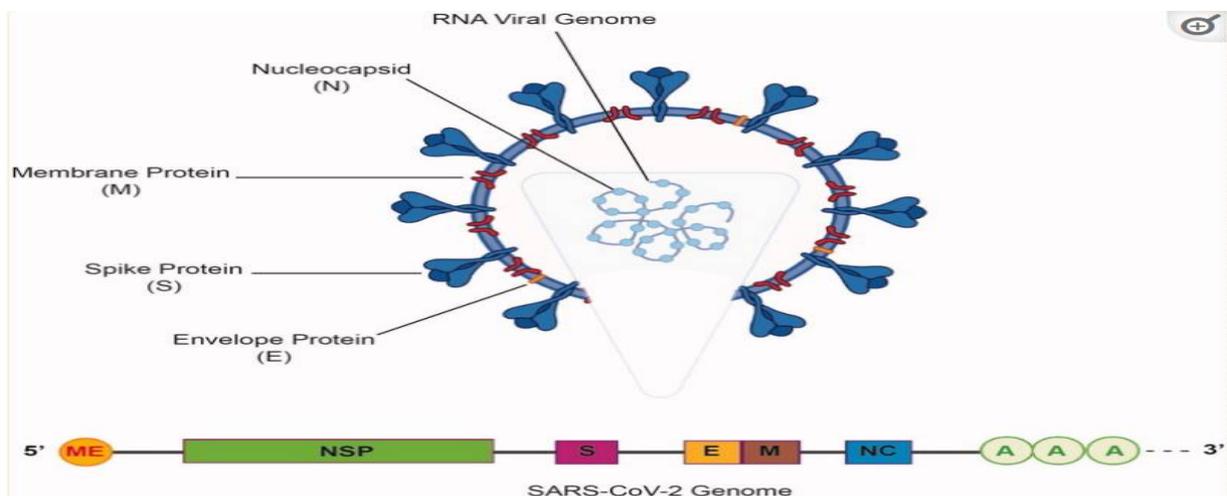


Figure 1: structure du génome du SARS-Cov2[21].

Les coronavirus sont bien connus pour muter et se recombiner [10]. La séquence génomique du SRAS-CoV-2 a changé depuis qu'elle a été signalée pour la première fois. Certains scientifiques pensent même que ces changements ont renforcé la virulence du virus et qu'il existe deux souches en circulation, la souche mortelle "L" et la moins virulente "S". [11]

3. La réplication et pathogénèse

Le cycle de multiplication du coronavirus dans la cellule comporte plusieurs étapes à commencer par l'attachement, la pénétration, la décapsidation ensuite, la synthèse des acides nucléiques et protéines selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive ce qui permet ainsi l'assemblage des nucléocapsides suivi de l'enveloppement et la libération des virions infectieux tout en induisant la lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique se reproduit dans toutes les cellules respiratoires infectées. [15]

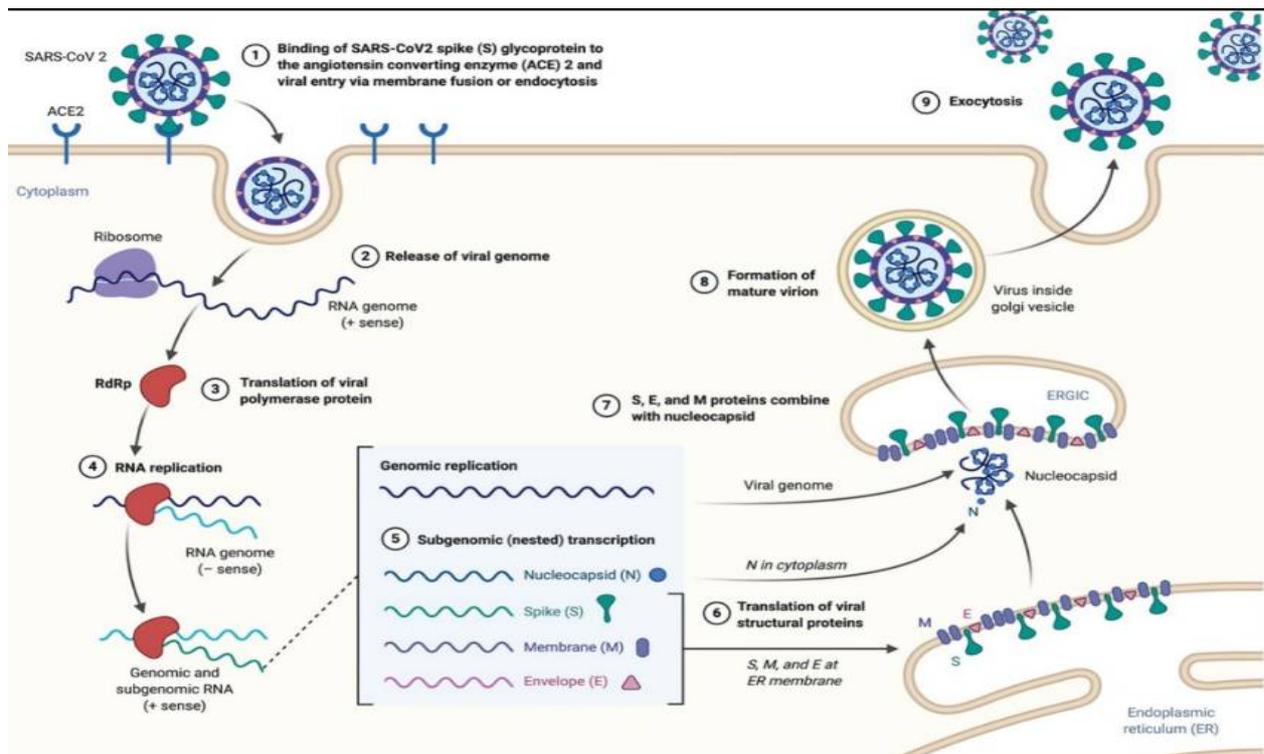


Figure 2: Le cycle de vie du SRAS-CoV-2 dans les cellules hôtes. [15]

Comme l'illustre le schéma, les glycoprotéines S du virion se lient à son récepteur cellulaire ACE2 afin de pénétrer par voie endosomale dans les cellules cibles. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 qui, elle assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem (HR1) [22] et HR2 [23].

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, l'ARN viral est dévoilé dans le cytoplasme. Les polyprotéines pp1a et pp1ab sont le résultat de la traduction de ORF1a et ORF1. Clivées par les protéases du complexe réplication-transcription, Ces polyprotéines sont responsables de la transcription et la réplication du génome [15]. Pendant le processus de réplication, le RTC pilote la production de copies d'ARN (-) du génome qui seront utilisés comme matrice pour les génomes d'ARN (+). Lors de la transcription, un ensemble imbriqué d'ARN sous-génomiques (ARNsg) est produit de manière discontinue dit aussi (transcription fragmentée). Bien que ces sgARN possèdent plusieurs ORF, seul le plus proche ,situé à l'extrémité 5', sera traduit. Après la production de protéines structurales du SRAS-CoV-2, l'assemblage des nucléocapsides a lieu dans le cytoplasme, suivie d'un bourgeonnement dans la lumière du réticulum endoplasmique puis libération des virions par exocytose.

B. Epidémiologie :

L'émergence de maladies virales constituent un vrai challenge pour la communauté internationale avec un impact majeur sur la santé mondiale.

1. Réservoir

La chauve-souris pourrait être le réservoir du Sars-CoV-2. Cependant, ces derniers sont également le réservoir d'autres variété de CoV, type Sars-CoV et de type Mers-CoV [24].

2. Contagiosité

Le taux de reproduction (R_0) est le nombre moyen de sujets auxquels un malade peut transmettre la maladie. Le cas du SARS-COV, le R_0 est supérieur à 1 ce qui signifie que la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action, d'où l'importance du confinement.

Selon plusieurs études, le risque de contamination est au maximum les premiers jours mais pourrait persister plus de trois semaines après.[24] [25]

3. Transmission

La transmission interhumaine constitue est la principale voie de transmission [24]. Cependant, Le virus peut être également transmis par inhalation de gouttelettes, par exposition aux sécrétions d'un malade, au contact de surfaces infectées ou au touché des yeux, bouche, nez par des mains contaminées. La transmission verticale n'a toujours pas été prouvée. [25] [26]

4. La période d'incubation

Elle se définit comme étant l'intervalle entre la date d'un premier contact avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des premiers signes cliniques. Il s'agit d'une notion importante pour déterminer la durée de l'isolement nécessaire afin de mieux contrôler la propagation de l'infection.

Selon l'étude de Guan et al. l'incubation varie de 2 à 14 jours (avec une moyenne de 05 jours) pouvant aller parfois jusqu'à 24 jours[27].

5. Âge et sexe

L'âge moyen de l'infection par le SARS-CoV chez l'adulte était de 55 ans avec une nette prédominance masculine, selon les différentes études menées à Wuhan [28].

Bien que l'atteinte chez les enfants soit moins fréquente et surtout moins grave. Néanmoins certains cas de nourrissons de moins d'un mois ont été rapporté [29].

