

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة أمحمد بوقرة  
Université M'Hamed Bougara de Boumerdes



Faculté des Sciences Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de **MASTER**

**Domaine** : Sciences de la nature et de la vie  
**Filière** : Sciences Biologiques  
**Spécialité** : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

### Thème

***Le retentissement du covid-19 sur le système cardiovasculaire.***

Soutenu le : 15juillet 2021.

Présenté par :

M<sup>me</sup> BENZAOUZ Souhila et M<sup>me</sup> LKHERBA Romaisa.

Devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> BRENKIA.O	MCB	UMBB	Présidente
M <sup>me</sup> LECHKHEB.Y	MAA	UMBB	Examinatrice
M <sup>me</sup> REZKALLAH.N	MAA	UMBB	Promotrice
CHERCHOUR.A	Pr	CHU.MUSTAPHA	Co-promoteur
BOULFOUL.H	Dr	CHU.MUSTAPHA	Co-promotrice

Année universitaire 2020/2021

# Remerciements

*Tout d'abord nous rendons grâce à Dieu, lui qui nous a permis d'être bien portant afin d'effectuer ce travail du début jusqu'à la fin.*

*Nous remercions nos parents respectifs pour leurs soutiens durant notre parcours de formation.*

*Nos remerciements vont, à notre directeur de mémoire, Mme Rezkellah.N, elle qui nous a guidés avec ses orientations, ses conseils et ses critiques tout au long de ce travail de recherche en nous laissant la liberté dont on avait besoins. On ne peut que lui être reconnaissant surtout pour ses qualités intellectuelles et humaines.*

*On se fera un agréable devoir de remercier notre co-promoteur Pr.Cherchour.A, Professeur aux CHU Mustapha Bacha , pour nous avoir dirigé ce travail de recherche et nous avoir fait bénéficier de son expérience et de ses précieux conseils et qui nous a donné beaucoup de son temps.*

*Nos remerciements pour DR. Boulfoul pour les conseils qu'elle nous a apporté.*

*Nos remerciements s'adressent les membres du jury d'avoir accepté d'examiner et de discuter ce travail, pour leur lecture attentive de notre thèse ainsi que pour les remarques qu'ils nous adresseront afin d'améliorer notre travail.*

*Nous remercions le Mme Nabila Kacer chef de service de service COVID de l'hôpital de Dellys de nous avoir fournis les informations indispensables pour la réalisation de certaines parties de notre travail, pour son aide et sa patience.*

*Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à out les enseignants qui nous ont aidé tout au long de notre cursus universitaire.*

*Nos dernier remerciements, vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.*

# Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail,*

*A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :*

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père « Rachid ».*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère « Fatema ».*

*A mes chères frères : Raouf, Abd Rahim, Kamel.*

*A mon frère « Salim » qui nous a quitté et a laissé un vide terrible dans mon cœur, paix à son âme et que dieu l'accueille dans son vaste paradis.*

*A mes très chères sœurs : Ratiba, Nadira, Salima, Zoubida, et spécialement Ibtissem.*

*A mes belles sœurs : Ratiba, Meriem, Sarah.*

*A mes neveux et nièces : Akram, Imad Eddine, Alaa Eddine, Wafa, Hanan, Alaa, Rihab, Malek, Marwa, Abir, Rokaya, Ritedj.*

*Spécialement mes princesses : Hadjer, Tassnim, Nour El yakine.*

*A mes tantes, mes oncles et ces femmes, mes cousins et mes cousines spécialement « Zehour » et « Kamilia ».*

*A mon binôme « Romaïssa » pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail.*

*A mes très chères : « Warda » et « Soulafe » pour leur amitié solide.*

*A tous mes enseignants qui m'ont encouragé durant mes études.*

*Souhila.*

# Dédicace

*Qu'il soit présent ou au-delà, je lui dédie mon travail le plus laborieux ; car il voulait toujours me voir réussir : mon père Mohamed, mon héros, mon exemple, le plus merveilleux des papas, qu'Allah l'accueille dans son vaste paradis.*

*Je dédie ce mémoire*

*A ma mère Nassira, celle qui a toujours su m'épauler et me soutiens encore pour réaliser mes rêves, celle qui est prête à donner son âme pour me voir heureuse.*

*A la raison de mon sourire, au remède de mes peines, à l'étincelle de ma vie, mon appui et mon refuge, à mon cher fiancé Hamza.*

*Aux quatre piliers qui me tiennent ma vie : mes chères sœurs Nesrine, Amel et Rim ainsi que mon frère Mohamed.*

*Au secret de ma joie : mes chers neveux Mohamed Youcef, Ichrak, Rokaia, Soumia, Tesnime, Oussama et enfin Mohamed Ali.*

*Aux membres de la famille LKHERBA à laquelle je suis fière d'appartenir : mes oncles Younes, Khaled, Toufik et Hamid ; mes tantes Fatma Zohra, Saliha, Wahiba, Salima, Fatima et Hadjira qui m'ont offert tant d'affection ; mes cousines avec lesquelles je passe les plus beaux moments : Ikram, Abir, Doua et Kawthar.*

*Particulièrement, à la meilleure des cousines, celle qui est toujours à mes côtés sans conditions, celle qui mérite tout le bonheur du monde, Ma Marwa.*

*A la nouvelle famille qui m'a accueilli avec tant d'amour, aux beaux parents qui me tiennent pour leur fille Houria et Abdelaziz Abi.*

*A toutes mes amies, mes camarades, et surtout ma chère compagne Souhila. Ainsi qu'à chaque personne que j'ai rencontrée et qui a contribué dans ce travail ou dans mon bonheur.*

*Ces personnes ont fait de moi la femme forte et enthousiaste que je suis.*

**Romaïssa.**

## Liste des figures

---

Figure	Titre	page
<b>1</b>	<b>Morphologie du SARS-COV-2.</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Réplication du SARS CoV2.</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Diagramme représente les nouveaux cas de contamination liés au Coronavirus dans le monde</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Diagramme représente les nouveaux cas de contaminations et de décès lié au covid19 en Algérie.</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>Reconnaissance entre le coronavirus et un pneumocyte.</b>	<b>7</b>
<b>6</b>	<b>Image représente la mise en place de la réaction inflammatoire qui conduit au SDRA.</b>	<b>8</b>
<b>7</b>	<b>Anatomie du poumon et échanges gazeux dans une alvéole pulmonaire.</b>	<b>9</b>
<b>8</b>	<b>Physiopathologie des cellules endothéliales.</b>	<b>10</b>
<b>9</b>	<b>Mécanismes d'activation et de dysfonctionnement endothélial pendant COVID-19.</b>	<b>12</b>
<b>10</b>	<b>La voie putative par laquelle le SRAS-CoV-2 est transmis de l'air aux poumons et par les capillaires pulmonaires vers le cœur.</b>	<b>14</b>
<b>11</b>	<b>la contribution des cytokines pro-inflammatoires au développement de l'hypoxie et de l'IC après une infection par le SRAS-CoV-2.</b>	<b>15</b>
<b>12</b>	<b>Diagramme schématique récapitulatif illustre les mécanismes putatifs par lesquels le COVID-19 induit une insuffisance cardiaque (IC).</b>	<b>16</b>
<b>13</b>	<b>Histogramme d'antécédents chez les 50 patients atteint du covid-19</b>	<b>22</b>
<b>14</b>	<b>Histogramme des D-dimères chez les 50 patients du covid-19.</b>	<b>23</b>
<b>15</b>	<b>Histogramme des lésions pulmonaires chez les 50 patients du covid-19.</b>	<b>24</b>
<b>16</b>	<b>Histogramme des patients décédés et non décédés.</b>	<b>25</b>
<b>17</b>	<b>Histogramme de moyennes des paramètres biologiques réalisés pour les patients atteint de Covid-19.</b>	<b>26</b>

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau n°01</b> : Classification du SARS-COV-2.....	4.
<b>Tableau n°02</b> : Types d'antécédents chez les cinquante patients touchés par la covid-19.....	22.
<b>Tableau n°03</b> : Résultats des D-dimères chez les cinquante patients.....	23.
<b>Tableau n°04</b> : Lésions pulmonaire chez les cinquante patients covid-19 selon leur sévérité.....	24.
<b>Tableau n°05</b> : Patients décédés et non décédés atteint par la covid-19.....	25.
<b>Tableau n°06</b> : Moyenne et écart type des paramètres biologiques réalisés pour les patients atteints de Covid-19.....	26.
<b>Tableau n°07</b> : Résultats des D-dimères chez les patients covid-19 selon leur sévérité ou l'issue clinique. ....	32.

## Liste des abréviations :

- ACC : acetyl-coaa carboxylase
- ACC: Acetyl-CoA carboxylase
- ACC: Acetyl-Coa Carboxylase
- ACE2: angiotensin-converting enzyme
- ADP : adénosine-diphosphate.
- AKI: acute kidney injury
- AMP : Adénosine monophosphate.
- AMP: Adénosine monophosphate
- AMP: Adénosine Monophosphate
  
- AMPK : protéine inase activée par l'amp
- AMPK: AMP-activated protein kinase
- ANG : Angiotensine
- AODS : anticoagulants oraux directes
- AP-1: protéine activatrice 1
- ARG: Arginine
- ARN m: acide ribonucléique messenger
- ARN: acide ribonucléique
- ATP : Adénosine Triphosphate
- ATP: acide adénosine-triphosphorique
- ATP:Adénosine Triphosphate
- AVC: accident vasculaire cérébral
- AVCH: accident vasculaire cérébral hémorragique
- AVK : antagoniste de la vitamine k
- B1R: Bradykinin Receptor
- B2R: Bradykinin Type 2 Receptor.
- C5AR1: C5a receptor
- CD: cluster of differentiation
- CE : Cellule endothéliale
- ChREBP : carbohydre responsive element-binding protein
  
- ChREBP : carbohydre responsive element-binding protein
- CID : Coagulation intravasculaire dissiminée
- CO2: Dioxyde de carbone,
- COA: Coenzyme A
- COMPAAS : Résultat cardiovasculaire pour les personnes utilisant des stratégie d'anti coagulations
- COVID19: coronavirus disease of 2019
- COX2 : Cyclooxygenase 2
- CPI : Compression pneumatique intermittentes.
- CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

- CRP: Protéine C reactive
- DAMPS : Damage-associated molecular patterns
- DCM: Dilated cardiomyopathy
- DDPCR: droplet digital polymerase chain reaction
- ECG : électrocardiogramme
- ECMO: extracorporeal membrane oxygenation
- ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay
- ENOS : NO-synthase endothéliale
- ENOS: endothelial nitric oxide synthase.
- ERK1: extracellular signal-regulated kinase 1
- ET : Endothéline
- ETE: événement thromboembolique
- F3P : Fructose-3-Phosphate
  
- FAS : fatty acid synthase.
- FDR : Facteur de risque
  
- FoxO1 : Forkhead box protein O1
- FT : Facteur tissulaire
  
- G6Pase : glucose-6-phosphatase
- GLUT-4 : Glucose transporter
- GLUT4: Glucose Transporter
- GLUT4: Glucose transporter type 4
- GP1B : Glycoprotein Ib
- GPS : Gray platelet syndrome
- GS : Glycogène Synthase
- H1N1 : Hémagglutinine de type 1 et neuraminidase de type 1
- HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
- HIF-1: Hypoxia-Inducible Factor 1
- HIF-1-ALPHA: Hypoxia-inducible factor 1-alpha
- HMGB1: high-mobility-group box chromosomal protein 1
- HMGR: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase
- HMWK : High-molecular-weight kininogen
  
- HNF4a :Hepatocyte nuclear factor 4 alpha
- HSP: heat shock protein
- HSP90: heat shock protein 90
- hsTNT :Troponine ultra sensible
- HTA: hypertension artérielle
- IC: Insuffisance cardiaque
- ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1
- IFN- $\alpha$  : Interféran alpha
- IL: Interloquine

- IMC : indice de masse corporelle
- LV: ventricule gauche
- LYS:Lysine
- MAC: membrane attack complex
- MAPK: Mitogen-activated protein kinases
- MCP1 : Monocyte chemoattractant protein-1
- MCRP: Monomère crp
- MERS-COV: Middle East respiratory syndrome
- MHC2: major histocompatibility complex.
- MMP : métalloprotéases matricielles
- MMPS : Matrix metalloproteinases
- MTEV: maladie thromboembolique veineuse
- mTORC1: cible de la rapamycine chez les mammifères complexe 1
- NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
- NF- $\kappa$ B: nuclear factor-kappa B
- NGS: Next-generation sequencing
- NO : Monoxyde d'azote
- NOS : d'oxyde nitrique synthase
- NOX: NADPH Oxydase
- NOX2: NADPH Oxydase2
- O<sub>2</sub>:Oxygène
- ONHD : Oxygène nasal à haut débit
- PAI : plasminogen activator inhibitor
- PAR: récepteur activé par la protéase
- PCRp: Pentamère Crp
- PDF : produit de dégradation de la fibrine.
- PDGF: platelet-derived growth factor.
- PDH : pyruvate déshydrogénase
  
- PEPCK : La phosphoénolpyruvate carboxykinase
- PFK-1 : 6-phosphofructo-kinase
- PFKFB3: 6-phosphofructo-2-kinase / fructose-2,6-biphosphatase 3.
- PG : Prostaglandines
- PG : Relaxation factor
  
- PGC-1 $\alpha$  : Peroxisome proliferator- activated receptor gamma coactivator 1-alpha
- PGC-1 $\alpha$  : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
- PGI : la prostacycline
- PL3K: phosphoinositide 3-kinase
- PQ: Plaquettes
- PSGL-1: P-sélectine glycoprotéine ligand-1
- RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system
- RAGE : receptor for advanced glycation end-products

- RBCS : Red blood cells
- RER: réticulum endoplasmique rugueux
- ROS : espèces réactives de l'oxygène
- RT-LAMP: Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification
- RTPA : recombinant tissue plasminogen activator
- RT-QPCR: Reverse transcription polymerase chain reaction
- RV: ventricule droit
- SARS COV2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- SARS R COV: *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*
- SDRA:Syndrome de detresse respiratoire aigu
- SIC : Soins intensif continue
- SRC: Proto-oncogene tyrosine-protein
- SREBP1c : sterol regulatory element-binding protein-1c
- SREBP1c: sterol regulatory element – binding protein-1c
- Stat3: Signal transducer and activator of transcription 3
- TAAN: tests d'amplification d'acide nucléique
- TCA: temps de céphaline active.
- TDM: tomodensitométrie
- TEV : thromboembolie veineuse
- TLR: toll-like receptor
- TMPRSS2: Transmembrane Serine Protease 2
- TNF R1: Tumor Necrosis Factor Receptor 1
- TORC2: Cible De La Rapamycine Chez Les Mammifères Complexe;
- T-pa : Ateplase
- TP-A : tissue plasminogen activator
- TREG: cellules t régulatrices
- TVP/EP : thrombose veineuse profonde/Embolie pulmonaire.
- TVP: thrombose veineuse profonde.
- TXA2 : Thromboxane A2
- ULK1/2 : kinase d'activation de l'autophagie
- UPA : L'activateur du plasminogène de type urokinase
- USA : Etas unis
- USI : Unité de soins intensifs
- VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule Number 1
- VE-CADHÉRINE: vascular endothelial cadherin
- VEGF: vascular endothelial growth factor
- VEGFR: vascular endothelial growth factor rceptor
- WF: von willebrand.

# Sommaire

---

Introduction.....	1/2.
<b>Chapitre I : Rappel bibliographiques</b>	
<b>I-Taxonomie et caractères virologiques du virus.</b>	
II - 1- Structure du SARS CoV-2.....	3.
II- 2- Classification du SARS CoV-2.....	4.
II- 3- Cycle de réplication du Virus .....	4/5.
II-Epidémiologie.....	5/6.
III- Comment le virus déclenche t-il un syndrome de détresse respiratoire aigu ?.....	7/8.
<b>IV-Physiopathologie.</b>	
IV-1- Comment le virus peut provoquer des perturbations hémostatiques et dysfonctionnement endothéliale.....	9/10.
IV-2- Fonctions des CE dans l'inflammation du COVID-19.....	10/11.
IV-3- L'activation et le dysfonctionnement endothélial sont associés à la formation de thrombose pendant COVID-19.....	11.
IV -4- Mécanismes de l'activation et le dysfonctionnement endothélial dans la COVID-19..	11/12.
IV-5- Mécanismes putatifs par lesquels le COVID-19 induit une insuffisance cardiaque.....	13.
IV-6-Infiltration du cœur par des cellules inflammatoires.....	13/14.
IV-7-Cytokines pro-inflammatoires.....	14/15.
IV-8-Lésion endothéliale et micro-thrombose.....	15.
IV-9.Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) / insuffisance respiratoire.....	15/16/17.
 <b>ChapitreII : Patients et méthodes.</b>	
I-Patients .....	18.
II-Méthodes .....	18.
II-1.Fiche de renseignement.....	18.
II-2.Questionnaire.....	18/19.
II-3.Les paramètres étudiés.....	19/20.
II-4.Etude statistique.....	20.
 <b>Chapitre III : Résultats et discussion.</b>	
I-Résultats.....	22/23/24/25/26.
<b>II-Discussion des résultats.</b>	
I-La prévalence des thromboses est-elle augmentée chez les Patients atteints par la COVID-19?.....	28/29.

