

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie et Biologie
Cellulaire et Moléculaire

قسم الكيمياء الحيوية
البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Mémoire présenté 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

Intitulé :

Profil hémostatique et Covid-19

Présenté et soutenu par : Oulmi Kaouther Chaima
Mahcene Yamina

Le 23 / 09 /2021

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme ROUABAH Leila (Pr. UFM Constantine).
Rapporteur : Mme ABED Nousseiba (MCA UFM Constantine).
Examineur : Mme OUNIS Leyla (MCB UFM Constantine).

*Année universitaire
2020 – 2021*

Remerciements

En préambule à ce mémoire, louange à ALLAH le tout miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail.

Nos premiers remerciements iront à notre rapporteur Dr. ABED NOUSSEIBA qui nous a conseillé tout le long de ce mémoire. Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées

Nous remercions également les membres de jury le professeur ROUABAH LEILA et Dr. OUNIS LEYLA Nous leurs témoignons nos profondes considérations.

Dédicace

A mes chers parents

Je voudrais vous remercier pour votre amour, votre générosité, votre Compréhension... votre soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et ma formation.

*A mon cher frère **MOHAMED***

A tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé merci d'avoir remplie ma vie de joie et bonheur. Que Dieu nous unissent pour toujours.

*A ma belle sœur **ROUFAIDA***

Ma belle sœur, mais aussi ma grande Sœur. Je sais enfin se que sais que le bonheur d'avoir une grande sœur sur laquelle on peut compter, moi qui n'en ai jamais eu. Je te dis merci et je te souhaite bonheur, réussite et prospérité.

*A mes cousines **Feriel, Zino , Sara, Linda, Bouchera***

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

*A mes adorables amies **Sabrina, Nabiha, Meissa**, qui m'ont toujours encouragé que Dieu nous maintient notre amitié pour toujours.*

*En fin, je remercie mon amie et mon binôme **Mahcene Yamina** qui a contribué à la réalisation de ce modeste travail.*

Kaouther.

Dédicace

À ceux Qui m'ont appris le sens de la vie, les premiers professeurs «ma mère » et « mon père » Qui ont attendu avec patience le fruit de la bonne éducation, aucune dédicace ne saurait exprimer mon immense amour, mon estime, ma profonde affection et ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon bonheur et ma réussite. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous soyez fière de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

*A mes chers sœurs **asma, nahed et afef**, merci de remplir ma vie de joie et bonheur. Que Dieu nous unisse pour toujours, je vous aime.*

*A mes adorables cousines **hadjer, khaoula et meriem** qui m'ont toujours soutenue je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.*

*A mes amis **lyna, chiraz et keltoum** qui m'ont Toujours encouragé que Dieu nous maintient notre amitié pour Toujours.*

*A mon binôme **kaouther** qui a toujours été patiente et qui a contribué à la réalisation de ce modeste travail.*

*Et en fin a tonton **omar** et à **mohamed** et **nabiha** qui m'ont toujours donné du courage et de la bonne humeur merci beaucoup.*

Yamina

SOMMAIRE

RESUME

ABSTRACT

ملخص

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION.....1

CHAPITRE. 1: ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Première partie : La covid

1. Définition.....	2
2. Historique.....	2
3. Morphologie.....	3
4. Organisation du génome.....	3
4.1. Protéines structurales.....	4
4.1.1. Protéines N de nucléocapside.....	4
4.1.2. Protéines M de la matrice.....	5
4.1.3. Protéines S de la préplomères.....	5
4.1.4. Protéine E d'enveloppe.....	5
5. Entrée du virus dans la cellule.....	6
5.1. Symptômes.....	6
5.1. A court terme.....	6
5.2. A long terme.....	7
6. Diagnostic.....	8
7. Complications.....	8

7.1. Insuffisance respiratoire aiguë.....	8
7.2. Complications hématologiques.....	8
7.3. Complications cardiovasculaires.....	9
7.4. Complication rénales.....	9
7.5. Complications digestives.....	10
7.6. Complications endocriniennes.....	10
7.7. Complication neurologiques.....	10
8. Transmission du virus.....	10
9. Conseils pour éviter la contamination.....	11