6. Disparités raciales et ethniques :

Il est primordial de rappeler que la gravité de l'infection par le SARS-Cov et le taux de mortalité varie en fonction des origines ethniques. [30]

D'après une étude américaine récente réalisée en 2020 portant sur 300 000 patients COVID-19, les groupes de minorités raciales (hispaniques, asiatiques...) ont un risque d'hospitalisation plus élevé que les patients de race blanche vue le risque important d'exposition au SRAS-CoV-2 [31].

7. Facteurs de risque

Toute personne de tous âges est à risque de contracter la maladie. Cependant, la présence de comorbidités sous-jacentes à savoir (l'âge supérieur à 60 ans, l'HTA, l'obésité, le tabagisme, les maladies cardiovasculaires respiratoires et rénales chroniques et néoplasiques, le diabète, les patients greffés d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques...) ont un risque important de développer une forme sévère du COVID -19. Ce qui implique, selon Stokes et al. un taux d'hospitalisation six fois plus élevé chez ceux ayant des comorbidités (45,4 %) par rapport à ceux en bonne santé (7,6 %) [32].

8. Le taux de létalité :

L'estimation actuelle du taux de létalité mondial pour la COVID-19 est de 2,2 % selon l'OMS. Cependant, ce dernier varie considérablement d'un pays à l'autre. Il est fortement affecté par les conditions préexistantes sous-jacentes et la gravité de la maladie.[30]

C. Tableau clinique :

La toux, la fièvre, les myalgies et les maux de tête sont les symptômes les plus fréquemment signalés dans la COVID19. D'autres caractéristiques, notamment la diarrhée, le mal de gorge et les anomalies de l'odorat ou du goût, ont également bien été décrit. L'atteinte des voies respiratoires supérieures à savoir la congestion nasale et l'éternuements ont largement été rapporté avec la variante Omicron.[33]

Le tableau de pneumonie avec toux, fièvre et dyspnée est la manifestation grave la plus fréquente de l'infection. Bien que les troubles de l'odorat ou du goût soient plus fréquentes dans la COVID-19 que dans d'autres infections respiratoires virales, il n'existe aucun symptôme spécifique au COVID-19. Cependant, l'apparition de dyspnée, la semaine qui suit l'apparition des premiers symptômes peut être fortement en faveur du COVID-19. [34]

D. Les complications:

Les principales complications signalées chez les patients atteints du SRAS-CoV-2 sont :

- les Coagulopathies, principalement la CIVD, les thrombophlébites veineuses, l'EP...
- Les complications cardiovasculaires ; la péricardite aiguë, la myocardite ...
- l'IRA retrouvée chez environ 5% des patients [35].
- la septicémie et la défaillance multiviscérale [36].

E. Diagnostic biologique :

1. Prélèvements :

La réalisation du prélèvement doit prendre en compte la dynamique de l'excrétion respiratoire qui est maximale à la fin de la première semaine après contamination et pendant les 03 premiers jours suivant l'apparition des premiers symptômes [37]. Après la première semaine, on note une meilleure détection au niveau des prélèvements profonds mais aussi des selles.

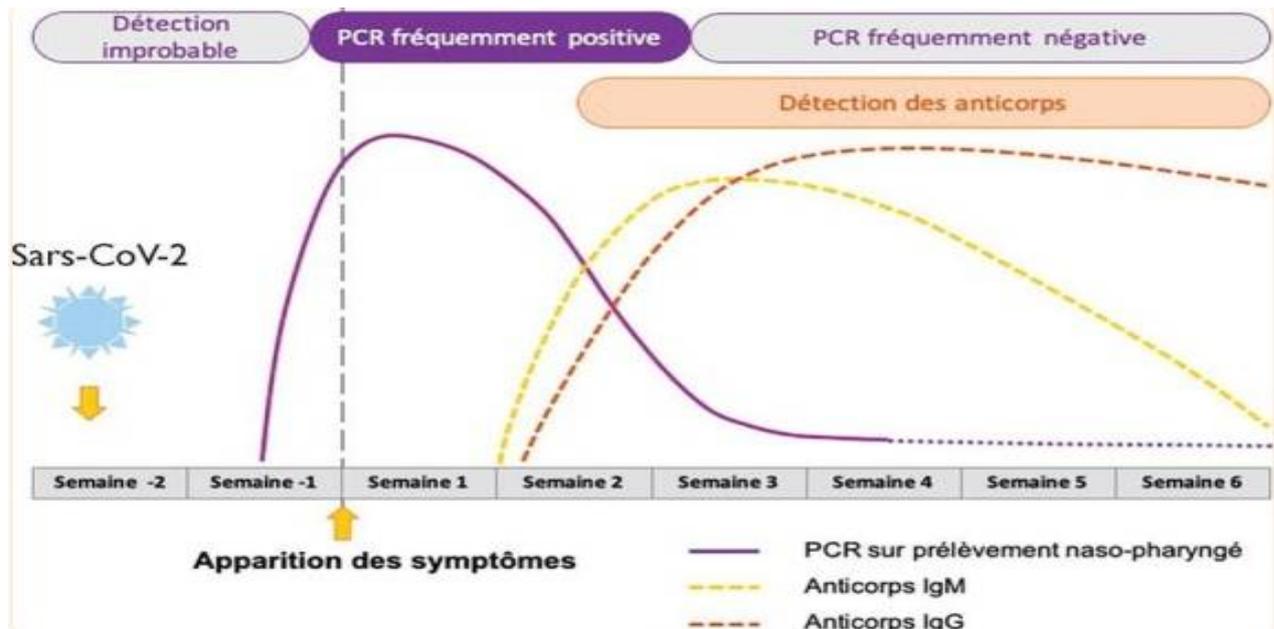


Figure 3: Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection[37]

Le prélèvement naso-pharyngé est réalisé en première intention. Il exige un personnel formé, expérimenté et bien équipé. Il consiste à insérer un écouvillon dans le nez tout en suivant le plancher de la fosse nasale et à le faire tourner pour récupérer des cellules de la muqueuse riches en virus[38].

En seconde intention, le LBA ou l'aspiration bronchique, surtout si le prélèvement nasopharyngé est négatif et avec une forte suspicion clinique [39]. Les prélèvements de sang veineux sont destinés aux tests sérologiques.

2. Les Tests COVID :

a) Tests antigéniques :

Ils détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2, ils peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés ou des prélèvements des voies respiratoires basses. Bien qu'ils permettent le diagnostic précoce de la maladie, ils ne sont pas recommandés en usage clinique par l'OMS en raison de leurs manques de sensibilités en présence de faibles charges virales[40].

b) Tests sérologiques :

Ils sont utilisés que pour rechercher une immunité post infection ou post vaccinale et non à but diagnostique. Cependant, l'utilisation de ces tests exige une connaissance des aspects physiopathologiques et cliniques et une maîtrise technique permettant ainsi leur évaluation et leur validation [41].

c) Tests moléculaires :

Le diagnostic d'infection par le Sars-CoV-2 repose essentiellement sur une recherche qualitative du génome viral par la technique de RT-PCR. Cette dernière, consiste à une amplification d'une séquence d'ARN. Cette étape est précédée par une transcription inverse de l'ARN en ADN complémentaire. Ainsi, cette dernière, sera amplifier selon les trois principales étapes : dénaturation, hybridation et élongation [42]. Il existe différentes stratégies de détection des ARN viraux, avec des sensibilités et/ou des TAT très variables. La commercialisation de plus de 370 tests moléculaires rend le choix du biologiste parfois très difficile [41].

Qu'il soit de format simplex ou multiplex, ils ont nettement amélioré la prise en charge des patients en raison de leurs grande sensibilités mais avec un cout considérable [43].



Coagulation

A. Rappel sur l'hémostase :

L'hémostase regroupe l'ensemble des phénomènes physiologiques qui permettent la prévention et à l'arrêt de saignement suite à une blessure ou un geste chirurgical. On distingue classiquement trois périodes interdépendantes à savoir : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire :

Les vaisseaux, les plaquettes, le fibrinogène et le FvW sont les principaux acteurs de l'hémostase primaire. Les glycoprotéines (GP) présentes à la surface de la plaquette ont un rôle primordial dans le phénomène d'adhésion. Cependant, la GPIb-IX-V se lie à l'endothélium via le facteur Willebrand mais également au collagène tout comme la GPIa-IIa .