# Sommaire

---

<b>II- Le SARS-COV-2 pourrait-il induire un dérèglement hémostatique responsable du développement de thrombose.....</b>	<b>30/31.</b>
<b>III-L'état d'hypercoagulation corrèle—t-il avec la sévérité du Covid-19 ? Pourrait-il être utilisé comme un marqueur de mauvais pronostic ?.....</b>	<b>32/33.</b>
<b>V-Prévention et traitement des thromboses (en dehors d'une infection au Covid-19).....</b>	<b>34.</b>
<b>VI- Prévention et traitement des thromboses chez les patients atteints de Covid-19.....</b>	<b>34/35.</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>36.</b>

### **Introduction :**

Les coronavirus constituent une famille de virus dont certains peuvent infecter les humains, entraînant le plus souvent des symptômes bénins de type rhume. Néanmoins, trois épidémies mortelles sont déjà survenues au 21<sup>e</sup> siècle, dont celle en cours. Elles impliquent des coronavirus émergents, hébergés par des animaux et soudain transmis à l'homme : les SARS-CoV et le MERS-CoV. **(D'ortenzio et al., 2021).**

Ce sont des virus à ARN, enveloppés, avec certaines particularités : le génome le plus long des virus à ARN (30 kb) ; de très larges spicules d'enveloppe, donnant à la particule virale un aspect en couronne ; une relative résistance dans l'environnement et la présence dans les selles. **(Huraux et al., 2006-2007).**

La Covid-19, une maladie respiratoire provoquée par un coronavirus émergent, le SARS-CoV-2. L'épidémie a débuté dans la ville de Wuhan, en Chine, fin décembre 2019 et s'est rapidement propagée dans le monde entier. **(Huraux et al., 2006-2007).**

La Covid-19 ne se manifeste pas seulement dans les formes graves par une pneumonie, une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La Covid-19 se caractérise de plus en plus par des atteintes diffuses touchant de nombreux tissus et organes. Et pour cause : on observe une atteinte des cellules endothéliales **(Gozlan,2020).**

De fait, la Covid-19 est associée à une atteinte de l'endothélium vasculaire, ce que les spécialistes appellent une dysfonction endothéliale. Envisager la Covid-19 comme une maladie endothéliale permet en outre de rendre compte de la variété des symptômes observés dans cette pathologie multi-cibles, qui n'atteint pas seulement les poumons, mais également le cœur, les vaisseaux, les reins et le cerveau. **(Gozlan,2020).**

Les troubles de la coagulation étaient initialement décrits dans les premiers cas graves d'infection par le SARS-CoV-2, Les premières anomalies décrites étaient une augmentation marquée des D-Dimères et une thrombopénie plutôt modérée, corrélées avec un risque de mortalité plus élevé. **(Mezalek,2021)**

Les complications thrombotiques du nouveau coronavirus (COVID-19) sont un aspect préoccupant de la maladie, en raison de la forte incidence chez les patients gravement malades et des mauvais résultats cliniques. Le COVID-19 prédispose les patients à un état hyper coagulable, cependant, la physiopathologie derrière les complications thrombotiques observées dans cette maladie n'est pas bien comprise. Plusieurs mécanismes ont été proposés et la pathogenèse conduit à la lésion des cellules endothéliales vasculaires, à l'inflammation, à l'activation de la cascade de coagulation via l'expression du facteur tissulaire et à l'arrêt de la fibrinolyse **(Kichloo et al.,2020).**

## Introduction générale

---

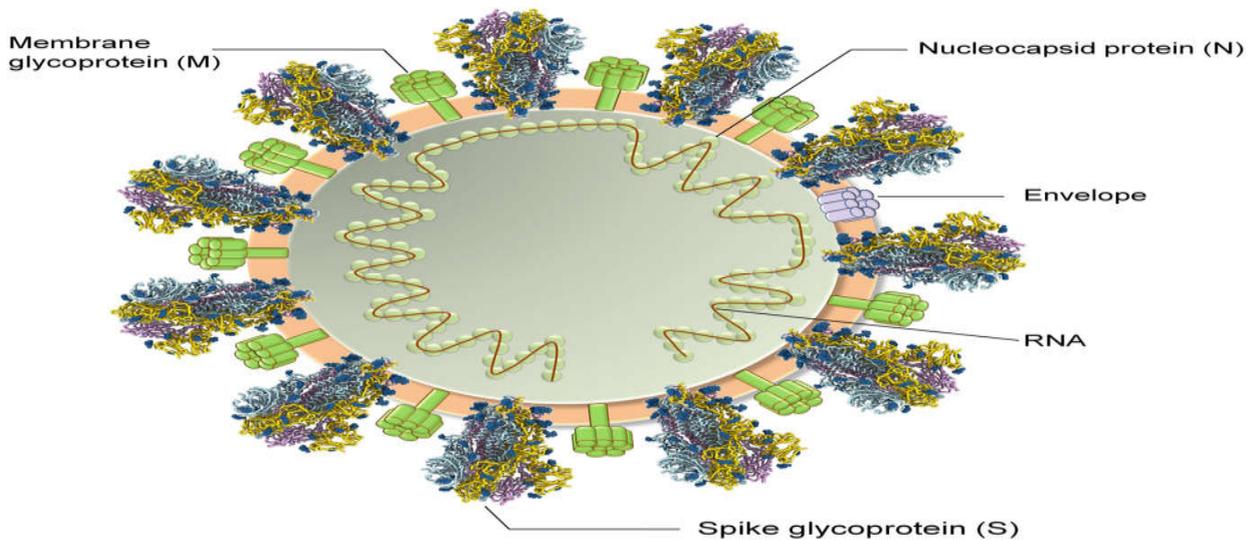
Dans cette présentation, nous résumons les résultats d'études clés et discutons de la compréhension actuelle de la coagulopathie et des paramètres hématologiques chez les patients atteints de COVID-19, ainsi que de la physiopathologie de la thrombose. **(Kichloo et al.,2020).**

- La prévalence des thromboses est-elle augmentée chez les Patients atteints par ta COVID-19 ?
- Le SARS-COV-2 pourrait-il induire un dérèglement hémostatique responsable du développement de thrombose ?
- L'état d'hypercoagulation corrèle—t-il avec la sévérité du Covid-19 ? Pourrait-il être utilisé comme un marqueur de mauvais pronostic ?
- Quelles sont les options de prises en charge envisagées pour la prévention de la gestion des thromboses chez les malades atteints de la Covid-19 ?

## I-TaXonomie et caractères virologiques du virus :

### I-1. Structure du SARS CoV-2 :

- Taille : ~ 120 nm de diamètre
- Forme : ronde ou elliptique et souvent pléomorphe.
- Enveloppe :
  - Bicouche phospholipidique
  - 3 Protéines structurales :
    - Glycoprotéine Spike(S),
    - Hémagglutinine estérase (HE),
    - Glycoprotéine de membrane (M).
- ✓ Nucléocapside : hélicoïdale :
  - Protéine structurale (N) associée au génome,
  - Génome :
    - ARN monocaténaire (simple brin), de polarité positive,
    - Longueur : 29 903 nucléotides. (Maroui,2020).



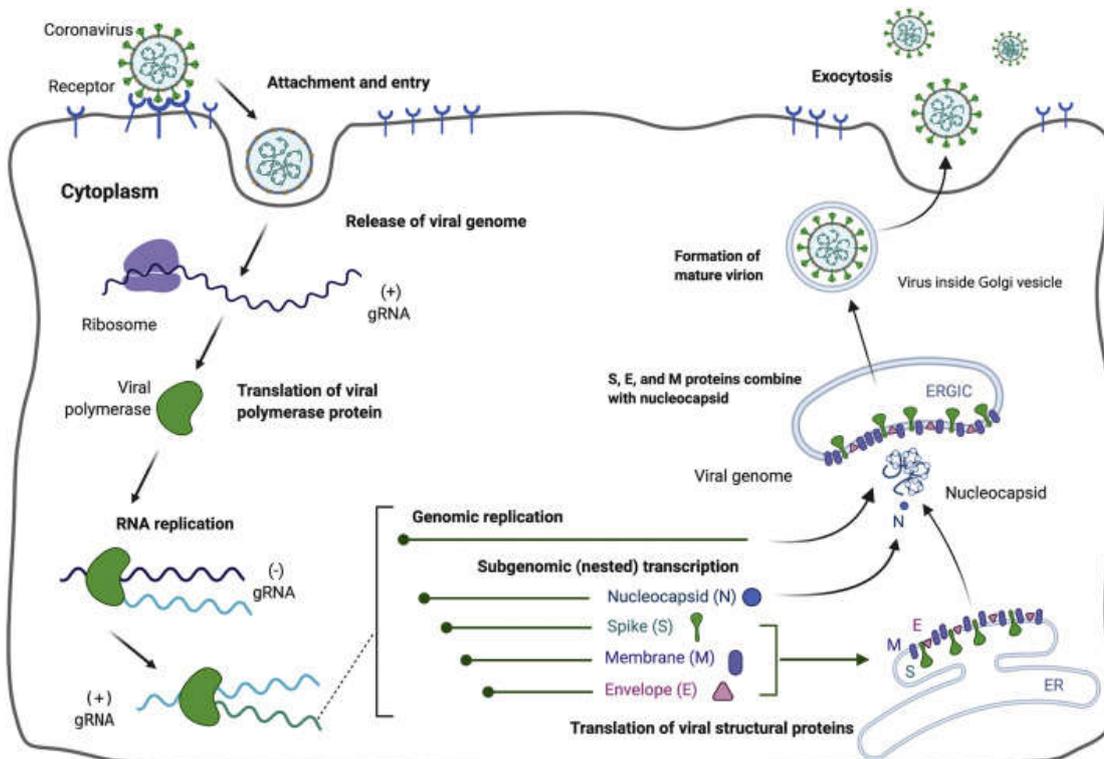
**Figure n°01: Morphologie du SARS-COV-2. (Kumar et al.,2019).**

**I-2. Classification du SARS CoV-2 :**

Domaine	Riboviria
Ordre	Nidovirales
Sous Ordre	Cornidovirineae
Famille	Coronaviridae
Sous famille	Orthocoronavirinae
Genre	Betacoronavirus
Sous genre	Sarbecovirus
Espèce	SARSr CoV (Severe acute respiratory syndrome related coronavirus)
Souche	SARS-COV-2

**Tableau n°01 : la classification du SARS COV-2 (Maroui, 2020).**

**I-3. Cycle de réplication du Virus :**



**Figure n°02: Réplication du SARS CoV2. (Xian et al., 2020).**

Réplication cytoplasmique :

- ✓ Attachement cytoplasmique : Absorption de la glycoprotéine S du Virus sur l'ACE2 de surface de la cellule humaine et fusion enveloppe virale/membrane cellulaire.
- ✓ Libération du génome viral dans le cytoplasme.
- ✓ Traduction de l'ARN viral en protéines non structurales.
- ✓ Réplication du génome viral et synthèse des protéines virales structurales et accessoires.
- ✓ Les protéines N et les ARN génomiques néo synthétisés s'assemblent pour former les nucléocapsides.
- ✓ Les particules virales néoformées sont assemblées et excrétées de la cellule via le réticulum endoplasmique rugueux (RER) et l'appareil de Golgi. (Maroui,2020).

## II-Epidémiologie :

Selon l'OMS, Le covid19 a touché certains pays plus durement que d'autres, après son apparition à Wuhan (Chine) en décembre 2019.

Jusqu'à présent, le 9 juillet 2021, la dernière mise à jour des cas prouve que le nombre de contaminations au coronavirus atteint les 185 644 000 cas dans le monde entier.

Le Brésil présente la moyenne quotidienne des décès la plus élevée dans le monde, ainsi que des cas recensés les plus élevés par jour

Ce graphique met l'accent sur les pays qui se trouvent au pire stade de l'épidémie, plutôt que sur ceux qui signalent le nombre le plus élevé de contaminations.

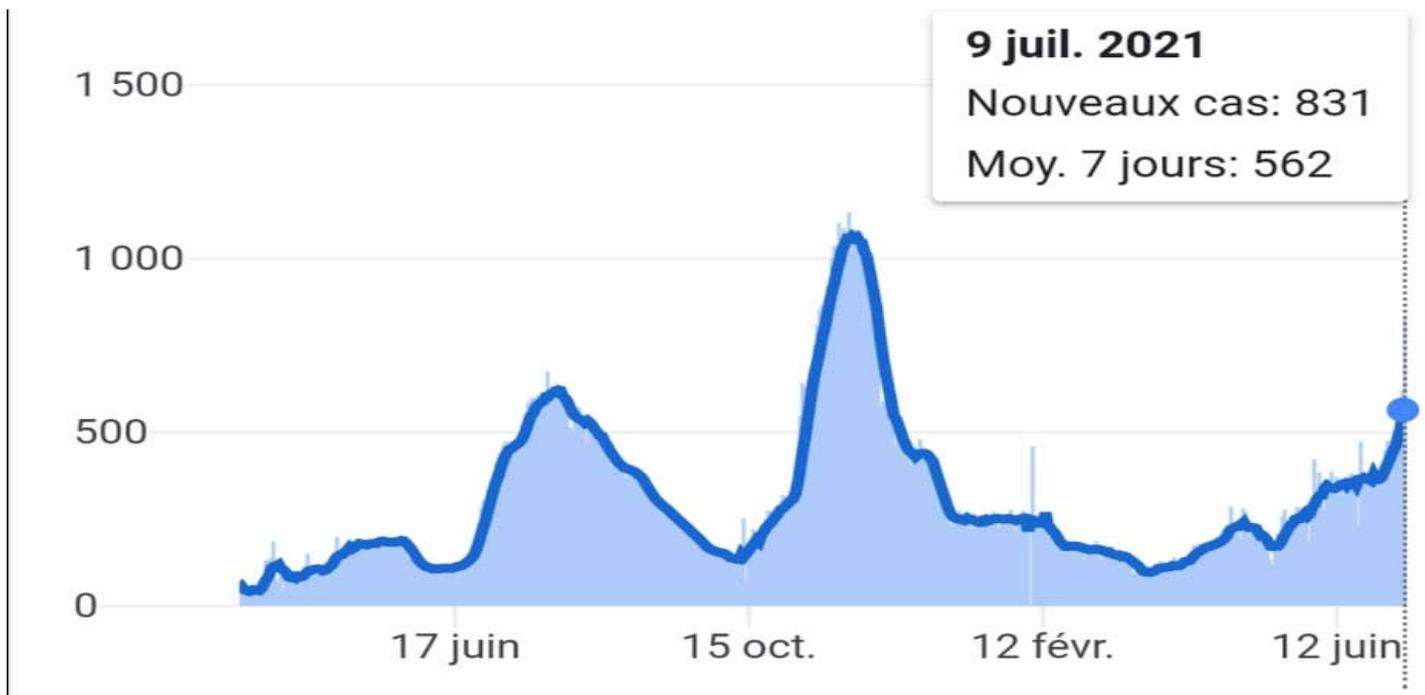


**Figure n°03 :** Diagramme représente les nouveaux cas de contamination liés au Coronavirus dans le monde (OMS, 2021).

Selon l’OMS, en Algérie ; le 9 juillet 2021, les cas sont en hausse avec 511 nouvelles contaminations recensées en moyenne chaque jour, Cela représente 48% du pic des infections qui a été reporté le 26 novembre 2020.

Il y a eu 143 652 cas de contaminations et 3798 décès liés au coronavirus recensés dans le pays depuis le début de l’épidémie.

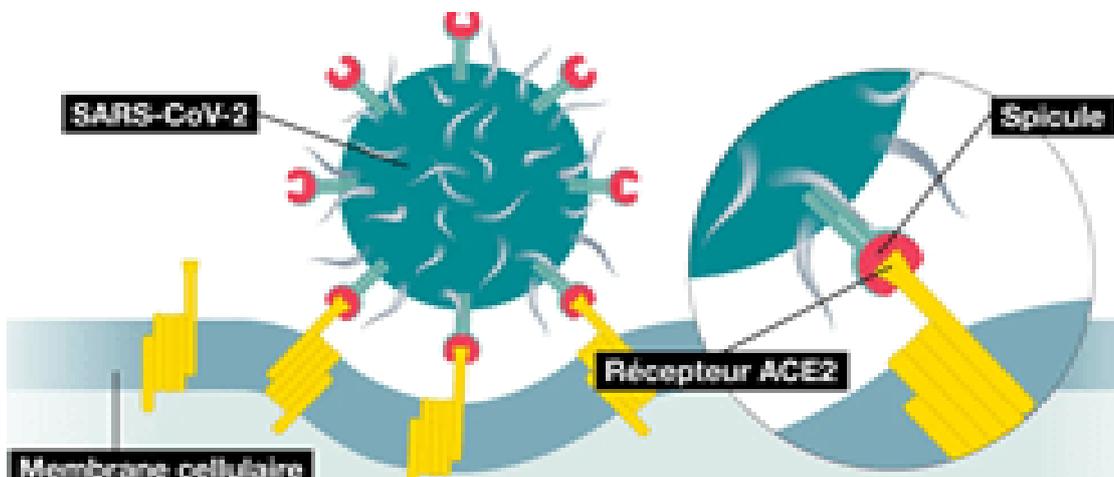
Le graphe suivant représente les cas de contamination ainsi que de décès causé par le coronavirus du 31 décembre 2020 jusqu’à 9 juillet 2021.



**Figure n°4:** Diagramme représente les nouvelles cas de contaminations et de décès lié au covid19 en Algérie. (OMS, 2021).

### III-Comment le virus déclenche t-il un syndrome de détresse respiratoire aigu ?

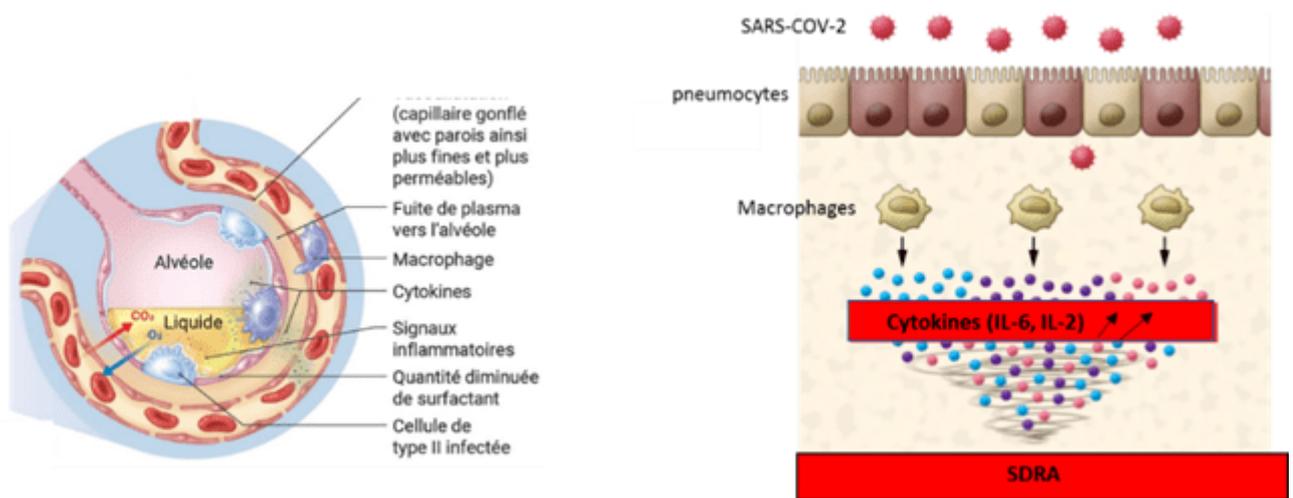
Au niveau des alvéoles, le virus infecte les pneumocytes de type II. En effet le virus va chercher une « clé » afin d'entrer dans ces cellules. Cette clé est présente à la surface des pneumocytes c'est un récepteur appelé ACE2. Le virus va se fixer sur ACE2 grâce aux protéines appelées spicules qui le recouvrent. Une fois, à l'intérieur le virus va injecter son ARN dont l'expression va obliger la cellule infectée à produire de nouveaux virus. La cellule hôte est ensuite détruite et les nouveaux virus libérés dans les alvéoles vont aller infecter d'autres cellules. **Dagouassat et Herath,2020).**



**Figure n°05:** Reconnaissance entre le coronavirus et un pneumocyte. **(dakarxibar,2020).**

L'entrée du virus dans les pneumocytes de type II va déclencher une réaction inflammatoire. Les pneumocytes vont envoyer des signaux qui vont activer les macrophages. Ces cellules sont capables d'ingérer et de détruire des bactéries ou des microbes. Ces macrophages vont libérer des substances nommées cytokines (IL-6, IL-2...) (protéines du système immunitaire) qui vont attirer d'autres globules blancs sur le site de l'infection et vont dilater les vaisseaux sanguins pour faciliter leur passage. Ceci s'accompagne d'une entrée de liquide plasmatique du sang (composant liquide du sang) vers les alvéoles. L'œdème pulmonaire formé par cette fuite de liquide va diluer le surfactant et fragiliser les alvéoles. Les neutrophiles (globules blancs) vont détruire les pneumocytes infectés par le virus ce qui va conduire à un affaissement des alvéoles (sur elles-mêmes) et à l'apparition du syndrome de détresse respiratoire. **Dagouassat et Herath,2020).**