Quand les plaquettes adhèrent au sous-endothélium, la GP IIb-IIIa fixe le fibrinogène et forme ainsi des ponts entre les plaquettes activées, phénomène appelé l'agrégation. Un pont entre deux molécules de GP IIb-IIIa sera également formé par l'intermédiaire du FvW. Les petits granules contenus dans les plaquettes jouent également un rôle important. En effet, dès que les plaquettes adhèrent au vaisseau lésé, ces dernières sont activées et libèrent leur contenu en granules dans la circulation permettant ainsi d'entretenir leur agrégation. Une fois les plaquettes activées, et grâce à de nombreuses réactions biochimiques ayant lieu à l'intérieur de ces cellules, le clou plaquettaire sera formé. [44]

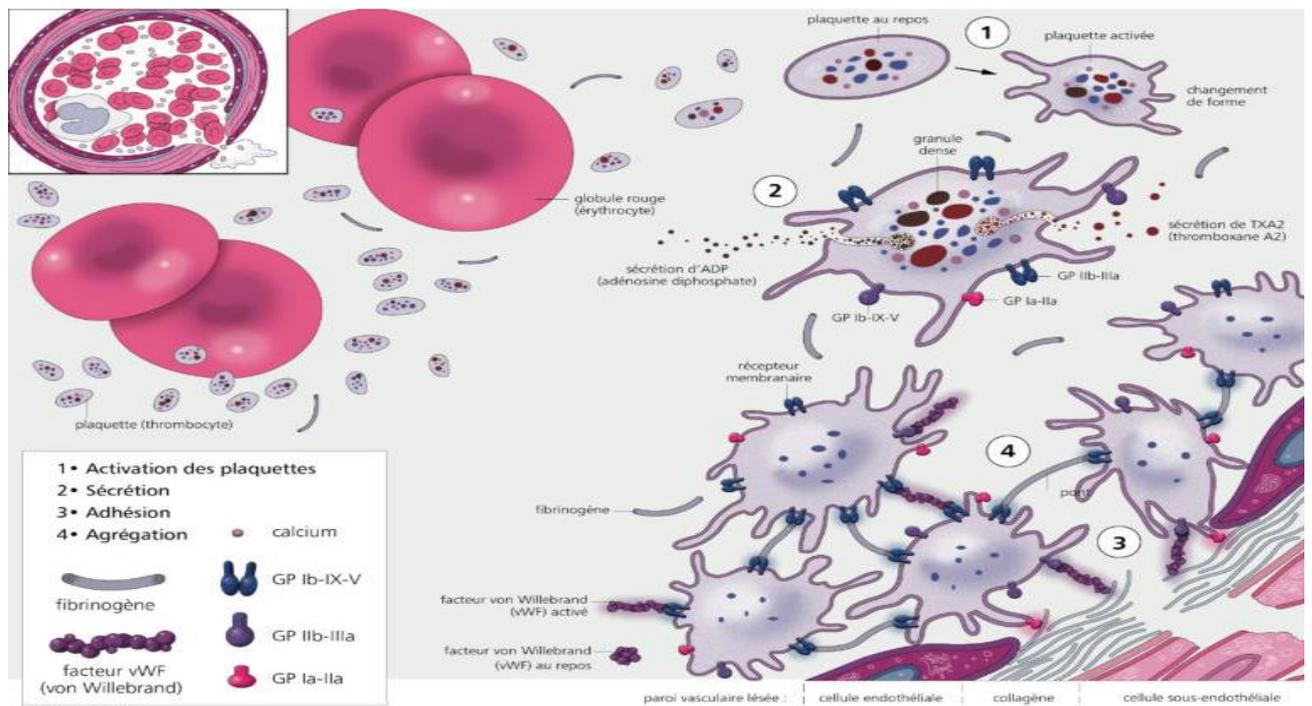


Figure 4: Représentation de l'hémostase primaire [44].

La coagulation :

Dès que le clou plaquettaire est formé, il doit obligatoirement être consolidé par les mailles de fibrine. La transformation en fibrine soluble se produit sous l'action de la thrombine (FIIa), une enzyme existant sous une forme inactive dite prothrombine (FII), présente dans le sang uniquement sous sa forme active. Son activation est le résultat d'une série d'activation de plusieurs molécules enzymatiques, appelée la cascade de la coagulation.

Le déclenchement de cette dernière a lieu lorsque le sang rentre en contact avec le FT, présent au niveau du sous endothélium, mais non présent dans la circulation. Une fois la brèche formée, le FT est mis au contact avec le sang. Il se fixe au facteur VII qui sera activé en FVIIa. Le complexe enzymatique FT/FVIIa activera, le facteur X en facteur X activé (FXa), en présence de calcium et de phospholipides. A son tour,

le facteur Xa et le facteur V forment le complexe prothrombinase qui activera la prothrombine en thrombine, responsable de la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble [44].

Le complexe FT/Facteur VIIa, sera également capable d'activer le facteur IX ou facteur anti-hémophilique B. Le Facteur IXa présent à la surface des PL formera, un complexe enzymatique activateur du FX, en présence de facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) rejoignant ainsi la voie de la coagulation initiée par le FT. Il est important de noter que le facteur von Willebrand transporte le FVIII en circulation dans le sang et le protège de la dégradation enzymatique.

Le Facteur X peut être également activé par d'autres voies d'activations. Cependant, quand le sang rentre en contact avec une surface électronégative à titre d'exemple le verre, la coagulation sera déclencher sans faire appel au FT. Elle est capable d'activer le facteur XII qui activera à son tour, le facteur XI et ce dernier activera le Facteur IX. Une fois ce dernier activé, et en présence du facteur VIII et du calcium, le Facteur X sera activé en Facteur Xa. La thrombinoformation est un phénomène explosif. La thrombine est capable d'amplifier la cascade de la coagulation et ainsi sa propre formation [44].

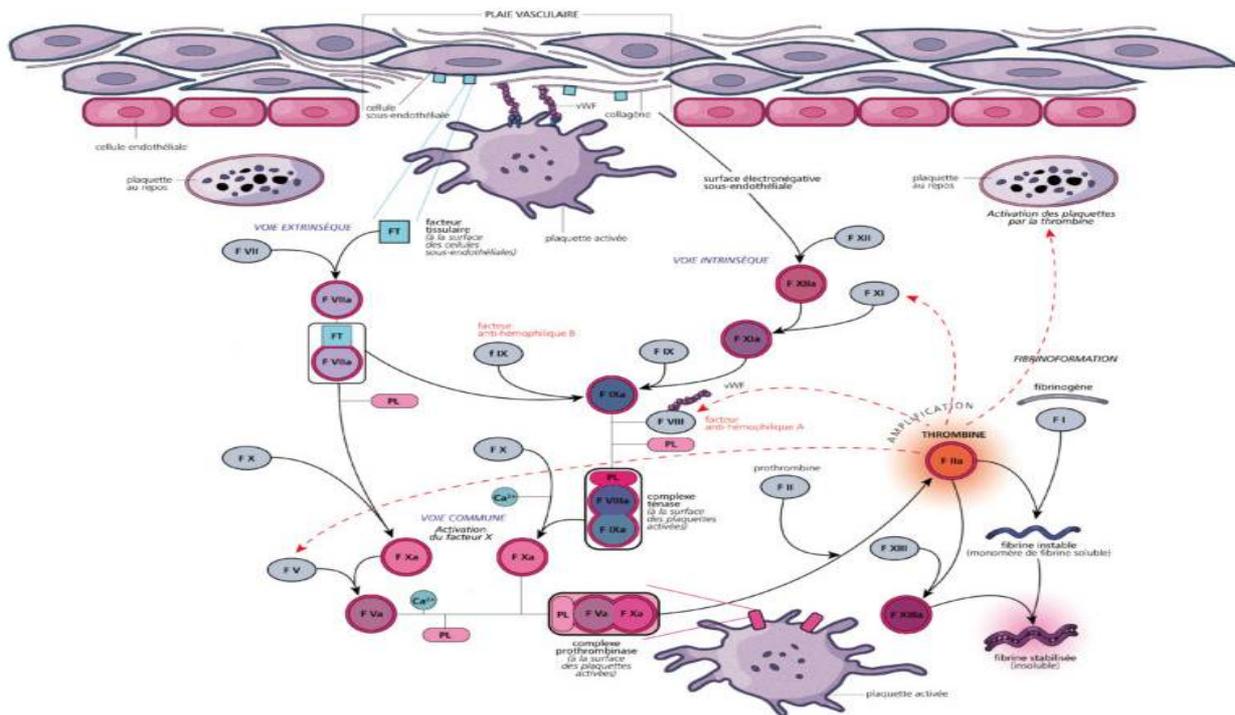


Figure 5: Schéma de la cascade de la coagulation [44]

Tout comme chaque système d'activation, il possède évidemment un système naturel inhibiteur afin d'éviter son emballement ; tel est le cas de la coagulation. Cette inhibition est assurée essentiellement par 4 inhibiteurs comme le résume le tableau ci-dessous [43].

Tableau 2: les inhibiteurs de la coagulation

Inhibiteurs de la coagulation	Inhibition
Antithrombine (serpine)	FIIa, FXa, IXa, XIa, XIIa
Protéine S	Cofacteur de la protéine S
Protéine C (activée)	FVa, FVIIIa
Inhibiteur de la voie tissulaire (TFPI)	FVIIa, FXa, facteur tissulaire

La fibrinoformation :

Lorsque le seuil de concentration de la thrombine est atteint, le fibrinogène soluble sera transformé en monomère de fibrine sous l'effet de la thrombine. Ces monomères se lient entre eux par des liaisons hydrogènes, pour former le réseau de fibrine. Ainsi, Le caillot de fibrine instable est formé.

La stabilisation et la consolidation de ce dernier, passe forcément par le facteur XIIa qui crée des liaisons covalentes fortes entre les polymères de fibrine [45].

La fibrinolyse :

Consiste à une dissolution de la fibrine à l'arrêt du saignement. Plusieurs enzymes interviennent à titre d'exemple, la plasmine qui assure la dissociation de la fibrine et la rend soluble. [46].

B. Classification des troubles hémostatiques :

1. Les Troubles thrombotiques :

a) Thrombopénies

C'est la diminution du nombre de plaquettes. Ils peuvent être due soit à un déficit de production soit à une consommation importante à titre d'exemple : l'hémorragie, la splénomégalie...

b) Thrombopathies :

Elles peuvent être constitutionnelles ou acquises.

▪ Thrombopathies constitutionnelles

- **Syndrome de Bernard-Soulier** : qui est une absence ou une anomalie du complexe glycoprotéique GPIb-IX-V (récepteur du FvW).

– **Thrombasthénie de Glanzmann** : qui se définit comme une absence ou anomalie du complexe glycoprotéique GPIIb-IIIa (récepteur du fibrinogène et de nombreuses autres protéines).

-**Anomalies de la sécrétion plaquettaire** : soit par absence de granules denses, ou par anomalie de la voie des prostaglandines, soit par déficit sélectif d'une protéine contenue dans les granules alpha.

▪ **Thrombopathies acquises :**

Peuvent être d'origine médicamenteuses (l'acide acétylsalicylique ou le clopidogrel...) ou dans le cadre de l'insuffisance rénale ou de certaines hémopathies malignes.

c) Maladie de Von Willebrand :

C'est l'une des maladies hémorragiques familiales les plus courantes. Il s'agit d'une atteinte quantitative ou qualitative du FvW, indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium [47].

2. Troubles de la coagulation :

Il s'agit d'un dysfonctionnement de la capacité de l'organisme à contrôler la formation de caillots sanguins. Ils peuvent être responsable d'hémorragies ou de thromboses.

a) Maladies de la voie intrinsèque :

Dont le chef de file l'hémophilie qui se définit par un déficit en facteur anti-hémophilique A qui est 4 à 5 fois plus fréquente ou un déficit facteur anti-hémophilique B [48].

b) Maladies de la voie extrinsèque

On distingue :

- les déficits constitutionnels :

Ils concernent les facteurs V, VII et X ; ils sont rares et touchent les deux sexes.

- les déficits acquis :

- La carence en vitamine K : intéressant les facteurs dit « Vit K dépendants » qui sont les facteurs II, VII, IX, X. Elle peut être due à ; un manque d'apport alimentaire, une anomalie du transit intestinal, un ictère ou une prise médicamenteuse.
- Les insuffisances hépatiques : induisent une diminution globale et non sélective de l'activité des facteurs synthétisés par le foie.

c) Maladies de la formation de fibrine

- Défaut de synthèse du fibrinogène : retrouvé essentiellement dans les hépatites, les cirrhoses...

- Déficit en facteur XIII : c'un déficit constitutionnel très rare. Il se manifeste précocement dans la vie des patients homozygotes.

C. Tests d'exploration de l'hémostase :

a) La numération plaquettaire

C'est un examen basique de routine mais fondamental. Il permet le comptage des plaquettes. Les valeurs normales varient entre 150 à 500 G/L. Elle nous renseigne sur l'importance de la consommation et/ou la dilution, que ce soit dans un contexte hémorragique ou thrombotique. [45].

b) Le temps de céphaline activée ou TCA

C'est le temps nécessaire pour qu'un plasma citraté et déplaqueté coagule. Il explore la voie intrinsèque et la voie finale commune. Il s'exprime en seconde. Le rapport TCA patients/ TCA témoin doit être inférieur à 1,2.

c) Le temps de quick ou TQ

C'est le temps nécessaire pour que le plasma sanguin citraté du patient coagule. Il permet l'exploration de la thromboplastinoformation, la thrombinoformation et la fibrinoformation. Les résultats peuvent être exprimés en seconde ou en pourcentage.

$INR = [TQ \text{ malade} / TQ \text{ témoin}] \text{ ISI}$. L'utilisation de ce dernier, a pour but de faciliter la comparaison des résultats du TP entre laboratoire essentiellement pour la surveillance des traitements par AVK.

d) Le temps de saignement (TS) :

C'est le temps qui s'écoule entre la création d'une blessure et l'arrêt du saignement. Il permet le dépistage du risque hémorragique chez le patient avant une intervention chirurgicale. Il est réalisé par la technique d'Ivy.

e) Taux de fibrinogène :

Le fibrinogène joue un rôle primordial dans l'hémostase. Il constitue un substrat pour trois enzymes majeures à savoir la thrombine, la plasmine et le facteur XIIIa. Sa concentration normale varie entre 1,5 et 4 g/L.

f) Dosage des D-Dimères

Ils se définissent comme étant le produit de la dégradation de la fibrine. Ils témoignent d'une coagulation accrue.

Les méthodes de dosage reposent essentiellement sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Les méthodes semi-quantitatives (agglutination) sont suffisante afin confirmer ou affirmer un processus de fibrinolyse. Cependant, l'utilisation des méthodes quantitatives (ELISA) est indispensable pour écarter le diagnostic des thromboses veineuses. Les DD sont d'une grande sensibilité mais manque en spécificité en ce qui concerne les maladies thrombotiques, d'où l'intérêt du recours à d'autres examens complémentaires pour confirmer le diagnostic.[49] [50]



Covid et coagulation

De nos jours, le mécanisme d'hypercoagulabilité induit par le SARS-CoV-2 n'a pas été entièrement élucidé. Selon certains auteurs, l'activation de la coagulation retrouvée essentiellement dans les formes graves est similaire à une CIVD qui se manifeste cliniquement par un tableau de microangiopathie thrombotique et biologiquement par une élévation des DD, une thrombocytopénie et une consommation des protéines de la coagulation. [51]

Bien que les mécanismes responsables de thrombose soient mal connus voire complexes et multifactoriels, le rôle de l'endothélium et le glycocalyx est capital dans la coagulopathie induite par la COVID19. [52]

Une fois la personne infectée, le SARS-CoV-2 pénètre à l'intérieur de la cellule via l'ACE 2 présent essentiellement au niveau des cellules épithéliales alvéolaires et endothéliales, des reins, du cœur et de l'intestin. Cette liaison de la protéine virale spike et de l'ACE2 induit une diminution de l'expression de cette dernière et par conséquent, la production de l'angiotensine 2 puissant vasoconstricteur et pro-inflammatoire par activation du système rénine angiotensine, Ce qui favorise l'adhésion et l'agrégation plaquettaire et augmente considérablement le risque d'EP, d'HTA et de fibrose [53].

Une fois la cellule endothéliale infectée voire activée, elle libère le contenu de ses granules de Weibel-Palade, à savoir le FvW dans la circulation sanguine. Agissant comme un « pont », le FvW assure l'adhésion, d'une part des plaquettes entre elles-mêmes et d'autre part des plaquettes activées et des cellules endothéliales ou sous-endothéliales endommagées.

Le dysfonctionnement endothélial résultant de cet état infectieux et inflammatoire, est responsable d'une hyper-expression du FT activateur majeur de la coagulation [54]. Les cellules en circulation à savoir les monocytes, les neutrophiles et les microparticules pro coagulantes circulantes adhèrent à leurs tours à l'endothélium pro-adhésif en raison de l'hyperexpression des protéines d'adhésions tels que ICAM1 et VCAM, Par conséquent, il aura une libération de pièges extra-cellulaires par les neutrophiles ce qui favorise la survenue des thromboses. [55]

Cependant, la présence dans la circulation de quantité non négligeable de thrombine induit un état d'hypercoagulation. Mise à part le rôle des cellules endothéliales dans l'activation de la coagulation, elles assurent également la régulation des réactions inflammatoires et immunitaires locales et systémiques en régulant la libération de cytokines pro-inflammatoires à savoir l'interleukine 2, l'IL-6 et le TNF- α . [56]

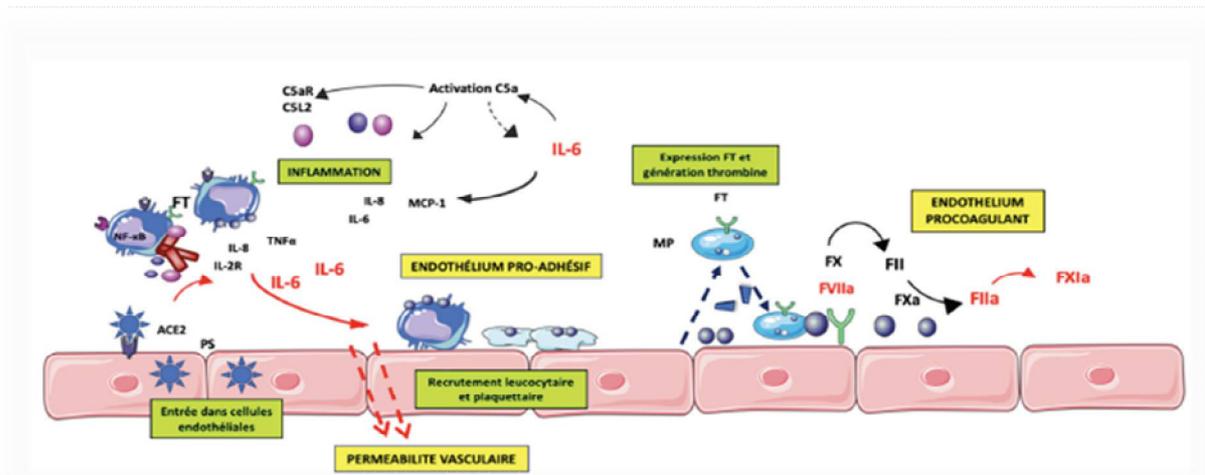


Figure 6: Hémostase et COVID-19 [57]

L'IL-6 est secrété par les cellules épithéliales, les monocytes et les lymphocytes. Il permet l'augmentation de la perméabilité vasculaire, et assure la sécrétion de cytokines pro inflammatoires à savoir ; IL-8 et MCP-1, à l'origine de l'orage cytokinique. [58] Il est important de rappeler que l'hypoxémie profonde même en dehors de l'infection par le SARS-CoV induit une vasoconstriction hypoxique à l'origine d'occlusion vasculaire observée principalement dans les capillaires pulmonaires. [59] Elle augmente également la viscosité sanguine, ce qui sera responsable de l'activation des facteurs induits par l'hypoxie.[60] Composé de deux sous unités : la sous-unité HIF- β , présente à la surface de toutes les cellules nucléées, et de la sous-unité HIF- α , ces facteurs transcriptionnels hétérodimériques sont fortement impliqués dans la physiopathologie de la coagulopathie associée au COVID.