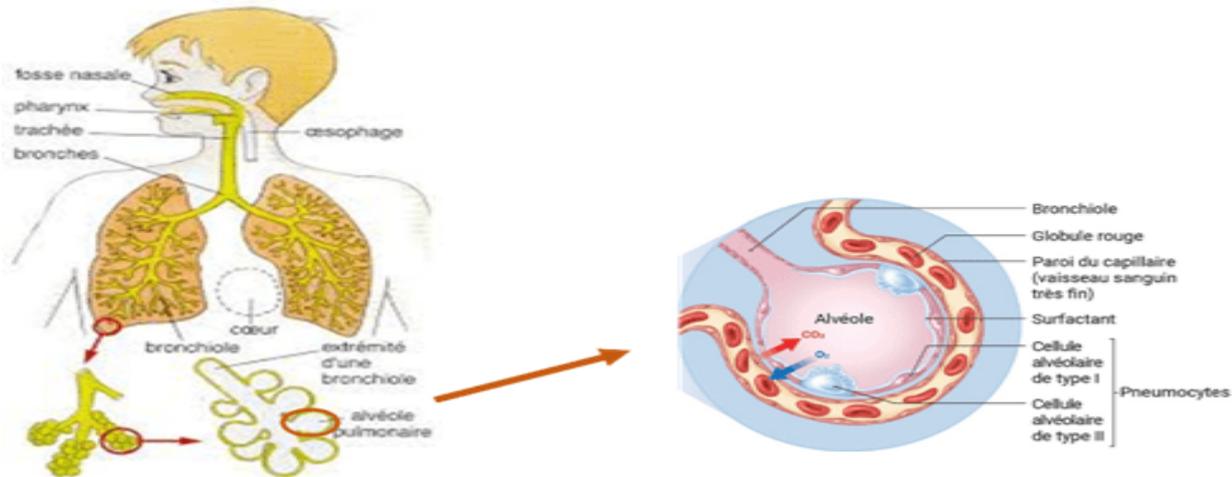
Les cytokines jouent un rôle très important dans le syndrome respiratoire aiguë. Leur libération par les macrophages et les globules blancs devient incontrôlée et on parle alors d'une « tempête cytokinique ». Cette dernière va participer à la destruction des pneumocytes et à la diminution des apports en dioxygène. En parallèle, des cellules présentes sur le lieu de l'infection nommée cellules dendritiques vont se diriger vers les ganglions lymphatiques. Ces cellules vont activer les lymphocytes T spécifiques du virus quelques jours après son entrée. Ces lymphocytes vont ensuite se diriger vers les alvéoles pulmonaires et vont participer à la destruction des cellules infectées par le coronavirus. Cependant, dans le SDRA, ces lymphocytes sont diminués, ce qui favorise la réplication de virus et sa dispersion dans les poumons. **Dagouassat et Herath,2020).**



**Figure n°06 :** Image qui représente la mise en place de la réaction inflammatoire qui conduit au SDRA. **(Roston,2020).**

#### **IV-Physiopathologie :**

Le coronavirus entre dans l'organisme par le nez, la bouche ou les yeux. Il va ensuite passer par la trachée, les bronches, les bronchioles pour atteindre les alvéoles pulmonaires. Les alvéoles sont des petits sacs situés à l'extrémité des bronchioles qui assurent les échanges gazeux. Ces alvéoles sont entourées de vaisseaux sanguins dans lesquels les globules rouges libèrent du dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) et récupèrent du dioxygène ( $\text{O}_2$ ). Les cellules qui composent les alvéoles sont appelées pneumocytes. Les échanges gazeux s'effectuent au niveau des pneumocytes de type I. Les pneumocytes de type II produisent le surfactant qui maintient la forme de l'alvéole. **(Dagouassat et Herath,2020).**



**Figure n°07:** Anatomie du poumon et échanges gazeux dans une alvéole pulmonaire.(Roston,2020).

#### **IV-1.Comment le virus peut provoquer des perturbation hémostatique et dysfonctionnement endothéliale :**

La principale caractéristique histologique des CE au repos est leur forme pavée; cependant, ils constituent plus que des plaques mécano-protectrices statiques. Les CE existent principalement dans la couche interne des vaisseaux sanguins et sont normalement protégés par des péricytes qui soutiennent la structure des vaisseaux. Les fonctions acceptées des CE dans l'homéostasie de la physiologie corporelle sont le contrôle de la perméabilité vasculaire et la régulation du tonus vasculaire (Jin et al., 2020).

Les CE peuvent synthétiser et libérer divers facteurs de relaxation dérivés de l'endothélium, tels que l'oxyde nitrique (NO) et la prostaglandine (PG), et des facteurs contractiles, notamment l'endothéline (ET), le thromboxane A2 (TXA2), les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'angiotensine II (Ang II), qui jouent un rôle important dans la régulation du tonus vasculaire .Lorsqu'il est activé, les chimiotactiques des CE, des cytokines et des molécules d'adhérence, ce qui conduit à la perméabilité des vaisseaux sanguins augmentée .Dans les CE au repos, la synthèse de ces molécules peut être supprimée par le NO. De plus, les CE sont également impliquées dans l'adhésion et l'agrégation des plaquettes, l'activation, l'adhésion et la migration des leucocytes et l'équilibre de la fibrine. Le NO exerce des effets directs sur les leucocytes, empêchant leur activation en formes mobiles capables de pénétrer dans les tissus. Cependant, une réponse endothéliale dysfonctionnelle à une lésion ou à une infection ne peut pas produire des quantités suffisantes de NO. Par conséquent, une baisse de la biodisponibilité du NO représente toujours un dysfonctionnement endothélial. (Jin et al.,2020).

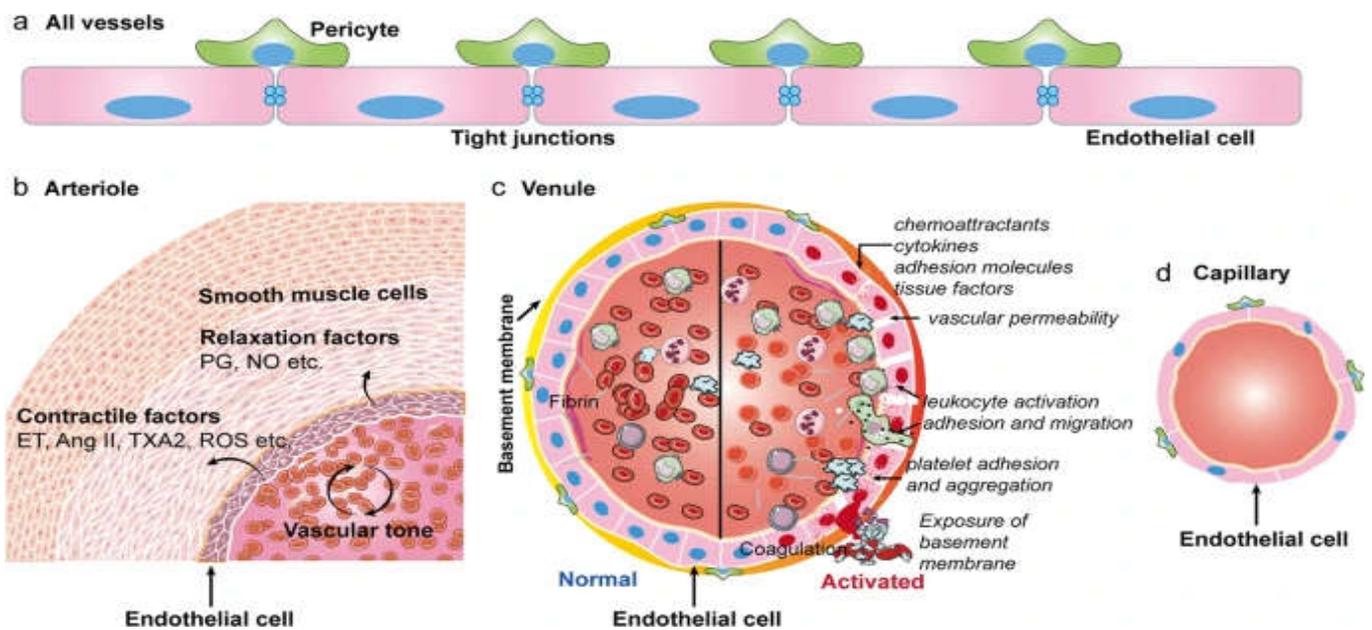


Figure n°08: Physiopathologie des cellules endothéliales. (Jin et al., 2020).

#### IV-2.Fonctions des CE dans l'inflammation du COVID-19 :

- **Recrutement de leucocytes dépendant de la molécule d'adhésion endothéliale :**

Les cellules endothéliales veinulaires forment le site principal du trafic de leucocytes du sang circulant vers les tissus. Les CE participent au recrutement des leucocytes de la circulation sanguine vers les sites d'infection et d'inflammation. Au cours du processus d'infection par le SRAS-CoV-2, les cytokines inflammatoires de l'IL-1 et du TNF- $\alpha$  dérivées des leucocytes activés se lient aux domaines extracellulaires du récepteur 1 de l'IL-1 (IL-1R1) et du récepteur 1 du TNF (TNFR1) à la surface de la membrane endothéliale, initiant en outre diverses cascades de kinases et conduisant à l'activation de NF- $\kappa$ B et de la protéine activatrice 1 (AP-1). 23Ces facteurs de transcription induisent des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine et P-sélectine). VCAM-1 a été initialement défini comme un ligand endothélial indépendant de CD11- / CD18 pour les leucocytes mononucléaires (Jin et al.,2020).

Il reconnaît les intégrines  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 et  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 des leucocytes. Le VCAM-1 est récemment apparu comme une molécule d'adhésion exprimée par la CE inductible clé qui médie le recrutement des monocytes vers les sites de blessure et d'infection. ICAM-1, exprimé à la surface de l'endothélium et dans le système vasculaire périphérique, est régulé à la hausse dans les lésions. En se liant aux intégrines  $\beta$ 2 des leucocytes (CD11 / CD18), ICAM-1 soutient l'arrêt des leucocytes et l'adhésion interviennent dans la transmigration des monocytes et des lymphocytes. Les neutrophiles et les cellules T, en particulier les

cellules T régulatrices (Treg) dans le sang périphérique des humains, possèdent des ligands de sélectine E et sont donc recrutés **(Jin et al.,2020)**.

La P-sélectine est une molécule d'adhésion, et principalement exprimée sur les plaquettes et l'endothélium, favorisant le roulement, l'adhésion et la transmigration des leucocytes en se liant à une glycoprotéine homodimérique de type mucine liée par un disulfure, la glycoprotéine P-sélectine ligand-1 (PSGL -1) exprimée par les leucocytes. La P-sélectine joue un rôle important dans les interactions leucocytes-endothéliales, en particulier dans la modulation des voies inflammatoires et la défense contre les infections. Comme mentionné précédemment, les taux sériques de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine et P-sélectine) dans les infections sévères par COVID-19 sont considérablement augmentés. Ces molécules d'adhésion exprimées par les CE médient l'infiltration des cellules inflammatoires et les lésions de CE causées par les leucocytes contribuent à l'inflammation, en particulier dans les capillaires au cours de la progression du COVID-19 **(Jin et al.,2020)**.

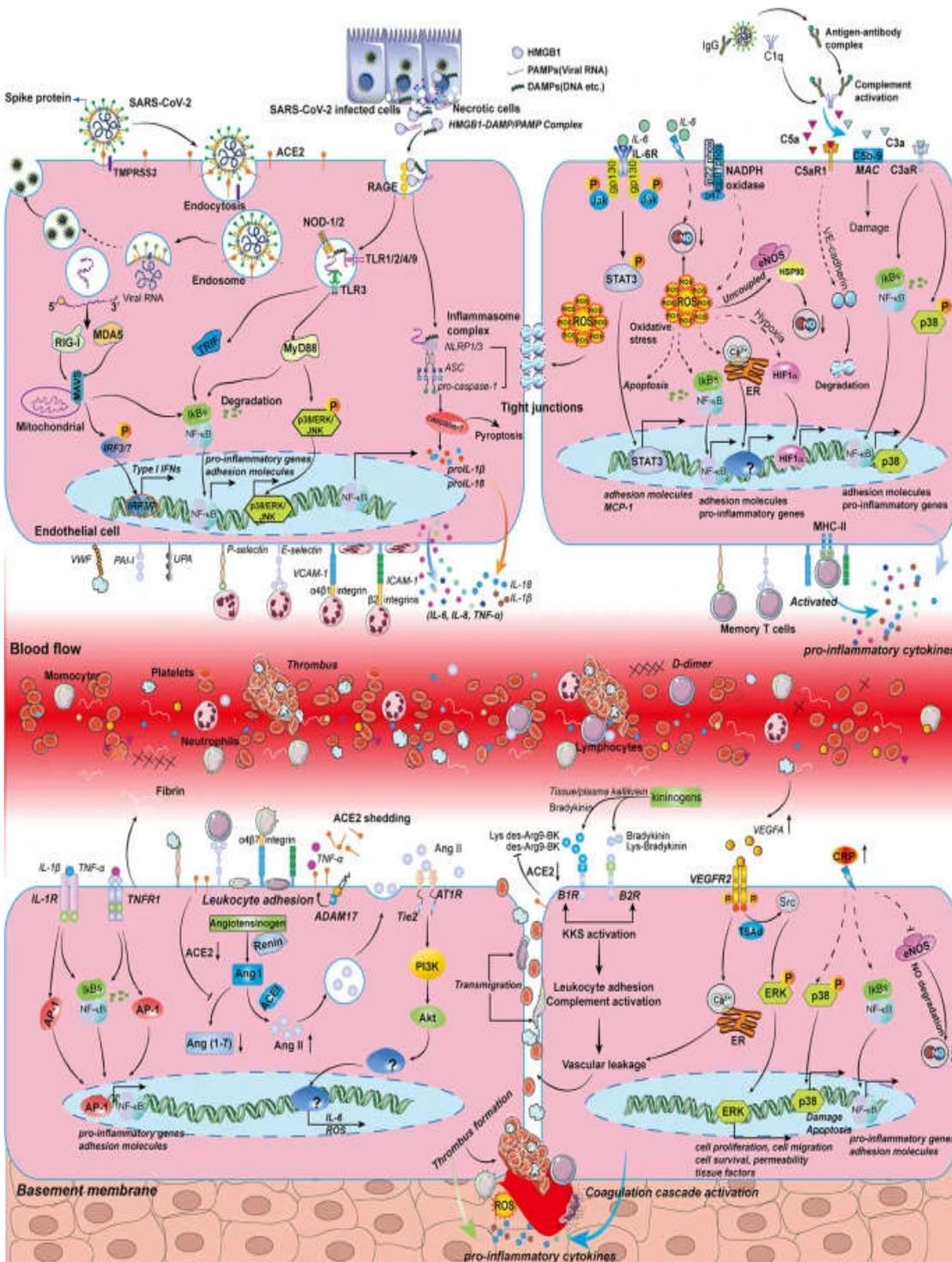
#### **IV-3.L'activation et le dysfonctionnement endothélial sont associés à la formation de thrombose pendant COVID-19 :**

La coagulation est une procédure très bien organisée qui implique l'interaction des CE, des plaquettes et des facteurs de coagulation. Lors de l'activation endothéliale et le dysfonctionnement, la perturbation de l'intégrité vasculaire et les résultats dans l'exposition de la CE de la membrane basale thrombogène et activation de la cascade de la coagulation. **(Jin et al.,2020)**.

En outre, ECS activée par l'IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  peut déclencher la coagulation par l'affichage vWF, P-sélectine et le fibrinogène, sur lequel se lier aux plaquettes. À leur tour, les CE libèrent des cytokines pertinentes qui augmentent la production de plaquettes. L'activation plaquettaire est la principale cause de thrombose. Les plaquettes produisent également du VEGF, qui favorise les CE pour exprimer le facteur tissulaire, c'est-à-dire le principal activateur de la cascade de coagulation. En réponse, le système fibrinolytique est activé et libère D-dimères dans la circulation. Le SDRA se développe en raison du DIC et du colmatage des capillaires par les leucocytes inflammatoires et une possible thrombose dans les vaisseaux sanguins plus gros. À ce jour, au moins trois stratégies, à savoir l'héparine pour la prévention de la TEV. **(Jin et al.,2020)**.

#### **IV-4.Mécanismes de l'activation et le dysfonctionnement endothélial dans la COVID-19 :**

L'infection par le SRAS-CoV-2 induit directement l'apoptose de la CE  
Des preuves établies suggèrent que le SRAS-CoV-2 détourne le récepteur de membrane cellulaire ACE2 pour envahir les cellules hôtes avec une implication de la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2). Les CE humaines expriment ACE2 et TMPRSS2 et sont considérés comme des cellules cibles du SRAS-CoV-2. La prolifération du SRAS-CoV-2 dans les CE induit directement des dommages et une apoptose. **(Jin et al.,2020)**.



**Figure n°09:** Mécanismes d'activation et de dysfonctionnement endothélial pendant COVID-19.

Cette image met en évidence les mécanismes possibles d'activation et de dysfonctionnement endothélial pendant l'infection par le SRAS-CoV-2, y compris la perte d'intégrité vasculaire, la perméabilité

vasculaire, l'activation de la voie de coagulation, l'inflammation et la formation de thrombus. (Jin et al.,2020).

#### **IV-5.Mécanismes putatifs par lesquels le COVID-19 induit une insuffisance cardiaque :**

Dans le cœur, l'ACE2 est localisé à la surface des cellules endothéliales coronaires, des cardiomyocytes et des fibroblastes cardiaques. ACE2 peut avoir des effets opposés dans le COVID-19. Les taux plasmatiques d'ACE2 étaient augmentés chez les patients atteints d'IC. La régulation positive de l'ACE2 peut ainsi augmenter la sensibilité au COVID-19 et favoriser une évolution clinique plus sévère de la maladie grâce à une charge virale plus importante dans les cellules. (Tomasoni et al.,2020).

L'ACE2 est régulé à la baisse par l'infection par le SRAS-CoV-2, ce qui peut potentialiser la libération d'angiotensine II et favoriser la stimulation des récepteurs de l'angiotensine II de type 1, en raison de la perte de ses effets contre-régulateurs. Ainsi, l'ACE2 peut avoir un rôle protecteur et une activité accrue de l'angiotensine II secondaire à sa régulation négative peut être un mécanisme majeur conduisant à des lésions cardiaques et / ou pulmonaires, à un SDRA et à d'autres complications du COVID-19. Selon cette deuxième hypothèse, les Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II peuvent avoir des effets protecteurs vis-à-vis des lésions organiques liées au COVID-19. (Tomasoni et al.,2020).

#### **IV-6.Infiltration du cœur par des cellules inflammatoires :**

L'infection induite par le SRAS-CoV-2 conduit à la formation d'inclusions virales avec attraction ultérieure de monocytes / macrophages, neutrophiles et lymphocytes .L'infiltration virale induite par les cellules inflammatoires est associée à un œdème. Tous ces facteurs peuvent avoir un impact négatif sur la fonction cardiaque, entraînant le développement de l'IC. En fait, une réponse auto-immune à médiation cellulaire induite par le virus conduit à une myocardite. Ce type de myocardite induite par le virus provoque un œdème de l'interstitium myocardique couplé à une nécrose du myocarde et du tissu conjonctif interstitiel. La myocardite peut évoluer vers une cardiomyopathie dilatée (DCM). (Adeghate et al.,2020).