HIF- α normalement hydroxylé et dégradé en situation de normoxie, est conservé en cas d'hypoxie et se lie à HIF- β initiant ainsi la transcription de gènes contribuent à l'adaptation à l'hypoxie à savoir le gène de l'érythropoïétine et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire responsable de la production de davantage de vaisseaux sanguins. Néanmoins, la transcription de certains gènes sera régulée à la baisse, à savoir le FT et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 [61]. Dans le poumon d'un sujet sain, il a un équilibre entre la coagulation et la fibrinolyse, de ce fait les dépôts de fibrine influant la viabilité de l'épithélium pulmonaire sont finement contrôlé. Il a bien été démontré que l'activateur du plasminogène urokinase, une fois lié à son propre récepteur, élimine l'excès de dépôts anormaux de fibrine au niveau pulmonaire en augmentant l'efficacité de la fibrinolyse à la surface des cellules épithéliales [62].

L'altération de cette fonction fibrinolytique lors de l'inflammation pulmonaire est à l'origine d'une accumulation anormale de fibrine dans les espaces alvéolaires vue l'augmentation de l'activité pro-coagulante, ce qui altère les échanges gazeux. [63] Ainsi, on a noté la présence de fibrine avec une augmentation du PAI-1 dans l'analyse du LBA chez les patients infectés par le SARS-CoV durant l'épidémie de 2002-2003 [64]. La présence d'anticorps anti-phospholipides contribue également à la thrombose. Bien que les mécanismes physiopathologiques par lesquels l'ACC favorise les thromboses ne sont pas encore bien élucidés.

L'activation des cellule endothéliales, des monocytes des plaquettes et du complément suite à l'interaction entre l'ACC et les protéines de la coagulation et de la fibrinolyse (protéine C, prothrombine...), favorisent la production de cytokines pro-inflammatoires. [65]

Bien que le virus de la dengue et de l'Ebola sont connus pour activer la cascade de coagulation induisant un tableau de CIVD avec des stigmates hémorragiques, l'infection par le Cononavirus se manifeste plutôt par un état prothrombotique. [66]



Discussion

De nouveaux cas de pneumonie liés au coronavirus appelé SARS-CoV-2 ont été signalés en Chine le mois de décembre 2019 [67]. Cette zoonose caractérisée par une infectiosité élevée et une mortalité et morbidité importante, a fait l'objet de plusieurs études à travers le monde à la suite de la déclaration de l'OMS le 11 mars 2020 la pandémie de la COVID 19.

Sur le plan biologique, une augmentation importante des paramètres du bilan d'hémostase (à titre d'exemple les DD), des marqueurs d'inflammations (CRP, Ferritine...), associés à d'autres paramètres biologiques (LDH, Troponine ...) sont prédictif de mauvais pronostic. [68]

Ce qui explique en grande partie le risque thrombotique considérable chez les patients présentant des formes grave de la maladie. De ce fait, une métaanalyse des différentes études portant sur les anomalies du bilan d'hémostase au cours de la COVID est indispensable pour une meilleure interprétation du bilan biologique chez ces patients.

Facteurs de risque et COVID :

L'étude menée par l'Assurance maladie et Epi-Phare portant sur plus de 87 800 cas, parmi lesquelles 15 660 sont décédées à l'hôpital, a mis en évidence une disparité entre les deux sexes avec une prédominance masculine à savoir 1,4 fois plus de risque d'être hospitalisés par rapport aux femmes. Le risque d'hospitalisation ou de décès augmentent également de façon exponentielle avec l'âge. Ainsi comparé aux patients âgés de 40 à 44 ans, le risque d'hospitalisation a doublé chez ceux âgés entre 60 et 64 ans, triplé pour ceux âgés de 70 à 74 ans. Il a été multiplié par 6 chez les 80–84 ans et par 12 chez les patients ayant plus de 90 ans [69].

D'après une série de cas de 355 patients décédés en Italie et mise à part, l'âge avancé de plus de 70 ans, le score SOFA élevé, la présence de comorbidités sont un facteur prédictif de décès. [70].

L'étude chinoise portant sur le 72 314 cas, menée par le centre chinois de contrôle des maladies confirme cette hypothèse et a mis en évidence d'autres facteurs de risque à savoir ; le diabète, les pathologies malignes, les maladies respiratoires (asthme et BPCO), cardiovasculaires (HTA) et rénales (Insuffisance rénale). [68]

Anomalie de l'hémostase et COVID 19

Depuis le tout début de l'épidémie du SARS-Cov2 à Wuhan en Chine, et selon une méta-analyse réalisée autour de 31 études, de nombreuses modifications des paramètres de l'hémostase portant essentiellement sur les DD et les plaquettes ont été décrit principalement ceux associés aux formes grave de la COVID -19. [71]

Plusieurs études ont également conclu à une association étroite entre l'augmentation des taux plasmatiques des DD supérieur à 1000 µg/L, de l'interleukine 6, la thrombopénie modérée et le pronostic défavorable chez les patients COVID-19, ce qui impliquerai un risque important d'admission aux USI. [72] Cependant, selon une cohorte portant sur 183 cas, le taux de mortalité était de 11,5 % avec une augmentation du taux des DD chez 71 % des patients décédés suite à un SDRA. [73]

Tout comme l'étude de Zhou et al, l'étude chinoise menée à propos de 201 cas hospitalisés initialement pour pneumonie. Le taux de mortalité était de (22 %) dans un tableau de SDRA avec une augmentation importante des DD comparé aux patients atteints de SDRA ayant survécu (890ng/ml vs 5270 ng/mL avec un $p = 0,001$). [74]

Mise à part leurs spécificités, leurs valeurs prédictives positives reste faible dans le cadre des tableaux cliniques ou l'incidence d'évènements thromboemboliques est faible. Néanmoins, dans les formes sévères de COVID-19 où le risque de survenue des complications thrombotiques est important, un taux de DD $> 5 \mu\text{g/mL}$ est associé à un haut risque thrombotique, avec une VPP allant jusqu'à 50%. [75]

Cependant la grande variabilité des résultats fournis par les différentes méthodes analytiques incite à un ajustement des valeurs seuils diagnostiques selon la méthode utilisée. [76]. La cinétique des DD est d'un apport considérable, ainsi une augmentation rapide ou de plus de 50% est fortement associée à la survenue d'évènement thrombotique [77]. Chez les patients ayant une insuffisance respiratoire grave, la coagulation intravasculaire disséminée est fréquemment survenue chez (71,4 %) des patients décédés à la suite du Covid-19. [78]

Cependant, fait intéressant, une forme bien particulière de coagulopathie appelée : coagulopathie associée au COVID-19 (CAC) a également été décrite chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2. Résultant d'une interaction complexe entre la coagulation et les régulateurs de l'inflammation, la CAC se manifeste par un tableau bien particulier, contrairement aux anomalies de la CIVD classique induite par les septicémies (SIC) ou observées chez le polytraumatisé. [79]

Selon l'étude prospective menée en France par Helms et al. La prévalence de la CIVD était comprise entre 0 et 0,04 % selon le score utilisé. Le SIC score pour l'évaluation du risque de CIVD et dont le calcul inclut le taux des plaquettes, le TP et le score SOFA positif, n'était positif que chez 22 patients. [80] Par ailleurs, le risque de développer une forme sévère de la COVID-19 est 5 fois plus important en présence d'une thrombopénie [81]. D'autre part, l'élévation du taux plasmatique du FvW a été reconnu comme marqueur de mauvais pronostic de la maladie. Néanmoins, son dosage ne peut être réalisé en routine vu son coût relativement élevé. [82]

Cependant, dans les formes légères voir modérées de la COVID-19, on retrouve des taux plasmatiques élevés de fibrinogène, des D-Dimères et de la CRP. Un allongement important du TP et du TCA. La thrombocytopenie est légère, le taux de plaquettes est d'environ $100 \times 10^9/L$.