Le passage du SRAS-CoV-2 de l'air via les narines puis dans les alvéoles pulmonaires. De là, les particules virales pénètrent dans les capillaires alvéolaires et dans les circulations pulmonaire et systémique. Les particules de SRAS-CoV-2 des artères coronaires pénètrent dans le myocarde via des artères plus petites. Les particules de SRAS-CoV-2 sont entourées de cellules inflammatoires (monocytes / microphages, neutrophiles et lymphocytes). Ces cellules pro-inflammatoires libèrent des cytokines telles que l'interleukine-1 $\beta$ , l'interleukine-6 et la protéine chimioattractrice monocyte 1 et le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ . LV = ventricule gauche, RV = ventricule droit. (Adeghate et al.,2020).

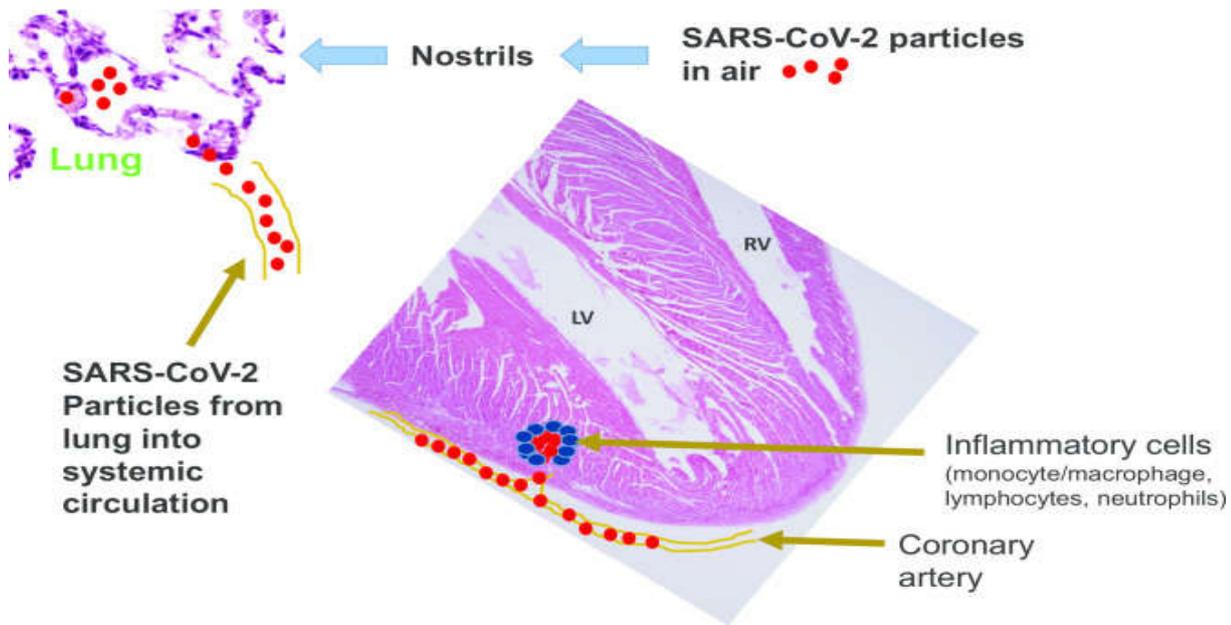


Figure n°10: La voie putative par laquelle le SRAS-CoV-2 est transmis de l'air aux poumons et par les capillaires pulmonaires vers le cœur. (Adeghate et al.,2020).

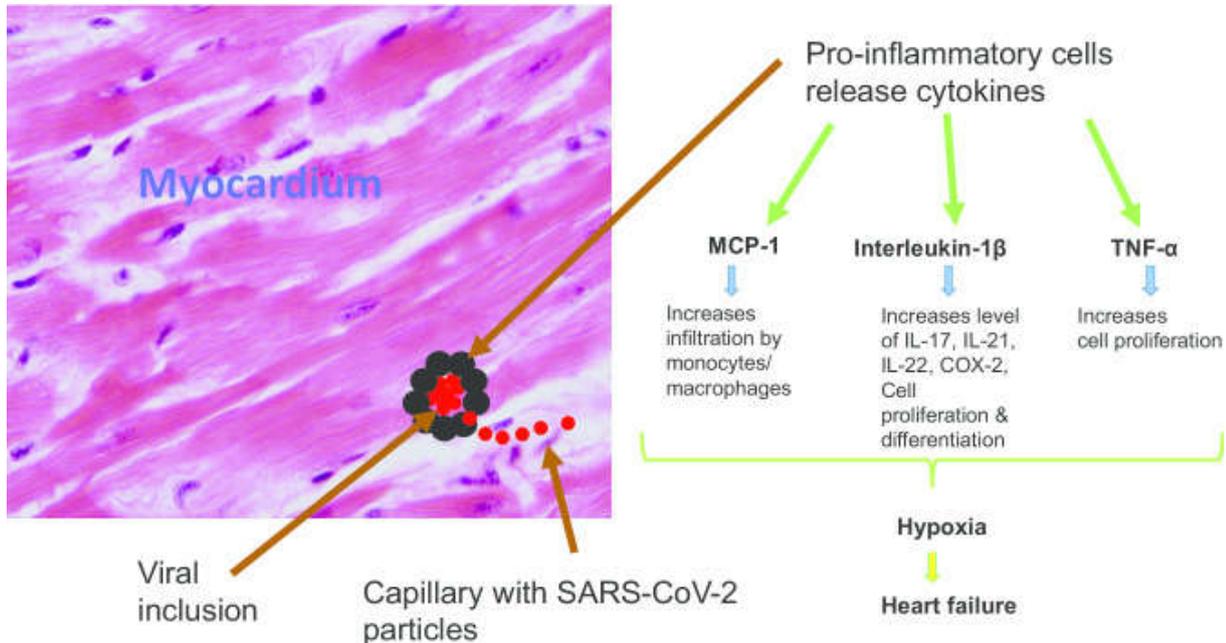
#### IV-7.Cytokines pro-inflammatoires :

Le système corporel de l'individu infecté par le SRAS-CoV-2 réagit à l'infiltration virale en libérant une grande variété de cytokines. La protéine 1 chimioattractante des monocytes est l'une des cytokines qui augmente considérablement après l'apparition du COVID-19. C'est également un régulateur majeur de la migration et de l'infiltration du système monocytes / macrophages vers le site de l'infection par le SRAS-CoV-2. Par conséquent, l'accumulation de macrophages autour des inclusions virales peut imposer une perturbation mécanique de la fonction du cœur. (Adeghate et al.,2020).

Un autre membre important de la famille des cytokines associée au COVID-19 est l'interleukine-1 $\beta$ , un régulateur clé de la réponse inflammatoire, avec la capacité de stimuler la libération d'autres cytokines telles que l'IL-17, l'IL-21 et l'IL-22. L'interleukine-1 $\beta$  augmente également la prolifération et la différenciation cellulaires. La capacité de l'interleukine-1 $\beta$  à favoriser la prolifération cellulaire peut contribuer à l'épaississement des couches du cœur conduisant à une cardiomyopathie. Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) est sécrété par de nombreuses cellules dont les macrophages, les neutrophiles, les mastocytes et même les cardiomyocytes. (Adeghate et al.,2020).

Ces cytokines peuvent nuire au fonctionnement du cœur en facilitant l'infiltration du myocarde avec des monocytes / macrophages, des neutrophiles et des lymphocytes. Le dépôt de ces cellules dans le myocarde pourrait altérer la fonction du cœur conduisant à l'IC. De plus, l'action des cytokines pourrait également avoir un effet direct sur la fonction cardiaque. (Adeghate et al.,2020).

La voie putative par laquelle les cytokines pro-inflammatoires contribuent au développement de l'hypoxie et de l'IC après une infection par le SRAS-CoV-2 est illustrée à la Fig n°14.



**Figure n°011:** la contribution des cytokines pro-inflammatoires contribuent au développement de l'hypoxie et de l'IC après une infection par le SRAS-CoV-2. (Adeghate et al.,2020).

#### **IV-8.Lésion endothéliale et micro-thrombose :**

Le dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire chez les patients atteints de COVID-19 en raison d'une coagulopathie et d'une thrombose peut provoquer un infarctus du myocarde et une IC, en plus d'une perte de fonction dans d'autres systèmes organiques. D'autres rapports montrent qu'en plus de la coagulopathie, une lésion endothéliale peut entraîner une augmentation de la perméabilité vasculaire et un faible taux d'oxyde nitrique dans la couche interne du revêtement capillaire. Tous ces facteurs pourraient entraîner des lésions cardiaques graves aboutissant à une IC. (Adeghate et al.,2020).

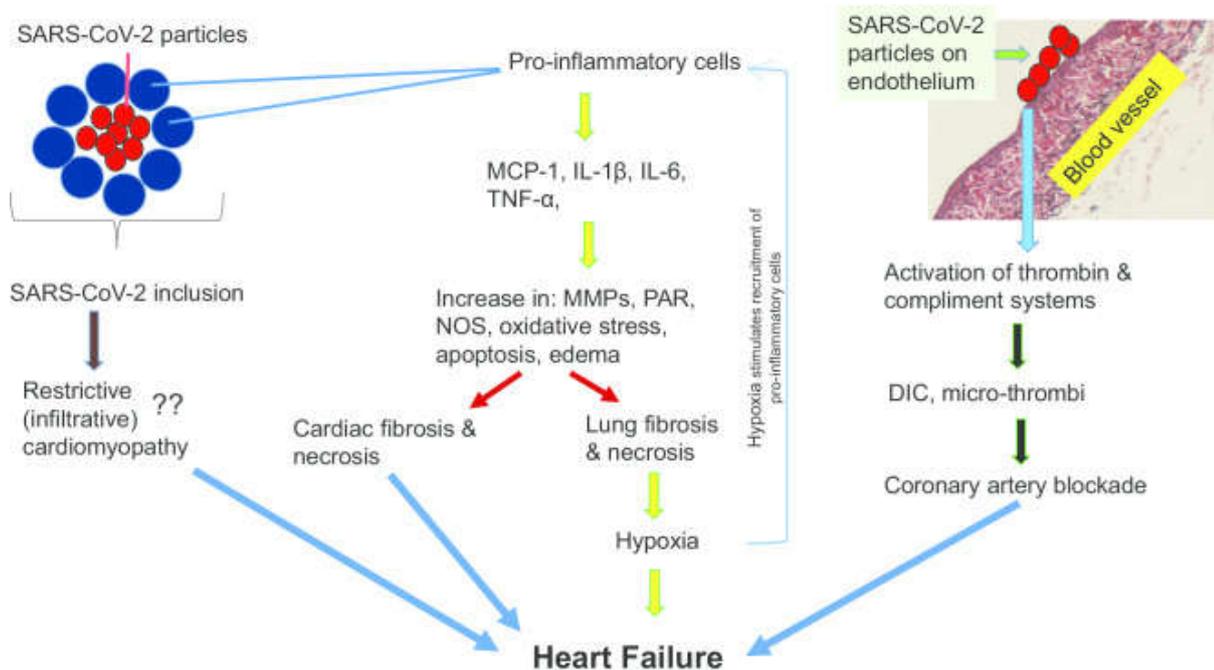
#### **IV-9.Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) / insuffisance respiratoire :**

Les patients atteints de SDRA et d'insuffisance respiratoire auront moins d'oxygène pour alimenter le cœur. Il est donc impératif qu'un poumon défaillant ait des effets néfastes sur la fonction cardiaque. Afin de sauver le cœur, le poumon doit également être sauvé, car ces deux organes vitaux dépendent l'un de l'autre pour fonctionner parfaitement. Des rapports antérieurs ont montré que plus l'insuffisance respiratoire n'est grave, plus le cœur ne sera privé d'oxygène, ce qui entraînera une

insuffisance cardiaque précoce. L'hypoxie est due à une séquelle d'insuffisance respiratoire, qui à son tour est un facteur de risque de survie chez les patients COVID-19. (Adeghate et al.,2020).

- **Marqueurs de la fonction cardiaque :**

Les biomarqueurs de la fonction cardiaque sont essentiels pour surveiller la progression des lésions dans le myocarde des patients atteints de COVID-19. L'un des biomarqueurs les plus couramment examinés est la troponine T. Plus le niveau de troponine T est élevé, plus le risque de mortalité est élevé chez les patients souffrant de COVID-19. La troponine T est libérée dans la circulation lors d'une lésion du myocyte cardiaque. Les cardiomyocytes présentent des myofibrilles altérés dans un cœur défaillant. D'autres biomarqueurs utilisés dans l'évaluation de la fonction cardiaque chez les patients atteints de COVID-19 comprennent le peptide natriurétique de type N-terminal pro-B, le D-dimère, la ferritine, l'interleukine-6, la créatinine kinase-bande myocardique et la lactate déshydrogénase. Ces biomarqueurs sont bien corrélés avec le niveau de troponine T. Le rapport a également conclu que plus ces valeurs étaient élevées, plus le risque d'IC et de mort subite (SCD) était élevé. (Adeghate et al.,2020).



**Figure n°12:** Diagramme schématisé récapitulatif illustre les mécanismes putatifs par lesquels le COVID-19 induit une insuffisance cardiaque (IC). (Adeghate et al.,2020).

Les inclusions du SRAS-CoV-2 dans le myocarde peuvent provoquer une cardiomyopathie infiltrante restrictive conduisant à une IC. De plus, les cellules pro-inflammatoires entourant les inclusions de SRAS-CoV-2 libèrent des cytokines telles que la nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), la protéine chimio-attractrice monocyte 1 (MCP-1), l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), l'interleukine-6 (IL-6) et

bien d'autres. Ces cytokines augmentent les niveaux tissulaires de métallo-protéinases matricielles (MMP), de récepteur activé par la protéase (PAR), d'oxyde nitrique synthase (NOS), de stress oxydatif sévère, d'apoptose et d'œdème dans le cœur et les poumons. Tous ces facteurs pourraient entraîner une fibrose et une nécrose cardiaques et pulmonaires, aboutissant éventuellement à une IC. En plus, La lésion de l'endothélium cardiovasculaire induite par le SRAS-CoV-2 conduit à l'activation de la thrombine et des systèmes du complément. Cette activation provoque une coagulopathie intravasculaire disséminée (CID) et de nombreux thrombus, qui pourraient bloquer les artères coronaires entraînant un infarctus du myocarde et par la suite une HF. La fibrose pulmonaire et l'hypoxie stimulent le recrutement ultérieur de cellules pro-inflammatoires, déclenchant ainsi un cercle vicieux. **(Adeghate et al.,2020).**

La partie pratique a été exécutée au niveau de L'Hôpital Mustapha Bacha , Nous avons effectué notre travail suite à des observations des bilans des malades touchés par le covid19 dans le laboratoire de l'hôpital Bachir Mentouri de kouba, et des discussions faites sur les dossiers des malades de covid19 obtenues de l'hôpital militaire de Ain Naaja et l'hôpital Mohamed Boudaoud de Dellys .

### **II-Patients :**

C'est une cohorte de 50 patients d'âge moyen  $64.52 \pm 14.55$ , avec des extrême de [32ans – 93ans].

Sexe : 23 femmes et 27 hommes, on note une légère prédominance masculine ayant présenté une dyspnée sévère secondaire à la covid-19 et ont été hospitalisé en réanimation.

L'enquête consiste à une étude descriptive, rétrospective s'étalant sur une période de Janvier et Avril 2021.

### **II-Méthodes :**

-Ces 50 patients avaient comme antécédents : HTA/DT/IR/pathologie respiratoire.

-36 patients soit 72% avaient des antécédents pathologiques.

-14 patients soit 28% n'avaient pas d'antécédents.

- Tout les patients avaient bénéficiés d'un bilan biologique avant admission. CRP positives dans tous les cas de taux moyen de  $80.31 \pm 39.08 \text{mg/l}$ .

-Les D-dimer chez tous les patients allons un taux moyen de  $2123.4 \pm 820.09 \text{Ug/L}$  avec des extrêmes [278.01 $\mu\text{g/l}$ -11653.6 $\mu\text{g/l}$ ].

-Un scanner thoracique a été réalisé chez tout les patients, 33 avaient des lésions pulmonaires  $\geq 50\%$  soit 66%, et 17 soit 34% avaient des lésions  $< 50\%$ .

- Tous les patients sont mis sous anticoagulant injectable de type « LOVENOX » à dose thérapeutique 0.6 mg/l et 0.8 mg/l.

#### **II-1.Fiche de renseignement :**

Sur chaque questionnaire est mentionné le numéro du dossier et le lieu du prélèvement. Tous les prélèvements sont étiquetés soigneusement, portant le nom et prénom du sujet ainsi que la numérotation d'enregistrement. Cette dernière est également inscrite sur un registre.

#### **II-2.Questionnaire :**

Les données nécessaires pour notre enquête, sont recueillies à partir des dossiers des malades et par l'intermédiaire d'un questionnaire. La population malade qu'on a rencontré au cours de l'enquête et à laquelle nous nous sommes intéressés présente les pathologies suivantes :

HTA, diabète, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie (facteurs de risque des MCV), Pathologies respiratoire, AVC. Les autres pathologies rencontrées ne sont pas étudiées.

Prélèvement sanguin :

Le prélèvement sanguin s'effectue selon certains critères :

- Le prélèvement se fait systématiquement à chaque hospitalisation d'un patient IDM
- Les sujets doivent être à jeun (jeun de 12 heures)
- Tous les prélèvements s'effectuent avec pose de garrot
- Les prélèvements sont réalisés dans deux tubes : EDTA et Héparine

Le tube hépariné est centrifugé à 4000 tr/mn pendant 10 mn le jour même du prélèvement, le sérum est divisé en trois tubes secs étiquetés pour le dosage des paramètres lipidiques et le dosage de glycémie au sein de notre laboratoire de recherche.

### **II-3. Les paramètres étudiés :**

#### **II-3.a. Les données épidémiologiques de nos patients :**

Elle concerne :

- ❖ l'âge du patient.
- ❖ le sexe.

#### **II-3.b. Les données paracliniques :**

Il s'agit de :

- ❖ Scanner thoracique.
- ❖ Le dosage des paramètres biochimiques plasmatiques :
- ❖ FNS (Formule de Numération Sanguine : Hémoglobine.
- ❖ CRP.
- ❖ TP , TCK , INR.
- ❖ Marqueur cardiaque : Troponine
- ❖ Fibrinogène.
- ❖ D-dimère.

Les autres examens biologiques étaient demandés en fonction de l'orientation clinique.

**II-3.c Méthode de dosage des différents paramètres biologiques :****II-3.c.1 Dosage de troponine cardiaque :**

Le dosage de troponine est l'analyse sanguine référence en cas de douleur thoracique. Après un infarctus du myocarde, une élévation de niveau du troponine est mesurable dans la plupart des cas 4 heures après l'apparition de la douleur.

Le dosage de troponine est réalisé à partir d'un échantillon de sang (prise de sang). Le prélèvement se fait à partir de sang veineux ou artériel et est recueilli dans un tube hépariné.

Il a été réalisé sur l'automate cobas e 411.

Celui-ci chélate le calcium, facilite la dissociation des complexes troponines et entraîne une augmentation de la troponine T libre.

L'analyse est alors réalisée par immunodosage au laboratoire après centrifugation. Après le prélèvement, les conditions du transport vers le laboratoire sont régies par des règles strictes pour protéger la stabilité de l'échantillon sanguin.

**II-4. Etude statistique :**

Notre enquête consiste à étudier quelques paramètres biochimiques chez les malades atteints du covid-19.

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel Microsoft Excel 2007.

Les résultats sont présentés sous forme des histogrammes (colonnes et secteurs).

**II-4.1 Comparaison des études de données :**

Pour chaque série d'analyses, nous avons calculé la moyenne l'écart type et le pourcentage (%). Pour ceux si, nous avons fait recours à plusieurs méthodes statistiques, que nous citons si dessous :

**II-4.1.a. La moyenne arithmétique :**

En mathématiques, la moyenne arithmétique d'une liste de nombres réels est la somme des valeurs divisée par le nombre de valeurs. Il s'agit de la moyenne au sens usuel du terme, sans coefficients, l'adjectif « arithmétique » la distinguant d'autres moyennes mathématiques moins courantes.

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

**II-4.1.b Ecart- Type.**

L'écart-type est la moyenne quadratique des écarts à la moyenne  $\bar{x}$ . On le not habituellement :

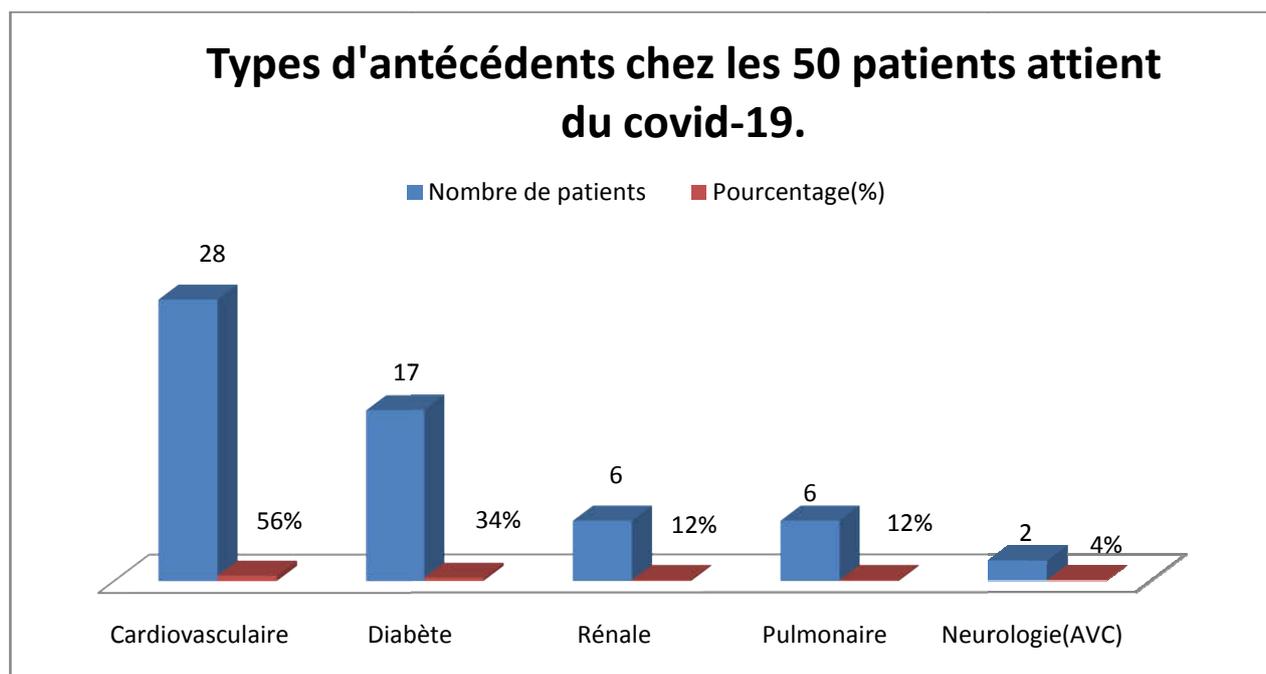
$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}}$$

**I-Résultats :****I-1.Antécédents :**

-36 patients soit 72% ont des antécédents de type :

Type d'antécédents	Nombre de patients	Pourcentage(%)
Cardiovasculaire	28	56%
Diabète	17	34%
Rénale	6	12%
Pulmonaire	6	12%
Neurologie(AVC)	2	4%

**Tableau n°02 :** Types d'antécédents chez les cinquante patients touchés par la covid-19.



**Figure n°13:** Histogramme d'antécédents chez les 50 patients atteints du covid-19.

**Remarque :**

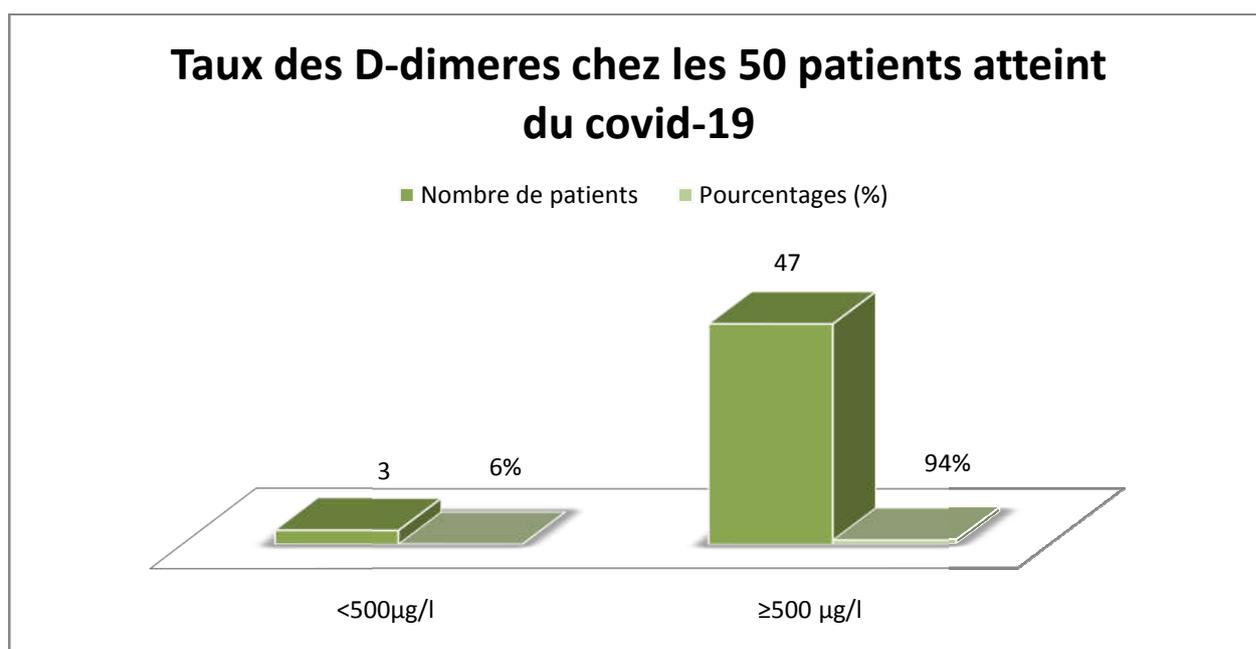
- 14 patients soit 28% n'avaient pas d'antécédents.
- Tous ont présentés une dyspnée sévère.
- Tous ont été hospitalisés dans un service de réanimation.

**I-2. Bilan biologique :** tous les patients ont subi des examens biologiques à type :

- **CRP :** tous les patients ayant bénéficié de test CRP, était positive dans tout les cas avec une moyenne de  $80.31 \pm 39.08 \text{ mg/l}$  et des extrêmes de  $[22.2 \text{ mg/l} - 194 \text{ mg/l}]$ .
- **D-dimer :** un taux moyen de  $2123.4 \pm 820.9 \text{ } \mu\text{g/l}$  avec des extrêmes de  $[278.01 \text{ } \mu\text{g/l} - 11653.6 \text{ } \mu\text{g/l}]$ .

D-dimer	<500 $\mu\text{g/l}$	$\geq 500 \text{ } \mu\text{g/l}$
Nombre de patients	3	47
Pourcentages (%)	6%	94%

**Tableau n°03 :** Résultats des D-dimères chez les cinquante patients.



**Figure n°14:** Histogramme des D-dimères chez les 50 patients du covid-19.

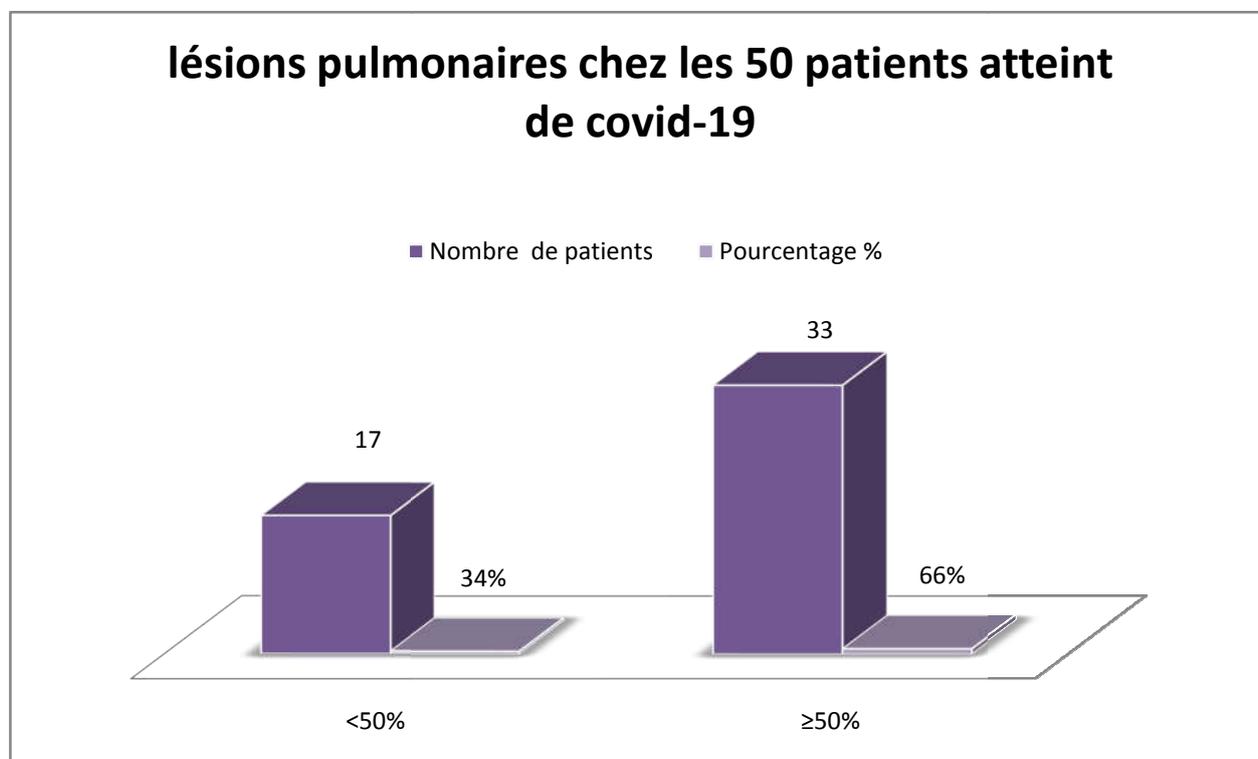
**Remarque :** Nette prédominance d'un taux  $\geq 500 \text{ } \mu\text{g/l}$ .

**I-3.Scanner thoracique :**

Un scanner thoracique a été réalisé chez tous les patients.

Lésions pulmonaire	<50%	≥50%
Nombre de patients	17	33
Pourcentage %	34%	66%

**Tableau n°04:** lésions pulmonaire chez les cinquante patients covid-19 selon leur sévérité.



**Figure n°15 :** Histogramme des lésions pulmonaires chez les 50 patients du covid-19.

-11 patients sont décédés suites à des complications à types d'AVC, hémorragie gastrique, arrêt respiratoire, arrêt cardiaque, AVCI, AVCH, soit 22% sont décédés avec des complications liées à la COVID-19.

-39 patients soit 78% sont sortis de l'hôpital.

Patients	Décédés	Non décédés
Nombre	11	39
Pourcentage(%)	22%	78%

Tableau n°05 : Patients décédés et non décédés atteints par la covid-19.

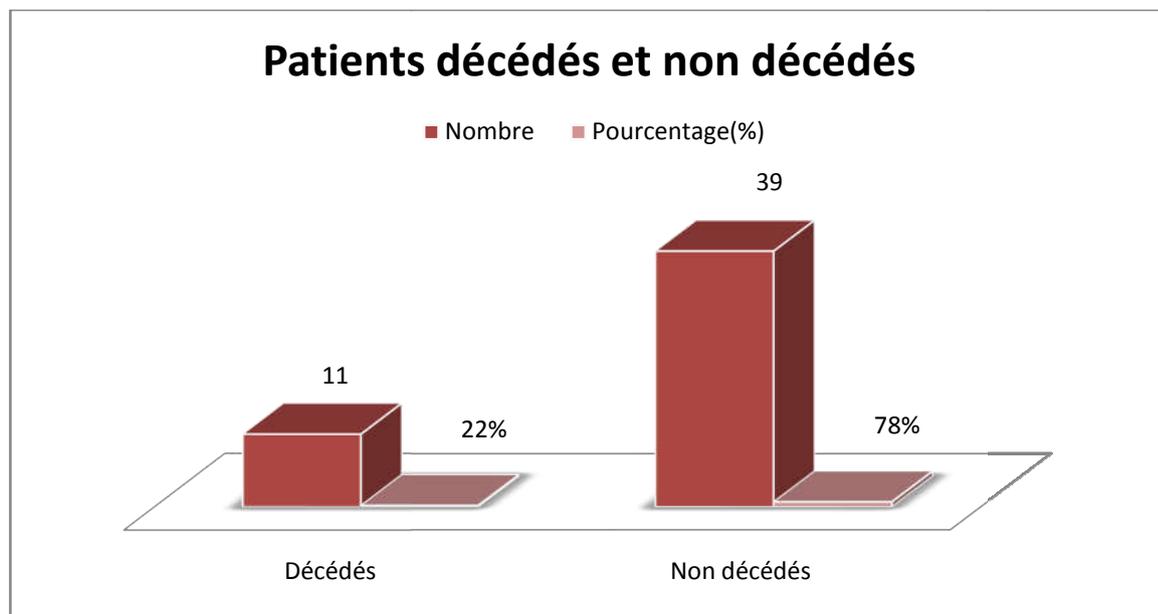
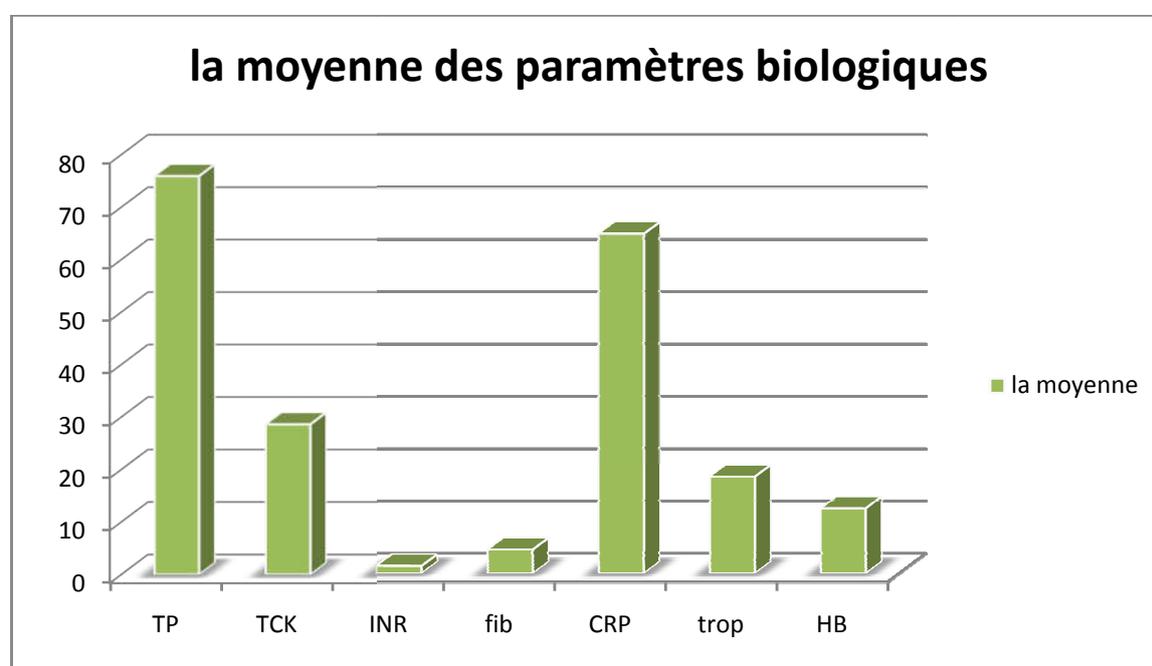


Figure n°16: Histogramme des patients décédés et non décédés.

Paramètre biologique	TP	TCK	INR	fibrinogène	CRP	troponine	HB
la moyenne	75,93%	28,62 s	1,4	4,5g/l	64,9 mg/l	18,45µg/l	12,4g/l
l'écart type	15,24	15,05 s	0,37	1,50	43,22	26	2,66

**Tableau n°06:** Moyenne et écart type des paramètres biologiques réalisés pour les patients atteints de Covid-19.



**Figure n°17:** Histogramme des moyennes des paramètres biologiques réalisés pour les patients atteints de Covid-19.

## II-Discussion des résultats :

Dans notre cohorte de 50 patients, petite par rapport à celle de Guan et al., 2020 et Zhou et al., 2020 ne permet pas de tirer des conclusions globales.

L'âge moyen de notre cohorte est de 64,52±14,55 avec des extrêmes allant de 32 à 93 ans, contrairement à l'étude de WU et al., 2020 (43 à 60 ans) et (35 à 58) ans dans l'étude de Guan et al., 2020.

On a constaté qu'il y'a une prédominance masculine de 54%, similaire à l'étude de Zhou et al et Guan et al de 62% et 58% de prédominance masculine.

Nous avons remarqué dans notre cohorte que le nombre d'antécédents est très importants, 34 patients ayant d'antécédents soit 68%, dont 56% avait un antécédent d'origine cardiovasculaire, 34% suivis pour le diabète, 12% représente une pathologie rénale, 12% pulmonaire et 4 % cérébrovasculaire, contrairement à l'étude de Wang et al., 2020 et Huang et al., 2020 qui présentent 14,5% et 14,6% des antécédents sont cardiovasculaires, 10,5% et 19,5% avaient le diabète et 5,1% avaient des maladies de type cérébrovasculaires.

Tous les patients qui ont été hospitalisés ont nécessité la prise thérapeutique des anticoagulants (0.6mg) similaire aux résultats trouvés par Dominique et al., 2020 et par Tazi Mezalek., 2020 Tandis que d'autres études ont proposé d'autres traitements anticoagulants comme le traitement fibrinolytique dans l'étude de White et al., 2020.

Dans cette cohorte, on a constaté qu'il y'avait 11 décès, soit 50%, dû à des complications, d'origine neurovasculaire, 33.3% cardiorespiratoire, et 16,6% rénale et 16,6% vasculaire. Cela est dû aux antécédents, diabète, HTA, pathologie cardiaque, rénale, pulmonaire et cérébrovasculaires, ce qui est en conformité avec les résultats menés par les études de Zhou et al., 2020 et Wu et al., 2020.