[83]. Contrairement aux patients atteints de formes sévères de la COVID-19, on assiste à une lymphopénie, une thrombocytopénie modérée à sévère, avec un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/L$, une augmentation du taux de fibrinogène $> 8 \text{ g/L}$ et un allongement minime du TCA et/ou du TP. [84]

Il est important de signaler qu'une récente étude à propos de 35 patients admis pour COVID 19 avec un TCA allongé, a retrouvé que plus de 90 % révélés étaient positifs pour l'anticoagulant lupique. La persistance de ces derniers peut être associée à un risque thrombotique accru dans le cadre du syndrome des antiphospholipides. [84] [85]

Néanmoins, leurs recherches chez 56 patients atteints de la Covid-19. Dont, 27 avaient une forme modérée et 29 avaient une forme sévère ont démontré que seuls les anticorps anticardiolipine type IgG étaient associés à des formes sévères de la maladie, nécessitant l'admission en réanimation. [86]

Par conséquent, une stratification précoce des patients, en se basant sur les paramètres ci-dessus, permet de réduire considérablement le taux de mortalité. Si l'implication pronostique de ces facteurs dans les formes sévères de la maladie a fait l'unanimité auprès des scientifiques, d'autres anomalies de l'hémostase, restent plutôt controversées, à titre d'exemple : l'allongement du TCA et la diminution du TP [85], s'ajoute à cela les autres anomalies du bilan biologique à savoir ; l'élévation du LDH, du taux de ferritine et de l'IL-6. [2]

Les événements thrombotiques :

Les complications thrombotiques résultant des troubles de l'hémostase et de l'hypercoagulabilité sont, de nos jours, bien documentées par la littérature. Bien que la thrombose soit une composante prédominante dans le cadre de l'infection par le COVID 19, retrouvée chez 5 % à 30 % des patients hospitalisés. [73]

Cette dernière n'a peu ou pas été rapportées par les séries chinoise en raison de facteurs épidémiologiques impactant la survenue des thromboses (à savoir la race, et l'origine ethnique...). En effet, le risque de survenue d'évènements thromboembolique est trois à quatre fois plus important chez la population caucasienne comparée à la chinoise. [87]

Cependant, une étude récente menée dans deux hôpitaux de Wuhan ; a révélé que 85,4 % des patients hospitalisés aux USI (48 cas au total), avaient présenté une TVP. On a retrouvé un taux de DD beaucoup plus élevés chez ces derniers comparé aux patients sans MTEV ($5200 \pm 300\text{ng/mL}$ vs $800 \pm 1200 \text{ ng/mL}$ avec un $p < 0,001$). [88]

Selon une cohorte française, la COVID s'avère pro-thrombotique comparativement aux autres pneumonies respiratoires graves. En effet, l'EP était retrouvé chez 20% des patients hospitalisés aux USI, un taux deux fois plus important par rapport aux autres étiologies des pneumonies. [89]

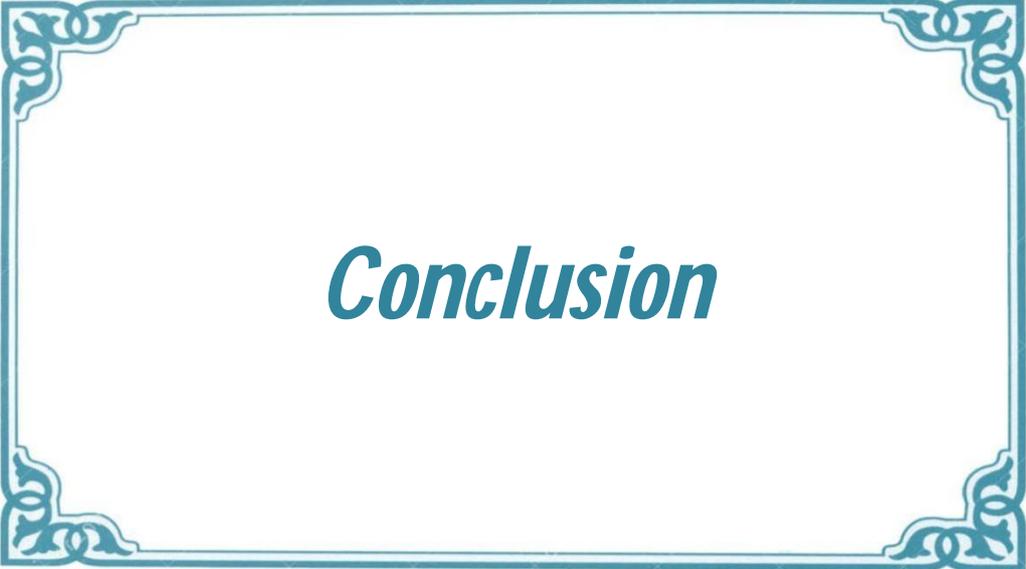
Ce qui concorde également avec l'étude de Helms et al. à propos de 150 cas de COVID-19 admis pour SDRA, 18% avaient manifesté un MTEV essentiellement des EP. [90]

Selon les données de la littérature, la TVP et l'EP sont les événements thrombotiques les plus fréquemment retrouvés (20 à 30 %) dans le cadre de la COVID-19. [91] Contrairement aux complications hémorragiques très peu ont été rapportées, ce qui est en faveur de l'état d'hypercoagulabilité induit par la COVID-19. [85]

De ce fait, l'identification des facteurs de risque de thrombose par les cliniciens est indispensable afin de prévoir ce genre de complications. En effet, parmi 198 cas hospitalisés aux Pays-Bas pour COVID-19, l'incidence cumulée des complications thromboemboliques était de 31 %. [92] On a noté également une augmentation du rapport neutrophiles/lymphocytes et du taux de DD chez 17 % ayant été diagnostiqué de TEV. [91]

Dans une autre étude américaine portant sur 400 cas dont 144 cas admis aux USI, le taux de survenue d'évènements thrombotiques était de 9,5%. De nombreux paramètres biologiques ont été associés de façon indépendante à un grand risque de survenue d'évènement thrombotique à savoir un taux de plaquettes $> 450 \times 10^9/L$, des D-dimères $> 2500 \text{ ng/mL}$, un taux de CRP $> 100 \text{ mg/L}$ avec une VS $> 40 \text{ mm/h}$ [93]

Cependant, certains facteurs n'ont tout de même pas été incriminer dans la survenue d'évènements thrombotiques dans le cadre de la COVID tel que l'obésité et les antécédents d'évènements thrombotiques... [91]



Conclusion

La pandémie de la COVID 19 a profondément affectée les systèmes de santé à travers le monde. Le taux important et croissant de mortalité a suscité l'intérêt aux près de la communauté internationale. Conscient de l'importance d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques complexes responsable de l'infection par le SARS-COV, plusieurs hypothèses ont été avancées. A côté de l'infection respiratoire, cet état d'hypercoagulabilité, rapporté par plusieurs études, est responsable de trouble d'hémostase et de coagulation surtout dans les formes graves de la maladie ce qui impose une surveillance biologique étroite afin d'identifier les patients à risque.

La coagulopathie liée au COVID 19 se traduit sur le plan biologique par de nombreuses modifications des paramètres d'hémostase dont le monitoring est indispensable, essentiellement le taux des D-dimères élevés, facteur prédictif d'une forme grave de la maladie.

Cependant une évaluation des autres facteurs de risque thrombotique doit être également effectuée chez patients atteints de la COVID 19.

Dans l'espoir d'un traitement antiviral efficace, les mesures préventives, la vaccination, les traitements antithrombotiques à but prophylactiques ou curatives s'imposent, pour une meilleure prise en charge de ces patients.



Résumé

Titre : Coagulopathie et COVID19

Auteur : Yousra EL KHAYAT

Mots clés : COVID19, SARS-CoV2, Coagulopathie, D-Dimère, thrombose,

Le virus SARS-CoV-2 a provoqué une pandémie mondiale. Il est responsable dans la plupart des cas d'un syndrome grippal, parfois d'un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) menant à une hospitalisation. À côté de l'infection respiratoire, les troubles d'hémostase et le pouvoir pro-thrombotique du virus a fait l'objet de descriptions de cas ou de séries de cas et des hypothèses physiopathologiques ont été formulées.

Plusieurs facteurs de risques sont responsables de forme sévère de la maladie. Les mécanismes physiopathologiques exacts conduisant au phénotype pro-thrombotique sont pour le moment inconnus. Cependant trois facteurs peuvent être mis en jeu : l'hypercoagulabilité due à l'excès de dépôt de fibrine et l'activation de la coagulation avec défaut de fibrinolyse. L'agression endothéliale induisant un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire augmentant ainsi le risque de thrombose. La stase veineuse induite par les hauts-niveaux de pression télé-expiratoire positive appliqués chez les patients en SDRA

La coagulopathie liée au COVID 19 se traduit sur le plan biologique par de nombreuses modifications des paramètres d'hémostase, à savoir l'allongement du TCA , augmentation des DD ;facteur prédictif de forme grave de la maladie, des marqueurs d'inflammations (CRP, Ferritine...), associés à d'autres paramètres biologiques (LDH, Troponine ...).

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la COVID-19, en particulier des troubles de l'hémostase, permettra une évaluation rigoureuse du risque thrombotique permettant la mise en place d'une stratégie anti-thrombotique adaptée.

Summary

Title : Coagulopathy and COVID19

Author: Yousra EL KHAYAT

Key Words : COVID19, SARS-CoV2, Coagulopathy, D-Dimer, thrombosis

The SARS-CoV-2 virus has caused a global pandemic. It is responsible in most cases for an influenza-like illness, sometimes a severe acute respiratory syndrome (SARS) leading to hospitalization. Besides the respiratory infection, hemostasis disorders and the pro-thrombotic power of the virus has been the subject of case descriptions or case series and pathophysiological hypotheses have been formulated.