Les résultats du bilan biologique de CRP des malades ont montré que tous les patients avaient une CRP positive, La CRP est un marqueur de gravité comme été suggéré dans l'étude réalisée par Agbuduwe et al., 2020.

Nos résultats montrent que 47 patients, soit 94% des patients qui avaient bénéficié d'un bilan biologique avaient des taux des D-dimères supérieur à 500 Ug/l, hormis 3 avaient des d-dimères inférieur à 500 Ug/l.

Les 39 patients survivants avaient des D-dimères variant entre 278 Ug/l et 54605 Ug/l.

Les D-dimères des 11 patients décédés se confinent entre 327 Ug/l et 11653 Ug/l.

On a pu conclure que la gravité de la maladie augmente avec l'augmentation de la coagulabilité, ce qui correspond à ce qui a été montré dans l'étude chinoise par Tang et al.,2020, Huang et al.,2020 et par Zhou.,2020.

### **I-La prévalence des thromboses est-elle augmentée chez les Patients atteints par ta COVID-19 ?**

La première série autopsique est allemande (**Wichman et al.,2020**) Pour chaque autopsie une analyse macroscopique était réalisée associée à une analyse tomographique corps entier. Une histologie systématique et virologique des différents organes était également réalisée. 12 patients d'âge moyen 73 ans dont 5 sont décédés en réanimation, 5 en unité de maladie infectieuses et 2 après leur sortie d'hospitalisation ont été analysés.

Trois patients recevaient des antithrombotique (Enoxaparine, Rivaroxaban et Enoxaban). Pour 4 patients la cause du décès était une embolie pulmonaire massive associée à une thrombose veineuse profonde (TVP) bilatérale des membres inférieurs. Une thrombose pulmonaire sans thrombose pulmonaire Sans TVP associée était retrouvée chez 3 patients. Une thrombose des plexus veineux prostatiques a également été retrouvée chez 6/9 patients. Les données histologiques ont confirmé la présence de microthrombi associés à des infiltrats lymphocytaires dans la microcirculation pulmonaire. Ces microthrombi n'étaient pas retrouvés dans d'autres organes.

Enfin, le SARS-COV-2 était mis en évidence dans le poumon chez tous les patients mais également dans le pharynx chez 9/12 patients. Une virémie était présente chez 6 patients /12 et associée à la présence du virus dans le cœur, le foie et le rein,

Au total des événements thrombotiques (thrombose et embolie) étaient présents chez 58% des patients, un tiers de ces événements étaient directement responsables du décès du patient.

La seconde série est Autrichienne (**Lax et al .,2020**) rapporte l'étude systématique de 11 Patients, 10 sélectionnés au hasard parmi les 48 patients décédés et 1 patient analysé sur demande du réanimateur.

L'âge moyen des patients était de 80 ans, il y avait 8 femmes et 3 hommes Seulement 2 patients étaient en réanimation et les autres en maladie infectieuse sous oxygénothérapie non invasive Tous les patients recevaient un antithrombotique : 5 sous héparine de bas poids moléculaire, 5 sous héparine de bas poids moléculaire plus antiplaquettaire et un patient sous antiplaquettaire seul .Un patient avait des antécédents

de MTEV [maladie thromboembolique veineuse]. L'analyse autoptique a révélé la présence de matériel thrombotique dans les bronches des artères pulmonaire de façon locale à extensive chez tous les patients. L'analyse histologique a montré la présence de multiples thrombi dans les petites et moyennes bronches, Aucun patient ne présentait de thrombose veineuse profonde. **Ainsi les données confirment la fréquence élevée de thrombose, chez des patients ventilés où non, recevant ou non une thromboprophylaxie.** Les deux autopsies confirment le rôle délétère de ces thromboses sur l'évolution et pose la question de la thérapeutique à mettre en œuvre.

L'étude de Voicu (**Voicu et al.,2020**) **montre que la prévalence de la thrombose veineuse profonde est très élevée** et que la prophylaxie standard est probablement insuffisante pour prévenir de façon efficace la thrombose veineuse profonde chez les patients sous ventilation mécanique .Elle suggère de plus que LesD- Dimères pourraient être utilisés pour le diagnostic de TVP lorsque l'accès à l'imagerie est limité.

De même une autre étude (**Santoliquidao et al.,2020**) montre une incidence élevée de la TVP chez les patients Covid 19 non hospitalisés en réanimation malgré une anti coagulation prophylactique.

Deux autres études (**Klok et al.,2020**), (Middeldrop et al.,2020) confirment l'incidence élevée des événements thromboembolique (ETE) chez des patients Covid 19 admis en soins intensifs : 49% d'ETE (IC à95% :41 -57) à 14 jours dans l'étude de Klok (**Klok et al.,2020**)et(59) d'ETE (IC à95% : 42 -72) à 21 Jours dans l'étude de Middeldrop (Middeldrop et al.,2020) La prescription d'anticoagulant dès l'admission en soin intensif est recommandée dans les deux articles afin d'améliorer la survie.

Dans l'étude de Bowles (**Bowles et al.,2020**) , la prolongation du TCA a été étudiée chez 35 patients et 31 d'entre eux étaient positif pour la présence d'anticoagulants circulants de type lupique (91%) présentaient souvent un taux abaissé en facteur XII. D'une façon générale un TCA prolongé doit être pris en compte avant la mise sous anticoagulation thérapeutique et prophylactique.

Cependant, aucun déficit en facteur ni de manifestations hémorragiques n'ont été signalés chez l'ensemble de ces patients .L'auteur suggère qu'un TCA prolongé ne devrait pas être un obstacle à l'utilisation d'anticoagulants dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse chez les patients atteints de Covid 19.

## **II-Le SARS-COV-2 pourrait-il induire un dérèglement hémostatique responsable du développement de thrombose :**

### **II-1-Etat actuel des connaissances scientifiques.**

Les recherches sur le SARS-COV-2 progressent de jour en jour, le mécanisme d'activation de ce virus n'est pas totalement élucidé.

La compréhension de nouveaux mécanismes physiopathologiques complexes consiste à combiner la recherche expérimentale et translationnelle et à appliquer une approche.

Compte tenu de l'expérience antérieure d'autres coronavirus, plusieurs études récentes ont impliqué l'activation du complément dans le dysfonctionnement endothélial.

Le complément est un régulateur majeur des syndromes de lésions endothéliales, tels que les microangiopathies thrombotiques (**Gavriilaki et al.,2020**), (**Gavriilaki et al.,2019**) Le covid-19 sévère semble ressembler à des microangiopathies thrombotiques médiées par le complément en physiopathologie et en phénotype clinique(**Chaturvedi et al.,2020**). Cette ressemblance pourrait être également importante pour la prise en charge (**Gavriilaki et al.,2020**), car les inhibiteurs du complément ont montré leur innocuité et leur efficacité dans la covid19 (**Diurno et al.,2020**),

(**Netland.,2008**).

Les péricytes à forte expression d'ACE2 sont des cellules cibles de covid19, entraînant un dysfonctionnement des cellules endothéliales et microvasculaire.

L'ACE2 étant fortement exprimée sur les monocytes cardiaques, une lésion cardiaque est attendue dans la Covid-19 (**Chen et al.,2020**). De même, une étude a suggéré un tropisme corona viral pour le rein, puisque l'ACE2 est fortement exprimée sur les podocytes et les cellules épithéliales tubulaires du rein (**Wan.,2020**).

Un autre indice est que l'ACE2 est également exprimée dans le système vasculaire du cerveau (**Netland.,2008**).

L'interaction entre les lésions endothéliales, l'activation du complément, l'état d'hypercoagulation et la production de thrombine semblent être un dénominateur commun des caractéristiques clinique de l'atteinte par la covid-19 telles que la thrombose veineuse profonde, les maladies cérébrovasculaires et cardiaque (**Gavriilaki et al.,2020**),(**Gavriilaki et Brodsky,2020** ).

Les résultats d'autopsie chez les patients atteints de la covid-19 ont révélé que l'endothélite vasculaire pulmonaire, la thrombose et l'angiogénèse sont des caractéristiques physiopathologiques de l'atteinte vasculaire pulmonaire induite par la covid-19, non observé sans l'infection par la grippe A(H1N1) ou chez les témoins non infectés (**Ackermann et al.,2020** ). Un terme a été proposé dans ce contexte (Micro clots) (Syndrome thrombo-inflammatoire obstructif des vaisseaux pulmonaires covid-19).

-L'ischémie aiguë des membres supérieurs ou inférieurs à été identifiée comme une complication thrombotique artérielle Covid-19, nécessitant dans certains cas une Embolectomie chirurgicale (**Andrea et al.,2020**),( **Kaur et al.,2020**).

Une cohorte observationnelle monocentrique a évaluée 20 patients atteints de Covid 19 qui se sont présentés et ont été traités pour une ischémie aiguë des membres sur une période de 3 mois (**Bellosta et al.,2020**). Le taux d'incidence d'ischémie aiguë plus élevée a été observé en 2020 par rapport aux même mois en 2019 et une revascularisation réussie à été obtenue chez 12 des 17 patients (70,6%).

- La lésion myocardique aiguë mise en évidence par des biomarqueurs cardiaque élevés {troponine cardiaque) modification de l'ECG ou anomalie échocardiographiques est la complication cardiovasculaire la plus fréquemment rapportée de l'infection à Covid -19 (**Bansal,2020**).

La fréquence des lésions myocardiques varie selon les patients hospitalisés, avec une incidence rapportée de 7 à 28% (**Shi et al.,2020**), (**Lippi et al., 2020**) ,( **Guo et al.,2020**). Certaines études ont identifié une association d'élévation de la troponine chez les patients hospitalisés avec une évolution clinique plus sévère et des résultats moins bons (**Shi et al.,2020**),( **Lippi et al.,2020**),( **Guo et al.,2020**).

Dans une étude de Wuhan, une élévation de la hs TnT a été identifiée chez là moitié des non-survivants contre 1% des survivants (**Wang et al.,2019**). En revanche dans une étude menée aux USA, les taux de troponine à l'admission en USI étaient élevés chez seulement 2 des 13 patients atteints de Covid 19 gravement malades avec un taux de mortalité de 50% dans l'ensemble du groupe (**Bhatraju et al.,2020**).

L'insuffisance cardiaque a été proposée comme un autre prédicteur du résultat du Covid 19 Dans une étude de Wuhan portant sur 191 patients hospitalisés, une insuffisance cardiaque a été retrouvée dans la moitié des cas mortels et chez seulement 12% des survivants (**Zhou et al.,2020**). Ces observations ont été confirmés dans une deuxième cohorte chinoise de 799 patients hospitalisés Covid-19 (**Chen et al.,2020**) Des tachycardies et des bradycardies ont été décrites.

Il est important de noter que les facteurs de risque cardiovasculaires préexistants et ou le développement de lésions cardiaques aiguës ont été systématiquement associées à un pronostic significativement plus mauvais chez les patients atteints de Covid-19 (**Zhou et al.,2020**).

-L'AVC {accident vasculaire cérébral) est une caractéristique clinique thromboembolique extra Pulmonaire reconnue du Covid 19 Dans une étude nationale et multidisciplinaire menée au Royaume-Uni, 77( 62%) patients atteints de Covid 19 ont eu un événement cérébrovasculaire, dont 57 ont eu un accident vasculaire cérébral ischémique aigu (**Varatharaj et al.,2020**). En revanche dans un registre espagnol, un AVC ischémique n'a été enregistré que dans 1,3% cas (**Ackermann et al.,2020**), et dans une cohorte de soins intensifs de 184 patients, seuls trois Cas ont été retrouvés (**Klok et l.,2020**),( **Romero-Sánchez et**

al.,2020). Trois autres AVC ont été signalés dans une cohorte française de 150 patients Covid-19 (Helms et al.,2020).

Le mécanisme le plus probable des accidents vasculaires cérébraux précoces au cours de l'infection à Covid-19 semble être une hypercoagulopathie et une dysfonction endothéliale vasculaire médiée par des cytokines proinflammatoires.

### III-l'état d'hypercoagulation corrèle-t-il avec la sévérité du Covid-19 ? Pourrait-il être utilisé comme un marqueur de mauvais pronostic ?

Aujourd'hui, de nombreux articles ont établi le lien entre un taux de D-dimères élevé et la gravité de la maladie Covid-19 et un mauvais pronostic. (Tang et al., 2020).

Le tableau 1 montre les valeurs des D-dimères chez les patients Covid-19 ; ces observations montrent que des valeurs de D-dimères nettement élevées sont corrélées à un pronostic fatal (Tang et al 2020, Huang et al., 2020). Un temps de prothrombine (TP) prolongé, une diminution de la numération plaquettaire et une diminution du taux de fibrinogène sont également couramment décrits chez les patients Covid-19 sévères. (Tang et al., 2020.Zhou et al.,2020. Lippi et al., 2020).

	Survivants (n = 162)	Non-survivants (n = 21)	p value
Tang N et al. (2)	0.61 (0.35-1.29)	2.12 (0.77-5.27)	<0.001
	Pas en soins intensifs (n=28)	En soins intensifs (n=13)	
Huang C et al. (3)	0.5 (0.3–0.8)	2.4 (0.6–14.4)	0.0042
	Survivants (n=137)	Non-survivants (n=54)	
Zhou F et al. (5)	0.6 (0.3–1.0)	5.2 (1.5–21.1)	<0.0001

**Tableau n°07:** Résultats des D-dimères chez les patients COVID-19 selon leur sévérité ou l'issue clinique. (Tang et al., 2020.Zhou et al., 2020. Lippi et al., 2020).

Dans une série de 102 patients atteints par la Covid-19, les patients ayant un taux de facteur V >150% montrent un taux de TVP/EP (16/49.33%) plus élevé que ceux ayant un taux de facteur V <150% (7/53.13%).

Dans cette cohorte de patients Covid-19 sévères, le taux de facteur V est associé varie en fonction de sexe. **Une chute du taux de facteur V est de mauvais pronostic, annonçant une progression de la maladie vers la CIVD et une mortalité élevée. (Stefely et al., 2020).**

**Phillipe et al., 2021** rapportent une étude sur l'atteinte endothéliale chez les patients Covid-19. Cette étude montre que le taux de facteur Willebrand antigène est prédictif de la mortalité chez les patients. Les auteurs émettent l'hypothèse que le facteur Willebrand, et l'axe de multimère de haut poids moléculaire, jouent un rôle prépondérant dans la survenue de micro-thromboses.

Dans une autre étude (**Goudot et al., 2020**), la troponine LC hypersensible apparaît le paramètre le plus intéressant pour diriger les patients Covid-19 vers une unité de soins intensifs. Associé à un taux élevé de D-dimères corrélé à une dilatation du ventricule droit ce taux élevé de hs-TnIc traduit une atteinte du myocarde liée à une augmentation de la tension de la paroi de ce ventricule.

Des scores permettent d'identifier les patients à haut risque, en effet le score COMPAAS-Covid-19 dérive d'une étude prospective est composé de paramètres cliniques et biologiques aisément accessible. Il présente une sensibilité élevée (81%) pour l'identification des patients hospitalisés à risque élevé de détérioration.

Dans une autre étude, Les patients Covid-19 les plus sévères présentent une réponse exacerbée, initiée par (IL6) à l'origine de « l'orage cytokinique » et de la coagulopathie observée chez ces patients. L'hypoxie est aussi présente chez les patients Covid-19. Il a été jusqu'ici négligé le fait que l'IL6 et l'hypoxie diminuent une anticoagulante naturelle clé, la protéine S. Les auteurs de cet article décrivent un mécanisme par lequel l'hypoxie liée à l'hyperproduction d'IL6 est à l'origine d'un état d'hypercoagulabilité meurtrière chez les patients Covid-19 et suggèrent une nouvelle voie thérapeutique. (**Chatterjee et al., 2020**).

Des patients Covid-19 sous ventilation mécanique présentent un déséquilibre entre les taux très augmentés de facteur V et facteur VII et un système de protéine C/protéine S altéré ; les auteurs de cet article (**Voicu et al., 2020**) suggèrent que le D-dimère pourrait constituer un marqueur de suspicion d'évènement thrombo-embolique veineux.

Une autre étude **d'Agbuduwe et al., 2020** dans laquelle les auteurs insistent sur l'importance des marqueurs de l'inflammation, des D-dimères et du chiffre des lymphocytes pour la stratification des patients Covid-19 et pour le suivi de la réponse au traitement.

#### IV-Résumé :

- ✓ Des taux des D-dimères très élevés ont été observés chez des patients atteints de la forme sévère de la Covid-19.
- ✓ Des taux des D-dimères élevés et de fibrinogène ont une valeur prédictive positive élevée pour le développement de la thrombose.

- ✓ D-dimère élevés ont été associés à une plus grande mortalité.
- ✓ La chute du facteur V est associée à une forme de mauvais pronostic.
- ✓ L'hypoxie liée à une hyperproduction d'IL6 est à l'origine d'un état d'hypercoagulabilité meurtrière.
- ✓ La surveillance de la coagulation permet d'assurer une meilleure prise en charge.

**-Quelles sont les options de prises en charge envisagées pour la prévention de la gestion des thromboses chez les malades atteints de la Covid-19 ?**

#### **V-Prévention et traitement des thromboses (en dehors d'une infection au Covid-19) :**

La prise en charge des patients hospitalisés à risque de développer des thromboses ou présentant des signes de thromboses comprend différentes démarches médicamenteuse ou non médicamenteuse. Les anticoagulants les plus largement utilisés pour la prévention ou le traitement des thromboses sont à base d'Héparine.

#### **IV-Prévention et traitement des thromboses chez les patients atteints de Covid-19 :**

##### **IV-1-Héparine :**

-l'étude de Tang N a étudiée l'effet de l'administration d'héparine (essentiellement HBPM) sur la mortalité des patients Covid-19. 449 patients ont été inclus dont 22%ont reçu un traitement à l'héparine.

L'administration d'un traitement anticoagulant semble être associé à un meilleur pronostic chez les patients Covid-19 sévère répondant aux critères de coagulopathie (score SIC) <4 ou à des D-dimères très élevés (>3µg/l). **(Tang ,2020).**

**-Paranjpe et al.,2020.** Ont réalisé une étude observationnelle sur une cohorte de 2773 patients atteints de la Covid-19 hospitalisés au Mount Sinai Health System à New York. Parmi eux ,28% ont reçu un anticoagulant sous forme oral, sous cutané ou intraveineux durant leur séjour. Le temps médian entre l'hospitalisation et le début de la thérapie était de 2 jours (écart :0-5 jours).Le taux de mortalité chez les patients sous anticoagulant et ceux qui n'en recevaient pas était similaire (22.5% et 22.8% respectivement). Les patients sous anticoagulant étaient plus susceptibles d'être intubés (29.8% vs 8.1% ; p<0.0001). Les taux de mortalité étaient de 29.1% chez les patients ventilés qui recevaient un anticoagulant comparativement à un taux de 62.7% chez ceux non traités, mais ventilés. Le taux d'hémorragies importantes n'était pas significativement différent entre les groupes de patients avec et sans anticoagulant (3% et 2% respectivement). Bien qu'intéressantes, ces données ne permettent pas d'établir de conclusion sur l'efficacité d'un anticoagulant chez les patients atteints de la Covid-19. En effet, l'étude présente plusieurs biais méthodologiques, dont l'impression quant aux types d'anticoagulants utilisés, l'absence de

classification des patients selon la sévérité de la maladie sur la base d'indicateurs définis et le non-ajustement pour le biais de temps immortel.

#### **IV-2-Activateur du plasminogène tissulaire (t-PA)**

Il apparaît qu'en plus d'une anticoagulation efficace, un traitement fibrinolytique pourrait être nécessaire afin de dégager les micros caillots présents dans les alvéoles pulmonaires chez les patients Covid-19 présentant un SDRA. Cette revue reprend les options thérapeutiques fibrinolytiques, et présente notamment le traitement par t PA par nébulisation pulmonaire, actuellement en développement (essai clinique de phase II). (Whyte et al., 2020).

Une autre équipe Américaine (Wang, 2020) a rapporté : l'usage du t.PA (Ateplase) chez 3 patients graves. Il apporte une amélioration clinique chez ces patients **avec une diminution de l'hypoxémie tant que durait l'infusion de t-PA**. Ces données préliminaires, qui doivent être confirmées, apportent de la matière à réflexion pour l'amélioration de la stratégie anticoagulante et fibrinolytique chez les patients Covid-19 graves. Le risque de saignement catastrophique de l'Ateplase doit également être à considérer avec attention.

#### **IV-3 Les anticoagulants par voie orale :**

Dans cet article, Testa et al., 2020 montrent que les patients concomitamment traités par les anticoagulants oraux directs, (AODS) et antirétroviraux ont une augmentation alarmante des niveaux plasmatiques d'AOD, avec des concentrations résiduelles 6.14 fois plus élevée pendant l'hospitalisation qu'avant. Les auteurs recommandent de remplacer l'AOD par des anticoagulants par voie parentérale aussi longtemps que les traitements antiviraux sont jugés nécessaires et jusqu'à la fin de l'hospitalisation.

### **Conclusion :**

Le virus SARS-COV-2 a provoqué une pandémie grave qui a bouleversé la vie des familles dans le monde entier, elle touche le sujet âgé et le sujet jeune.

Cette pathologie, qui se manifeste dans ses formes graves par une symptomatologie respiratoire, se révèle également être une maladie de l'endothélium vasculaire.

La thrombose est une caractéristique clinique prédominante de la Covid-19.

La coagulopathie liée à l'infection à SARS-COV2 a des spécificités liées à l'atteinte endothéliale et l'excès d'inflammation.

Cet état d'hypercoagulabilité incluant essentiellement une élévation marquée des D-dimères est associée à un risque accru au décès.

L'adoption d'une anti coagulation pourrait limiter l'impact de cette hyper coagulation.

Dans certaine situation grave notamment chez le sujet jeune une assistance circulatoire respiratoire a type d'ECMO VV tels qu'elle a été réalisé dans certains centres.

Même si les patients sont pris en charge en réanimation, les complications peuvent survenir et aboutissent au décès du patient.

Pour éviter les complications graves la vaccination est admise par l'ensemble de la communauté scientifique.

Des études plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les différents effets observés. Par conséquent, notre travail pourrait être complété par :

- l'étude des nouveaux variant : alpha, betta et gamma (mutants du covid 19).
- Causes des mutations par rapport à la pollution ou autres facteurs de mutation.
- Compléter l'étude par l'augmentation du nombre de patients (cohorte plus de 100 patients).

## Références bibliographiques

---

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D(2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*.191:120–128.
- Adeghate.A, Eid.N et Singh.J (2020). Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. *Nature Public health emergency collection*.
- Agbuduwe.C , Basu.S. (Novembre 2020). Hematological manifestation of covid-19 : from cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol*. 105(5):540-546.
- Andrea V, Gianluca F, Rodolfo P, Paolo T, Alessandro P, Mauro G(2020). Unheralded lower limb threatening ischemia in a COVID-19 patient. *Int J Infect Diseases: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 96:590–592.
- Aravinthan Varatharaj, Naomi Thomas, Mark A Ellul, Nicholas WS Davies, Thomas A Pollak, Elizabeth L Tenorio, Mustafa Sultan, Ava Easton, Gerome Breen, Michel Zandi, Jonathan Coles, Hadi Manji, Rustam Al Shahi Salman, David K Menon, Timothy R Nicholson, Laura A Benjamin, Alain Carson, Craig Smith, Martin R Turner, Tom Salomon, Rachel Kneen, Sarah L Pett, Ian Galéa, Rhys H Thomas, Benoît D Michael (2020). Complications neurologiques et neuropsychiatriques du COVID-19 chez 153 patients : une étude de surveillance à l'échelle du Royaume-Uni. *Lancet psychiatry*, 875-882.
- Attias.D(2013-2014) Maladie veineuse thrombo-embolique :
- Attias.D(2013-2014). Ischémie algue des membres inférieurs. *Cardiologie vasculaire*. 587-597.
- Bansal M(2020). Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 14(3):247–250.
- Beauloye.C, Marsin.S, Bertrand.L, Krause.U, Hardie.G, Vanoverschelde.L, Hue.L. (2001). Insulin antagonizes AMP-activated protein kinase activation by ischemia or anoxia in rat hearts, without affecting total adenine nucleotides .*FEBS Lett* 505:348-352.
- Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG, et al(2020). Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*.10:1016.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic C(2020). Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region-case series. *N Engl J Med*. 382(21):2012–2022.

## Références bibliographiques

---

- Bowles.L , Platton.S , Yartey.N , Dave.M , Lee .K, Hart.D , MacDonald.V , Vert.L , Sivapalaratnam.S , JoHn Pasi.K , Mac Callum.P (2020).Lupus anticoagulant and abnormal coagulation test in patients with Covid-19 . The New England Journal of Medicine, 288-290.
- Bride.A ,Ghilagaber.S ,Nikolaev.A ,Hardie.G.(2009). The glycogen-binding domain on the AMPK beta sub unit allows the kinase to act as a glycogen sensor. Cell Metab .9: 23-34.
- Cambus.JP.(2002).physiologie de l'hémostase, Module cardiovasculaire PCEM II Ranguelil, 2-5
- Carling.D et Hardie.D.G. (1989).The substrate and sequence specificity of the AMP-activated protein kinase. Phosphorylation of glycogen synthase and phosphorylase kinase. Biochim Biophys Acta 1012: 81-86.
- Chatterjee.S ,Sengupta.T, Majumder.S et al. (19 Aout 2020). A probable role of the anticoagulation protein S in managing Covid-19 associated coagulopathie. Aging ( Albany NY ).12(16): 15954-15961.
- Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, Gavriilaki E, Alluri R, Streiff MB, Petri M, Crowther MA, McCrae KR, Brodsky RA(2020). Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. Blood transfusion. 135(4):239–251.
- Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C(2020). The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res.vol 116,pp(1097–1100).
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q(2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. British Medical Journal, 1091.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani LR, Schwartz A, Uriel N(2020). COVID-19 and cardiovascular disease. Circulation.141(20):1648–1655.
- cordonnier.C.(29 octobre 2020). le covid 19, facteur d'aggravation de l'AVC.
- Cui s, Chen S, Li X, Liu S, Wang F(2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis,1421-1424.
- Dagouassat .M et Herath.D(2020). SARS-COV-2 et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).l'arbre des connaissances.

## Références bibliographiques

---

- Dakarxibar(2020). SARS-COV-2 et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).l'arbre des connaissances.
- Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, et al. Eculizumab (2020).treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. Eur Rev Med Pharmacol Sci.24(7):4040–4047.
- D'Ortenzio.E , Yazdanpanah.Y (2021). Coronavirus et Covid-19. Iserm la science pour la santé.
- El kettani.Z. (21/12/2019). Méta analyse: la maladie covid-19 : facteur de risque et l'intérêt pronostic des D- dimères. 19-20.
- Foretz.M ,Carling.D , Guichard.C, et al.(1998). AMP-activated protein kinase inhibits the glucose-activated expression of fatty acid synthases gene in rat hepatocytes 273 : 14767-71.
- Foretz.M ,Taleux.N , Guigas.B , Horman.S , Beauloye.C,Andreelli.F , Bertrand.L , Viollet.B.(2006). Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK : Une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques et cardiaques. M/S : médecine sciences 22(4) ,:381–388
- Foretz.M,Ancellin.N , Andreelli.F, et al.(2005).Short-termoverexpression of aconstitutively active form of AMP-activatedprotein kinase in the liverleads to mildhypoglycemia and fatty liver. Diabetes 54 : 1331-9.
- Gavriilaki E, Brodsky RA (2020). Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. Br J Haematol.12 (6):189-227.
- Gavriilaki E, Brodsky RA(2020). Complementopathies and precision medicine. J Clin Invest. 130(5):2152–2163.
- Gavriilaki E, Chrysanthopoulou A, Sakellari I, Batsis I, Mallouri D, Touloumenidou T, Papalexandri A, Mitsios A, Arampatzioglou A, Ritis K, Brodsky RA, Mitroulis I, Anagnostopoulos A(2019). Linking complement activation, coagulation, and neutrophils in transplant-associated thrombotic microangiopathy. Thromb Haemost. 119(9):1433–1440.
- Gavriilaki E, Touloumenidou T, Sakellari I, Batsis I, Mallouri D, Psomopoulos F, Tsagiopoulou M, Koutra M, Yannaki E, Papalexandri A, Taylor P, Nikolousis E, Stamouli M, Holbro A, Baltadakis I, Liga M, Spyridonidis A, Tsirigotis P, Charchalakis N, Tsakiris DA, Brodsky RA, Passweg J, Stamatopoulos K, Anagnostopoulos A(2020). Pretransplant genetic susceptibility: clinical relevance in transplant-associated thrombotic microangiopathy. Thromb Haemost. 120(4):638–646.
- Goudot.G Chocron.R, Augy.JL et al. (2020).Predictive factor for Covid-19 warsening insights for high-sensitivity Troponin and D-dimer and correlation with right ventricular afterload. Front med (Lausanne).
- G o z l a n . M ( 2 0 2 0 ) . Covid-19 est aussi une maladie inflammatoire vasculaire.

## Références bibliographiques

---

- Grégory.ML. (9 novembre 2016). Maladie de Willebrand :Rôle du Pharmacien auprès des patients et conseils à l'officine. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologique de Lille.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Lang WH, Ou CQ, He JX, (2020).Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England journal of medicine*,1708-1720.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al(2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 1017.
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J(2020).Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Chimie clinique et médecine de laboratoire*,1116-1120.
- Hardie.M .(2007).AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents post ischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury. *J Clin Invest* 114 : 495- 503.
- Harif.M. (mai 2007).Hémostase :de la physiologie à la pathologie.Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca.
- Hawley.A ,Pan.A, Mustard.J, et al.(2005).Calmodulin –dependent protein kinase kinase -beta is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase. *Cell Metab* 2 : 9-19.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* vol46 ,pp(1089–1098).
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G (2020).Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Chimie clinique et médecine de laboratoire*,1021-1028.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y(2020). Clinical features of
- Huang.C, Wang.Y, Li.X, Ran.L , Zhao.J, Hu.Y. ( Février 2020).Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan , China. *The Lancet.* 395(10223): 497-506.
- Huraux.J,Agut.H,Fillet.A,Calvez.V,Thibault.V,Gautheret-Dejean.A,Marcelin.A, Deback.C (2006 – 2007).Virologie. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie.
- Jin.Y , Ji.w ,Yang.h , Chen.s , Zhang.w ,Duan.G (2020). Activation et dysfonctionnement endothélial dans COVID-19: des mécanismes de base aux approches thérapeutiques potentielles. *Transduction du signal et thérapie ciblée.*
- *Journal of thrombosis and haemostasis.*18 (9):2358-2363.

## Références bibliographiques

---

- Kaur P, Qaqa F, Ramahi A, Shamoony Y, Singhal M, Shamoony F et al (2020). Acute upper limb ischemia in a patient with COVID-19. *Hematol/Oncol Stem Cell Ther.*
- Kawaguchi.T ,Osatomi.K, Yamashita.H, et al .(2002) Mechanism for fatty acid “sparing” effect on glucose-induced transcription : regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J BiolChem.*277 : 3829-35.
- Kichloo.A , Dettloff.k , Aljadah.M , Albosta .M, Jamal.S , MD, Singh.S , Wani.F, Kumar.A , Vallabhaneni.S , et Khan.M(2020). COVID-19 et hypercoagulabilité: un examen. *clinical and appied thrombosis / hemostasis.*
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM et al (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.*191:145–147.
- Klok.F ,Kruip.M, der Meer.M, Arbous.M, Gommers.D ,Kant.K, Kaptein.F ,Paassen.J, MAM.S ,Huisman.M, Endeman.H(2020) .Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complication in critically ill ICU patients with Covid19, In updated analysis. *Recherche sur la thrombose*,148-150.
- Kumar.S , Nyodu.R ,Vimal K , Shailendra K(2019). Réplication et pathogenèse du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) ;Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). *Morphologie, organisation du génome* ,23-31.
- *Lancet*,1167 – 1173.
- Lax.F, Skok.K, Zechner.P, Kessler.H , Kaufmann.N, Koelblinger.C, Vander.K , Bargfrieder, Trauner.M (2020).Pulmonary arterial thrombosis in Covid-19 with fatal outcome. *Annals of internal medicine.*
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F(2020). Cardiac troponin in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.*10:1016.
- Lippi.G, Plebani.M, Henry.BM. (Mars 2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (covid-19) infections: Ameta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* . 13(506): 145-8.
- Mahlapuu.M, Johansson.C, Lindgren.K, et al.(2004) Expression profiling of the gamma- subunit isoforms of AMP-activated protein kinase suggests major role for gamma3 in white skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E194-200.
- Maroui.I(2020). Sras cov-2 et la pandémie Covid19. *Faculté de medecine dentaire, Rabat.*

## Références bibliographiques

---

- Marsin.AS,Bertrand.L, Rider.MH , et al.(2000) Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia.Curr Biol 10 : 1247-55.
- Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, Angelillo P, Yancopoulou D, Mastellos DC, Huber-Lang M, Piemontese S, Assanelli A, Garlanda C, Lambris JD, Ciceri F(2020). The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. Clin Immunol,215.
- Mezalek.T(2021). COVID-19 : coagulopathie et thrombose COVID-19: Coagulopathy and thrombosis.La Revue de Médecine Interne. 42(2):93-100.
- Middeldorp.S, Coppens.M, Haaps .T, Foppen.M, Vlaar.A, Müller.M, Bouman.C, Ludo F , Beenen.F, Kootte.R, Heijmans.J, Smits.L, Bonta .P, van Es.N(2020).Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with Covid19. Journal de thromboses et d'hémostase, 1995-2002.
- Minokoshi.Y ,Kim.YB, Peroni.OD, et al.(2002) Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature 415 : 339-43.
- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S(2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. J Virol.82(15):7264–7275.
- Nizamaldin.Y, Abi Najm.S, El hage.M, Samson.J. (2012). Hemostase locale en chirurgie orale. (1ère partie : physiologie de l'hémostase). Med Buccale Chir Buccale,18 :119-127.
- OMS:[https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw55-HBhAHEiwARMCszjyukp07ZZ3LcQfz4KhHkYpE2\\_F\\_kKf2BkoZJt0mhIvpu5SbIRIXhxoCZ-EQAvD\\_BwE](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw55-HBhAHEiwARMCszjyukp07ZZ3LcQfz4KhHkYpE2_F_kKf2BkoZJt0mhIvpu5SbIRIXhxoCZ-EQAvD_BwE).
- Paranjpe.I, Fuster.V, Lala.A, Russak.AJ, Glicksberg.BS, Levin.MA, Charney.AW, Narula.J, Fayad.ZA, Bagiella.E, Zhao.S, Nadkarni.GN et al. (2020). Treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patient with covid-19. J, AM Coll Cardiol. 76(1):122-124.
- Patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China Lancet,497 506.
- Pelletier.J.(2014). AMPK, signalisation hypoxique et métabolisme tumoral. Médecine humaine et pathologie. Université Nice Sophia Antipolis –Français .
- Phillippe.A, Chocron.R, Gendron.N, Bory.O, Beauvais.A, Peron.N, Khider.L, Guerin.CL, Goudot.G, Lévassieur.F, Peronino.C, Duchemin.J, Bricchet.J, Sourdeau.E, Desvard.F, Bertil.S, Pene.F, Cheurfa.CH, Szwebel.TA, Planquette.B, Rivet.N, Jourdi.G, Hauw-Berlemont.C, Hermann.B, Gaussem.P, Mirault.T, Terrier.B, Sanchez.O, Diehl.JL, Fontenay.M, Smadja.DM et al.(1/13 janvier 2021).Circulating von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict covid-19 in-hospital mortality. Angiogenesis.

## Références bibliographiques

---

- Previtali.E, Bucciarelli.P , Passamonti.S , Martinelli.I(2011).Blood transfusion.
- Rai .P , Kumar.B , Deekshit.V , Karunasagar. I et Karunasagar.I (2021).Technologies de détection et développements récents dans le diagnostic de l'infection au COVID-19.Microbiologie appliquée et biotechnologie. 105 : 441–455.
- Rashedi.J, Pauvre.B, Asgharzadeh.V, Pourostadi.M, Kafil.H, Vegari .H, Tayebi-Khosroshahi.H, Asgharzadeh.M (2020). Facteurs de risque du COVID-19. National library of medicine. 4(28) : 469-474.
- Réalité biomédicales.
- Risk factors for venous and arterial thrombosis,120-38.
- Robriquet.L . (décembre 2008).Modulation de l'équilibre hydrique pulmonaire au cour de l'agression pulmonaire aigue infectieuse.
- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al(2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. Neurology.
- Rosendaal FR(1999) .Venous thrombosis disease: a multicausal disease.
- Roston.A(2020). SARS-COV-2 et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).l'arbre des connaissances.
- Russell.R ,Fird.H , Bergeron.R , Shulman.GI , Young.LH.(1999) Translocation of myocardial GLUT-4 and increased glucose up take through activation of AMPK by AICAR. Am J Physiol 277 : H643-9.
- Samama MM(2000). Epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical out patients; the Sirius study. Archive de médecine interne,3415-3420.
- Sambandam.N , Lopaschuk.GD.(2003). AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart. Prog Lipid Res 42 : 238-56.
- Santoliquido.A, Porfidia.A, Nesci.A, De Matteis.G, Marrone.G, Porceddu.E, , Igor Giarretta.G, Fantoni.M, Landi.F, Gasbarrini.A, Pola.R(2020).Incidences of Deep Vein Thrombosis among non\_ICU patients hospitalized for Covid-19 Despite Pharmacological Thromboprophylaxis.
- Scott .JW, Hawley.SA, Green .KA,et al.(2004). CBS domain isform energy-sensing Modules whose binding of adenosine ligands isdisrupted by disease mutations. J Clin Invest 113: 274-84.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al(2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020.