Several risk factors are responsible for the severe form of COVID 19. The exact pathophysiological mechanisms leading to the pro-thrombotic phenotype are currently unknown. However, three factors may be involved: hypercoagulability due to excess fibrin deposition and activation of coagulation with lack of fibrinolysis. Endothelial aggression inducing the dysfunction of the vascular endothelium thus increasing the risk of thrombosis. Venous stasis induced by high levels of positive end-expiratory pressure applied in ARDS patients

The coagulopathy linked to COVID 19 is reflected biologically by numerous changes in hemostasis parameters, lengthening of the TCA, increase in DD; predictive factor for the severe form of the disease, inflammation markers (CRP, Ferritin, etc.), associated with other biological parameters (LDH, Troponin, etc.).

A better understanding of the physiopathology of COVID-19, in particular hemostasis disorders, will allow a rigorous evaluation of the thrombotic risk allowing the implementation of an appropriate anti-thrombotic strategy.

ملخص

العنوان: تجلط الدم وكوفيد 19

من طرف: يسرا الخياط

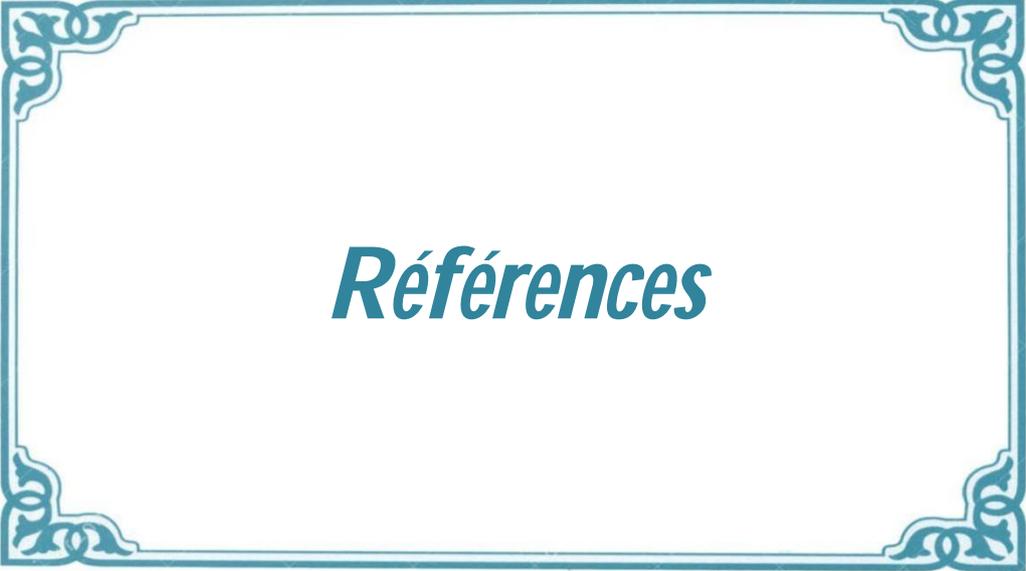
الكلمات الأساسية: كوفيد 19 ، SARS-CoV2 ، تجلط الدم ، D-Dimère ، تجلط الأوردة

تسبب فيروس SARS-CoV-2 في حدوث جائحة عالمية. فهو مسؤول في معظم الحالات عن أعراض شبيهة بالإنفلونزا، وأحياناً متلازمة تنفسية حادة وخيمة (SARS) تؤدي إلى دخول المستشفى. إلى جانب عدوى الجهاز التنفسي، كانت اضطرابات الإرقاء والقوة المؤيدة للتخثر للفيروس موضوع وصف الحالة أو سلسلة الحالات والفرضيات الفيزيولوجية المرضية التي تمت صياغتها.

العديد من عوامل الخطر مسؤولة عن الشكل الحاد للمرض. الآليات الفيزيولوجية المرضية الدقيقة المؤدية إلى النمط الظاهري المؤيد للتخثر غير معروفة حالياً. ومع ذلك، يمكن أن تشارك ثلاثة عوامل: فرط التخثر بسبب زيادة ترسب الفيبرين وتفعيل التخثر مع نقص انحلال الفيبرين. يؤدي العدوان الباطني إلى حدوث خلل وظيفي في بطانة الأوعية الدموية وبالتالي يزيد من خطر الإصابة بتجلط الدم. الركود الوريدي الناجم عن المستويات العالية من الضغط الوريدي الإيجابي المطبق في مرضى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة.

ينعكس اعتلال التخثر المرتبط بـ COVID 19 على المستوى البيولوجي من خلال العديد من التعديلات على معايير الإرقاء، وهي إطالة TCA، وزيادة DD؛ عامل تنبؤي للشكل الحاد للمرض، علامات الالتهاب (CRP، Ferritin، إلخ)، المرتبط بالمعايير البيولوجية الأخرى (LDH، Troponin، إلخ)

إن الفهم الأفضل لعلم وظائف الأعضاء لـ COVID-19، ولا سيما اضطرابات الإرقاء، سيسمح بإجراء تقييم صارم لمخاطر الجلطة مما يسمح بتنفيذ استراتيجية مناسبة لمكافحة الجلطة.



Références

1. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395, 497–506. [Google Scholar] [CrossRef]
2. Zhou, P.; Yang, X.-L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, R.H.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.-L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020, 579, 270–273. [Google Scholar]
3. Lee, N.; Hui, D.S.; Wu, A.; Chan, P.K.S.; Cameron, P.; Joynt, G.; Ahuja, A.T.; Yung, M.Y.; Leung, C.; To, K.; et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New Engl. J. Med.* 2003, 348, 1986–1994. [Google Scholar] [CrossRef]
4. Peiris, J.; Lai, S.; Poon, L.L.; Guan, Y.; Yam, L.; Lim, W.; Nicholls, J.M.; Yee, W.; Yan, W.; Cheung, M.; et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361, 1319–1325. [Google Scholar] [CrossRef]
5. De Wit, E.; Van Doremalen, N.; Falzarano, D.; Munster, V. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Genet.* 2016, 14, 523–534. [Google Scholar] [CrossRef]
6. Alagaili, A.N.; Briese, T.; Mishra, N.; Kapoor, V.; Sameroff, S.C.; De Wit, E.; Munster, V.; Hensley, L.E.; Zalmout, I.S.; Kapoor, A.; et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio* 2014, 5, e00884-14. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

7. Memish, Z.A.; Mishra, N.; Olival, K.J.; Fagbo, S.; Kapoor, V.; Epstein, J.H.; AlHakeem, R.; Durosinioun, A.; Al Asmari, M.; Islam, A.; et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, 19, 1819–1823. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
8. Zaki, A.M.; Van Boheemen, S.; Bestebroer, T.; Osterhaus, A.D.; Fouchier, R.A.M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New Engl. J. Med.* 2012, 367, 1814–1820. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019.
10. Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H.; Wang, W.; Song, H.; Huang, B.; Zhu, N.; et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020, 395, 565–574. [Google Scholar] [CrossRef].
11. Tang, X.; Wu, C.; Li, X.; Song, Y.; Yao, X.; Wu, X.; Duan, Y.; Zhang, H.; Wang, Y.; Qian, Z.; et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl. Sci. Rev.* 2020. [Google Scholar] [CrossRef]
12. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
13. Mourez T., Burrel S., Boutolleau D., Pillet S. Société française de microbiologie ; Paris: 2019. *Traité de virologie médicale*. 793 p. [Google Scholar]

14. Tang D, Comish P, Kang R. 2020 The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* 16, e1008536. (doi:10.1371/journal.ppat.1008536) Crossref, PubMed, ISI, Google Scholar
15. Chen, Y.; Liu, Q.; Guo, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 418–423. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
16. Masters, P.S. *The Molecular Biology of Coronaviruses*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2006; Volume 66, pp. 193–292. [Google Scholar]
17. Demogines, A.; Farzan, M.; Sawyer, S. Evidence for ACE2-Utilizing Coronaviruses (CoVs) related to severe acute respiratory syndrome CoV in Bats. *J. Virol.* 2012, 86, 6350–6353. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
18. Neuman, B.; Kiss, G.; Kunding, A.; Bhella, D.; Baksh, M.F.; Connelly, S.; Droese, B.; Klaus, J.P.; Makino, S.; Sawicki, S.G.; et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J. Struct. Boil.* 2010, 174, 11–22. [Google Scholar] [CrossRef]
19. Fehr, A.R.; Perlman, S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In *Therapeutic Antibodies*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2015; Volume 1282, pp. 1–23. [Google Scholar]
20. Cui, L.; Wang, H.; Ji, Y.; Yang, J.; Xu, S.; Huang, X.; Wang, Z.; Qin, L.; Tien, P.; Zhou, X.; et al. The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. *J. Virol.* 2015, 89, 9029–9043. [Google Scholar] [CrossRef].

21. P. Habibzadeh,^a M. Mofatteh,^b M. Silawi,^a S. Ghavami,^c and M. Ali Faghih Molecular diagnostic assays for COVID-19: an overview 2021 : 1–20.
22. Xia S., Zhu Y., Liu M. Cell Mol Immunol; 2020. Fusion mechanism of 2019nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein; pp. 1–3. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
23. Yu F., Du L., Ojcius D.M. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. Microbes Infect. 2020;22(2):74–79. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
24. Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D. Lancet Infect Dis; 2020. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. S1473309920302000. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
25. Chen H., Guo J., Wang C. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet. 2020;395:809–815. (10226) [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
26. Tephania H.R., Sarah H.W. What are the risks of Covid-19 infection in pregnant women? TheLancet. 2020;395(10226):760–762. [ArticlePMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
27. Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. Euro Surveill. 2020;25(5) [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].

28. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2019;395(507):e13. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
29. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. medRxiv. sous presse; 2020. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. Feb 9. [Google Scholar]
30. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, Cui Y, Fu RB, Dong YZ, Chi XY, Zhang MY, Liu K, Cao C, Liu B, Zhang K, Gao YW, Lu B, Chen W. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1583-1591. [PMC free article] [PubMed].
31. Romano SD, Blackstock AJ, Taylor EV, El Burai Felix S, Adjei S, Singleton CM, Fuld J, Bruce BB, Boehmer TK. Trends in Racial and Ethnic Disparities in COVID-19 Hospitalizations, by Region - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Apr 16;70(15):560-565. [PMC free article] [PubMed].
32. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759-765. [PMC free article] [PubMed].
33. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1782.

34. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013665.
35. Kluge S., Janssens U., Welte T., Weber-Carstens S., Marx G., Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Li Xiaochen, Xu Shuyun, Yu Muqing, Wang Ke, Yu Tao, Zhou Ying. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006. Epub 2020 Apr 12. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. S.Hantz, Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats 2020 Nov; 2020(526): 48–56.
38. Société française de microbiologie. Mise au point du CNR sur la réalisation des prélèvements et la sensibilité des tests RT-PCR pour la détection du Sars-CoV-2. 9 mai 2020. www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/05/Mise-au-point-sur-la-sensibilit%C3%A9-des-tests-RT-PCR-final.pdf.
39. Société française de microbiologie. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19. Version 5. 6 avril 2020. www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/Fiche-COVID19_V5.0-6.4.20.pdf.

40. Ijamai Amir,* Z.Lebar, G.yahyaoui, et M.Mahmoud ;Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique, 2020 July-August; 31(619): 15–20.Pubmed.
41. Haute Autorité de santé. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2. Validée par le Collège le 16 avril 2020.
42. C. Lefeuvre, E. Przyrowski, V. Ataire-Marchais,, 10.1016/j.actpha.2020.08.005Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2.
43. Direction générale de la santé. Instruction à destination des laboratoires de biologie médicale. 11 septembre 2020. www.ordre.pharmacien.fr/content/download/516182/2339017/version/1/file/Instruction%2BLBM.pdf.
44. <https://mmemo.fr/les-pathologies/physiologie/le-hemostase/#:~:text=L%27h%C3%A9mostasie%20regroupe%20l%27ensemble,choc%20ou%20d%27intervention%20chirurgicale>.
45. Diagnostic de la coagulopathie : méthode classique contre tests de diagnostic rapide. Application au dosage du fibrinogène Céline Clavet HAL open science.
46. Lawrence L. K. Leung M.D. Hemostasis and its Regulation [Internet]. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur:<http://universitipetronas.hostoi.com/ACP%20Medicine/05.12.htm>.
47. Joel L. Moake , MD, Baylor Présentation des troubles de la coagulation Par College of Medicine Dernière modification du contenu janv. 2020

48. HEMOSTASE 2005-2006 Philippe de Moerloose Françoise Boehlen Service d'Angiologie et Hémostase Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève.
49. M. Oudkerk et al., « Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands », *Radiology*, p. 201629, 2020.
50. H. O. N. Tsai, « Pharmacological Review of Anticoagulants », in *Anticoagulation drugs-the Current State of the Art*, IntechOpen, 2019.
51. Miryakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid-syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295.
52. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, et al (2020) Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 1-13 DOI : 10.1007/s10456-020-09753-7.
53. Tignanelli CJ, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Resp* <http://www.thelancet.com/respiratory>. [Published online March 26, 2020]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30153-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30153-3). 10.1016/s0140-6736(20)30937-5.
54. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH (2020) Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*.7:e438-e40. DOI : 10.1016/s2352-3026(20)30145-9.
55. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al (2020) Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. DOI : 10.1038/s41581-020-00357-4.

56. Tu WJ, Cao J, Yu L, et al (2020) Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intensive Care Med.* 46: 1117-20. DOI : 10.1007/s00134-020-06023-4.
57. H.Merdji, L.Sattler,S.Cunat ,F.Meziani,J.Helms.Méd. *Intensive Réa.* 30(HS1) :35-42 DOI :10.37051/mir-00062 .2020.
58. Pedersen SF, Ho YC (2020) SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 130: 2202-5. DOI : 10.1172/jci137647.
59. Grimmer B, Kuebler WM (2017) The endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* (1985). 123: 1635-46. DOI : 10.1152/jappphysiol.00120.2017.
60. Gupta N, Zhao YY, Evans CE (2019) The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 181: 77-83. DOI : 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
61. West JB (2017) Physiological Effects of Chronic Hypoxia. *N Engl J Med.* 376: 1965-71. DOI : 10.1056/nejmra1612008.
62. Hattori N, Sisson TH, Xu Y, et al (1999) Participation of urokinase-type plasminogen activator receptor in the clearance of fibrin from the lung. *Am J Physiol.* 277: L573-9. DOI : 10.1152/ajplung.1999.277.3.1573.
63. Bertozzi P, Astedt B, Zenzius L, et al (1990) Depressed bronchoalveolar urokinase activity in patients with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 322: 890-7. DOI : 10.1056/nejm199003293221304.
64. Wu YP, Wei R, Liu ZH, et al (2006) Analysis of thrombotic factors in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients. *Thromb Haemost.* 96: 100-1. DOI : 10.1160/th05-12-0827.

65. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA (2010) Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 376: 1498-509. DOI : 10.1016/s0140-6736(10)60709-x.
66. Antoniak S, Mackman N (2014) Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood*. 123: 2605-13. DOI : 10.1182/blood-2013-09-526277.
67. Ren L.L., Wang Y.M., Wu Z.Q., Xiang Z.C., Guo L., Xu T. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J*. 2020;133(9):1015–1024. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
68. Wu Z., Mc Googan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID 19) outbreak in china summary of a report of 72.314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. [PubMed] [Google Scholar].
69. Semenzato L., Botton J., Drouin J. 2021. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France : étude de cohorte de 66 millions de personnes. EPI-PHARE. https://www.epiphare.fr/app/uploads/2021/02/epiphare_risques_hospitalisations_deces_covid19_20210209.pdf. [Google Scholar]
70. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–1776. [PubMed] [Google Scholar].

71. L.SatreBuisson, Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur 1279-7960/© 2020 Elsevier Masson SAS.
72. Song J.W., Zhang C., Fan X. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11:3410. doi: 10.1038/s41467-020-17240-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef][Google Scholar],
73. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost.* 2020;18(4):844–847. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
74. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):1–11. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
75. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, et al (1997) D-dimer Testing for Suspected Pulmonary Embolism in Outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 156:492–496. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9702032>. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.030>.
76. Hardy M, Lecompte T, Douxfils J, et al (2020) Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory. *Thrombosis J* 18:17. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00230-1>.

77. Li J, Wang H, Yin P, et al (2021) Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *J ThrombHaemost* 19:1038–1048. <https://doi.org/10.1111/jth.15261>.
78. M. Muller,* I. Bulubas, et T. Vogel Les facteurs pronostiques dans la Covid-19 2021 Oct; 21(125): 304–312.
79. J.K Salabei, T.J Fishman, Z.T Asnake, A.Ali, U.G Iyer . COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation 2021; 50(2): 357–360. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
80. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J ThrombHaemost*2019;17(11):1989-94.
81. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2020;506:145-8.
82. Rauch A., Labreuche J., Lassalle F., Goutay J., Caplan M., Charbonnier L. Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19. *J ThrombHaemost*. 2020;18(11):2942–2953. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
83. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020 doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

84. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID19. *Lancet*. 2020;395:1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
85. Z. Tazi Mezalek COVID-19 : coagulopathie et thrombose 2021 Feb; 42(2): 93–100 PMC7833452. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
86. Pan A., Liu L., Wang C., et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the Covid-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(19):1915–1923. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
87. Liao S., Woulfe T., Hyder S., Merriman E., Simpson D., Chunilal S. Incidence of venous thromboembolism in different ethnic groups: a regional direct comparison study. *J ThrombHaemost*. 2014;12(2):214–219. [PubMed] [Google Scholar].
88. Ren B., Yan F., Deng Z., Zhang S., Xiao L., Wu M. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020;142(2):181–183. [PubMed] [Google Scholar] .
89. T. C. Hanff, A .M. Mohareb, J. Giri, J.B. Cohen, J.A. Chirinos, Thrombosis in COVID-19 *Am J Hematol*. 2020 Dec; 95(12): 1578–1589. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
90. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorent I., Ohana M., Delabranche X. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *J Int Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].

91. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF van, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, Es N van. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J ThrombHaemost*2020;jth.14888. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
92. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meerc N.J.M., Arbous M.S., Gommers DAMPJ, Kant K.M. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *ThrombRes.* 2020;191:145–147. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
93. Al-Samkari H, KarpLeaf RS, Dzik WH, et al. COVID and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV2 Infection. *Blood* 2020;136:489–500. [PubMed] [Google Scholar].