## Références bibliographiques

---

- Stefely.JA ,Christensen.BB, Gogakos.T, Con Sullivan.JK et al. (décembre 2020). Marked factor V activity elevation in sever covid-19 associated with venous thromboembolism. *Am J Hemato.*
- Steg.P (1998).Les urgences cardiovasculaires. Flammarion Médecine science, 611-617.
- Syahrul.S, Maliga.HA,Ilmawan.M, Fahriani.M, Mamada.S, Fajar.JK, Frediansyah.A, Syahrul.FN, Imran.I, Haris.S, Rambe.AS, Bin Emran.T, Rabaan.A, Tiwari.R, Dhama.K, Nainu.F, Mutiawati.E, Harapan.H.(29/01/2021). Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 : incidence, risk factor, and pathogenesis – a systemic review and meta-analysis. 10:10-11-12.
- Tang.N, Bai.H, Chen.X, Gong.J, Li.D, Sun.Z . (2020). Anticoagulation treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathie. *J, Thromb Haemost.* 18(5):1094-1099.
- Tang.N, Li .D, Wang.X, Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associates with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 18(4): 844-7.
- Testa.S , Prandoni.P, Paoletti.O, Morandini.R, Tala.M, Dellanoce.C , Pierfranceschi.MG, Betti.M , Danzi.GB , Pan.A, Palareti.G et al. (2020). Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in sever covid-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience. *J, Thromb Haemost.* 18(6):1320-1323
- Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. *Cardiologie vasculaire*,159-199.
- Tomasoni.D, Italia.L, Adamo.M, Riccardo .M , Lombardi.C , Scott .D. , Metra.M(2020).COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *European journal of heart failure*.22 (6): 957-966.
- Voicu.S , Bonnin.F , Stépanian.F , Chousterman.G , Le Gall.A , Malissin.I , Deye.N , Siguret.V , Mebazaa.A , Mégarbane.B(2020). High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated Covid-19 patients. *J Am Coll Cardiol*,480-482.
- Voicu.S, Delrue.M, Chousterman.BG, Stépanian.A, Bonnin.P, Malissin.I, Deye.N, Neuwirth.M, Ketfi.C, Mebazaa.A, Siguret.V, Mégarbane.B. (2020). Imbalance between procoagulant factors and natural coagulation inhibitors contributes to hypercoagulability in the critically ill covid-19 patient clinical implications.*Eur Rec Med Pharmacol.* 24(17):9161-9168.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F(2020). receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*.94(7):120,127.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z(2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China. *Jama*.323 :1061.

## Références bibliographiques

---

- Wang.J, Hajizadeh.N, Moore.EE, McIntyre.RC, Moore.PK, Veress.LA, Yaffe.MB, Moore.HB, Barrett.CD. (2020). Tissue Plasminogen Activator (t-PA) treatment for covid-19 associated acute respiratory distress syndrom (ARDS) : a case series. *J, Throm Heamost.* 18(7):1752-1755.
- White.C, Jewell.T(2021) .Tout ce que vous devez savoir sur le coronavirus 2019 et le COVID-19. Healthline.
- Whyte.CS, Morrow.GB , Mitchell.JL , Chowdary.P, Mutch.NJ et al. (Juillet 2020). Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrom (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat covid-19. *J, Throm Heamost.* 18(7):1548-1555.
- Wichmann D, Sperhake.J, Lütgehetmann .M , Steurer. S, Edler.C , Heinemann.A , Heinrich.F , Mushumba.F, Kniep.I, Schröder.A, Burdelski.C, DE Heer.G , Nierhaus.A, Frings.D, Pfefferle.D , Becker.H , Brederke-Wiedling.H , de Weerth.A , Paschen.H, Sheikhzadeh-Eggers.S , Stang.A, Schmiedel .S , Bokemeyer.C, Addo.M , Aepfelbacher.M, Püschel.P (2020).Autopsy findings and venous thromboembolism in patient with Covid-19. *Annals of internal medicine.*
- Wojtaszewski.F ,MacDonald.C ,Nielsen .N ,Hellsten.Y ,Hardie.G , Kemp.E , Kiens.B , Richter.A. (2003).Regulation of 5'AMP-activated protein kinase activity and substrate utilization in exercising human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284, E813-822.
- Xian.Y ,Zhang.J , Bian.Z , Zhou.H , Zhang.Z, Lin.Z , Xu.H(2020).Composés naturels bioactifs contre les coronavirus humains: un examen et une perspective.*Acta Pharmaceutica Sinica B.*10(7) :1163-1174.
- Yasui.H , Matsumoto.S ,Devasahayam.N , Munasinghe.P, Choudhuri.R, Saito.K , Subramanian.S , Mitchell.B , Krishna.C.(2010). Low- field magnetic resonance imaging to visualize chronic and cycling hypoxia in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 70: 6427 - 6436.
- Young.F, Shibata.R, Sato.K, Pimentel.DR , et al.(2003). Adiponectin protects against myocardial ischemia reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 11 : 1096-103.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al(2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*,1054–1062.
- Zhou.F, Yu.T, Du.R, Fan.G, Liu.Z. (Mars 2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 395 (10229): 1054-62.

## **Références bibliographiques**

---

- Zhou.G ,Myers.R , LiY.H, et al.(2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 108: 1167-74.
- Zong.H, Ren.JM , Young.LH, et al.(2002). AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation .Proc Natl Acad Sci USA 99: 15983-7.

### Fiche : Conduit thérapeutique :

Plusieurs conduites à tenir ont été proposées par des sociétés suivantes. celle que nous avons retenue est la conduite thérapeutique proposée par (ARCOTHOVA) association des anesthésistes réanimateurs de chirurgie cardiaque, thoracique et vasculaire. Une fiche a été proposée et elle sera révisée régulièrement selon l'évolution des connaissances sur la Covid-19.

#### **OBJECTIF #1 Définir le niveau de risque de thrombose chez les patients ave Covid-19.**

1. Rechercher chez tous les patients COVID-19, des facteurs de risque (FDR) thrombo-embolique majeurs surajoutés, et notamment : un cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois) et des antécédents personnels d'évènement thromboembolique veineux.
  
2. Définir et caractériser les principaux facteurs de risque liés au COVID-19
  - La sévérité du COVID-19 reflétée par l'intensité du traitement : sans d'O<sub>2</sub>, avec oxygénothérapie (O<sub>2</sub>), ONHD ou ventilation artificielle.
  - l'indice de masse corporelle ou IMC
  
3. En déduire 4 niveaux de risque thromboembolique:
  - a. **Risque faible** : IMC < 30 sans FDR surajouté, et sans O<sub>2</sub>
  - b. **Risque intermédiaire** :
    - IMC < 30 sans FDR surajouté, avec O<sub>2</sub> ou ONHD ou ventilation artificielle
    - IMC < 30 et FDR surajouté, avec ou sans O<sub>2</sub>, sans recours à l'OHND ou à la ventilation artificielle.
  - c. **Risque élevé** :
    - IMC < 30 et FDR surajouté chez un patient sous ONHD ou ventilation artificielle
    - IMC > 30 sans FDR, avec ou sans O<sub>2</sub>
  - d. **Risque très élevé** :
    - IMC > 30 et FDR surajouté
    - ECMO
    - Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles
    - Syndrome inflammatoire marqué et ou hypercoagulabilité (par ex : Fg > 8 G/L ou D-dimères > 2 mcg/ml).

### **OBJECTIF #2 surveiller régulièrement l'hémostase des patients avec Covid-19.**

1. Contrôler au minimum toutes les 48h chez tous les patients hospitalisés les paramètres d'hémostase suivants : numération plaquettaire, TP, TCA, Fibrinogène, et D Dimères.
2. Dans les cas sévères, en cas d'aggravation clinique, de thrombopénie et/ou de diminution de la concentration de fibrinogène, contrôler aussi les monomères de fibrine, de facteurs II et V, et d'antithrombine.
3. En cas de thrombose chez un patient de moins de 50 ans et sans facteur surajouté de risque, effectuer un bilan de thrombophilie (SAPL, dosage des inhibiteurs antithrombine, protéine C, protéine S, recherche du FV Leiden et du variant FII G20210A) (Cette recherche n'est pas urgente).

### **OBJECTIF #3 Prescrire un traitement par héparines chez les patients Covid-19 : à quelles dose, et avec quelle surveillance ?**

Chez tous les patients hospitalisés, il est proposé d'interrompre les traitements anticoagulants oraux, AVK ou AOD (risque d'instabilité et interactions médicamenteuses), et d'initier une héparinothérapie..

2. En cas de risque thrombotique faible, il est proposé de ne pas prescrire de prophylaxie.
3. En cas de risque thrombotique intermédiaire, il est proposé de prescrire une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire en l'absence d'insuffisance rénale sévère : par exemple, enoxaparine 4000 UI une fois/24h ou tinzaparine 3500 UI une fois/2
4. En présence d'une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine <15 ml/min, la tinzaparine 3500 UI une fois/ 24h pourra être utilisée comme alternative à la calciparine.
5. Chez les patients traités par HBPM à dose prophylactique standard, il est proposé de NE pas surveiller l'activité anti-Xa.
6. En cas de risque thrombotique élevé, il est proposé de prescrire une prophylaxie par HBPM à dose intermédiaires : enoxaparine 4000 UI /12h SC, ou si poids >150 kg, 6000 UI /12h SC,
7. ou HNF 200 UI/kg/24 heures si insuffisance rénale)
8. Chez les patients traités par une posologie d'HBPM supérieure à la dose prophylactique standard, il est proposé de surveiller l'activité anti-Xa 4 heures après la 3ème injection, notamment en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage(> 1UI/mL) exposant à un risque hémorragique plus élevé.

## Annexe

---

9. Chez tous les patients obèses (IMC > 30), le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine suivantes sont proposées: Sans autre FRD: enoxaparine 4000 UI/12h ; et 6000 UI/12h si poids > 150 kg. Avec un FDR surajouté : HBPM 100 UI/kg SC/12h sans dépasser 12 000 UI/12h, ou HNF 500 UI/kg/24 heures, posologie adaptée ensuite à l'activité anti-Xa.
10. Chez tous les patients sous héparine non fractionnée, contrôler au moins toutes les 48 heures et après chaque changement de dose l'activité anti-Xa, qui devra être maintenue si le risque de saignement est maîtrisé entre 0,3 et 0,5 UI/ml pour un traitement prophylactique (dose de départ 200 UI/kg/24h) et entre 0,5 et 0,7 U/ml en cas de risque très élevé (dose de départ 500 UI/kg/j).
11. La mise en place d'une ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle) expose d'emblée à un risque thrombotique très élevé. Il est donc proposé de prescrire une anticoagulation curative par héparine non fractionnée dès l'initiation de l'ECMO (indépendamment du débit d'ECMO), pour un objectif d'antiXa entre 0,5 et 0,7 UI/mL.
12. En cas de syndrome inflammatoire marqué, et d'augmentation rapide et significative du taux de D-Dimères, une héparinothérapie curative est proposée même en l'absence de thrombose clinique, de rechercher un événement thrombo-embolique, en tenant compte du risque hémorragique.
13. Sous HNF, il est recommandé de surveiller au moins toutes les 48 heures la numération plaquettaire, et une diminution de plus de 40% de celle-ci entre le 4<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour de traitement impose un bilan de CIVD et la recherche d'anticorps anti-FP4/héparine pour éliminer une thrombopénie induite par l'héparine.
14. En cas de défaillance multiviscérale, ou de coagulopathie de consommation avec diminution brutale du fibrinogène, de la numération des plaquettes et du taux de facteur V, il est proposé de réévaluer la posologie de l'héparinothérapie, ces évènements étant associés à une majoration du risque hémorragique.
15. La durée proposée de la thromboprophylaxie pharmacologique (risque intermédiaire et élevé) est d'au moins 4 semaines après guérison, sauf cas particulier.

### **OBJECTIF #4 Appliquer d'autres mesures que le traitement anticoagulant pour une prévention optimale de la MTEV en cas de Covid-19.**

1. Interrompre tout traitement hormonal ou apparenté (contraception oestroprogestative, traitement hormonal substitutif, tamoxifène) chez les patientes avec COVID-19 nécessitant une thromboprophylaxie.
2. Organiser une filière de communication spécifique entre les services de soins et de réanimation et le laboratoire d'hémostase, pour une transmission optimale des résultats biologiques (notamment,

## Annexe

---

plaquettes, fibrinogène, D-Dimères, et activité anti-Xa) pour une adaptation posologique rapide de l'héparinothérapie.

3. Suspecter une embolie pulmonaire chez tout patient sévère présentant brutalement une dyspnée, une désaturation ou une hypotension artérielle notamment en cas de dysfonction cardiaque droite..
4. Un suivi Echo-Doppler des membres inférieurs est indiqué chez tout patient COVID-19 sévère lors de toute aggravation clinique inexplicée, ou en cas d'élévation brutale des D-Dimères. Cet examen peut aussi être réalisé plus tôt chez les patients avec un cathéter veineux central.
5. Il n'y a pas d'arguments chez ces patients à faible risque hémorragique pour proposer une interruption cave temporaire.
6. Les compressions pneumatiques intermittentes (CPI) n'ont pas de place définie dans le contexte du COVID 19.

## Annexe

Patients	Antécédents
<b>Femme 55 ans</b>	HTA/ diabète/hépatite auto-immune post chimiothérapie/asthme/cancer de colon.
<b>Homme 79ans</b>	HTA/ rein unique/diabète type2/HBP/pontage aorte-fémoral.
<b>Femme 83ans</b>	HTA/DT2/ hyperthyroïdie/cécité depuis 4 ans/hydrocéphalie a pression nu /troubles anxieux suivie en psychiatrie.
<b>Homme 79ans</b>	Néoplasie du colon opéré en 2014 déclaré guéri.
<b>Homme 52ans</b>	Epileptique/gastrite/candidose/suspicion de VIH++.
<b>Homme 46ans</b>	Stéatose hépatique/gastrite.
<b>Femme 32ans</b>	Lupus systémique/syndrome de gougerot/thyroïdite auto-immune/vascularite.
<b>Femme 53ans</b>	DT2.
<b>Homme 49ans</b>	Sans antécédents.
<b>Femme 62ans</b>	HTA/DT2.
<b>Femme 33ans</b>	Sans antécédents.
<b>Homme 61ans</b>	Sans antécédents.
<b>Homme 72ans</b>	Sans antécédents.
<b>Homme 82ans</b>	HTA/Cardiopathie.
<b>Homme 75ans</b>	HTA/diabète/cardiopathie/BPCO.
<b>Homme 61ans</b>	IRC/cardiopathie.
<b>Homme 57ans</b>	Sans antécédents.
<b>Homme 45ans</b>	Sans antécédents.
<b>Femme 80ans</b>	HTA/DT2/AVC.
<b>Homme 59ans</b>	HTA/gonflement prostatique.
<b>Femme 73ans</b>	IR/HTA/DT2.
<b>Homme 69ans</b>	HTA/DT2.
<b>Homme 72ans</b>	HTA/ Hépatite/DT2.
<b>Homme 68ans</b>	HTA/Cardiopathie.
<b>Femme 69ans</b>	Sans antécédents.
<b>Femme 93ans</b>	HTA.
<b>Homme 56ans</b>	IR/Diabète.
<b>Homme 60ans</b>	HTA.
<b>Homme 78ans</b>	HTA/Hypertrophie de la prostate.
<b>Homme 70ans</b>	HTA/Diabète.
<b>Femme 49ans</b>	Sans antécédents.
<b>Homme 58ans</b>	HTA/Cardiopathie.
<b>Femme 63ans</b>	HTA/Diabète/IR/Cardiopathie.
<b>Homme 60ans</b>	Sans antécédents.
<b>Femme 81ans</b>	Cardiopathie/HTA/Asthme.
<b>Femme 77ans</b>	Hyperthyroïdie/Allergie respiratoire.
<b>Femme 36ans</b>	Obésité/macrolithease vésiculaire.
<b>Femme 78ans</b>	DBP/Bronchite chronique.

## Annexe

---

<b>Femme 76ans</b>	Sans antécédents.
<b>Homme 41ans</b>	Sans antécédents.
<b>Femme 85ans</b>	Sans antécédents.
<b>Femme 58ans</b>	Sans antécédents.
<b>Homme 81ans</b>	HTA/Cardiopathie/Hypertrophie de la prostate.
<b>Homme 73ans</b>	HTA/BPCO/Ancien fumeur.
<b>Homme 61ans</b>	Sans antécédents.
<b>Femme 69ans</b>	HTA/Diabète.
<b>Femme 72ans</b>	DT/HTA/Insuffisance cardiaque.
<b>Homme 84ans</b>	AVCI/HTA/IR.
<b>Femme 48ans</b>	HTA/Cardiopathodilaté.
<b>Femme 53ans</b>	DT1/Hypothyroïdie.

## **Résumé :**

L'infection par le SRAS-COV-2, peut aboutir à une réaction immunitaire inadaptée. En plus du Syndrome de détresse respiratoire aigu, il a été remarqué que les malades en état compliqué de la maladie présentaient des troubles de coagulation avec des taux des d-dimère élevés responsables de complications thromboemboliques, ces événements augmentent le risque de décès au cours de la maladie.

Les patients atteints du covid-19 présentent une atteinte myocardique. L'atteinte myocardique significative peut nettement compliquer la prise en charge du patient avec défaillance respiratoire liée au covid-19, Les complications cardiovasculaires pourraient jouer un rôle dans la sévérité de la maladie et ses complications sévères.

L'admission hospitalière d'anticoagulants, en prophylaxie ou en traitement d'une thrombose est associée à une mortalité moindre.

Dans ce mémoire, nous traiterons la question des complications hémostatiques dues aux SARS-COV2, avec une vue actualisée sur la physiopathologie, les complications biologiques associées, ainsi que le traitement anticoagulant proposé à ce moment.

**Mots clés:** SRAS-COV-2, COVID19, coagulopathie, thrombose, cellule endothéliale.

## **Abstract:**

Infection with SARS-COV-2 can lead to an inadequate immune response. In addition to Acute Respiratory Distress Syndrome, patients with complicated disease have been observed to have coagulation disorders with high d-dimer levels responsible for thromboembolic complications; these events increase the risk of death during disease.

Patients with covid-19 present myocardial involvement. Significant myocardial involvement can complicate the management of patients with respiratory failure associated with covid-19. Cardiovascular complications may play a role in the severity of the disease and its severe complications.

Hospital admission of anticoagulants, for prophylaxis or treatment of thrombosis is associated with lower mortality.

In this thesis, we will deal with the issue of hemostatic complications due to SARS-COV2, with an updated view on the pathophysiology, the associated biological complications, as well as the anticoagulant treatment proposed at this time.

**Keywords:** SARS-COV-2, COVID19, coagulopathy, thrombosis, endothelial cell.

## المخلص:

قد تؤدي العدوى بفيروس كورونا إلى استجابة مناعية غير تكيفية. بالإضافة إلى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة. لوحظ أن المرضى الذين يعانون من حالة معقدة من المرض يعانون من اضطرابات في التخثر مع معدلات مرتفعة من دي دايمر . و تزيد هذه الأحداث من خطر الوفاة أثناء المرض. المرضى الذين يعانون من مرض الفيروس التاجي أن لديهم مشكل في عضلة القلب.

الإصابة الكبيرة في عضلة القلب يمكن أن تعقد إلى حد كبير رعاية المريض المصاب بالفشل التنفسي المتصل بمرض الفيروس التاجي و مضاعفات القلب و الأوعية الدموية، و يمكن أن يؤدي دورا في شدة المرض و مضاعفاته الشديدة يرتبط دخول مضادات التخثر في المستشفيات أو العلاج الوقائي بانخفاض معدل الوفيات. في هذه المذكرة سنتناول مسألة التعقيدات الدموية الناجمة عن فيروس كورونا مع رؤية مستكملة عن فيزيولوجيا الأمراض و المضاعفات البيولوجية المرتبطة بذلك و كذلك العلاج المضاد للتخثر.

الكلمات المفتاحية: COVID19، SARS-COV-2، تجلط الدم، خلية البطانة، التخثر.