Deuxième partie : Hémostase

1. Définition de l'hémostase.....	12
1.1. Hémostase primaire.....	12
1.2. Principales étapes de l'hémostase primaire.....	12
1.2.1. Temps vasculaire.....	12
1.2.2. Temps plaquettaire.....	12
3. Coagulation.....	12
3.1. Cinétique de la coagulation.....	13
3.1.1 Initiation.....	13
3.1.2 Amplification.....	14
3.1.3 Propagation.....	14
4. Fibrinolyse.....	15
5. Troubles hémostatique.....	15
5.1. Troubles de la coagulation.....	15
5.1.1. Troubles de l'hémostase primaire.....	16
5.1.2. Troubles de l'hémostase secondaire.....	17

5.1.3. Troubles thrombotique	17
------------------------------------	----

CHAPITRE. 2 : MAERIEL ET METHODES

2.1 Critère d'inclusion.....	18
2.2 Critère d'exclusion.....	18
3. Difficultés de l'étude.....	18
4. Recueil des données.....	19
5. Analyse statistique.....	19

CHAPITRE. 3: RÉSULTATS

1. Caractéristiques de l'échantillon.....	20
1.1. Distribution des malades selon le sexe.....	20
1.2. Distribution des malades selon l'âge.....	20
1.3. Distribution des malades selon la durée de l'hospitalisation.....	21
1.4. Distribution des malades selon les maladies associés.....	22
1.5. Distribution des patients selon les résultats du test PCR.....	22
1.6. Distribution des patients selon les résultats du TDM.....	22
1.7. Distribution des patients selon la saturation en O ₂	23
2. Profil hémostatique des patients.....	23
2.1. Distribution des patients selon le taux de D-dimère.....	23
2.2. Distribution des patients selon le TP.....	24
2.3 Distribution des patients selon la numération plaquettaire.....	24
3. Prise en charge et évolution des patients.....	25
3.1. Distribution des patients selon le traitement.....	25

3.2. Distribution des patients selon l'issue clinique.....	26
4. Relation du profil hémostatique avec la sévérité de la maladie.....	27
4.1. Corrélation entre le profil hémostatique et l'évolution des malades.....	27
4.2. Valeurs du profil hémostatique selon la sévérité de la maladie.....	27
4.3. Résultats du test d'analyse de la variance à un critère.....	28

CHAPITRE. 4: DISCUSSION

DISCUSSION.....	29
CONCLUSION.....	34
Perspectives	35

Références bibliographiques.

Objectifs

Une coagulopathie est observé chez les patients atteints la covid-19. Le but de cette étude est de déterminer le profil hémostatique des patients atteints par la COVID-19, d'étudier son lien avec le taux de mortalité et d'évaluer l'intérêt pronostic du dosage des D-dimères dans cette maladie.

Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 163 patients atteints par la COVID-19 hospitalisés durant l'année 2020 au niveau des services d'Infectiologie et de Médecine interne au sein des établissements publics hospitaliers Ali boushaba de kenchla et El bir à Constantine.

Résultats

Il ressort de cette étude que les tranches d'âge les plus touchées varie entre [55-65[ans et [65-75[ans, avec une moyenne d'âge $61,44 \pm 15,4$ ans, dans une fourchette d'âge comprise entre 17ans et 95ans. Nous avons noté presque le même pourcentage des deux sexes (Femmes 50,3% et Hommes 49,7%). Tous les patients ont présenté une atteinte parenchymateuse selon la TDM et la PCR réalisée chez 26 patients était positive à 100%. Les valeurs moyennes de dosage de D-dimères, de TP et de plaquettes enregistrées sont respectivement $730,49 \pm 674,87$ ng/ml, $55,54+36,246$ %, et de $209,13+104,084$ g/l. Le taux de décès est de 16,3%. La corrélation entre le profil hémostatique et l'issue clinique des malades est non significative. On a noté presque les mêmes valeurs moyennes des taux du bilan d'hémostase chez les malades survivants et chez les sujets décédés.

Conclusion

En association avec la COVID-19 nous avons enregistré une augmentation du taux des D-dimères, une diminution modeste de la numération plaquettaire et une augmentation du temps de prothrombine. Selon nos résultats le taux élevé des D-dimères n'est pas corrélée à un pronostic fatal.

Mot clés : COVID-19 ; D-dimère ; Coagulation ; Thromboembolie ; Hémostase.

Objective

Coagulopathy is seen in patients with covid-19. The aim of this study is to determine the hemostatic profile of patients with COVID-19, to study its link with the mortality rate and to assess the prognostic value of D-dimer assay in this disease.

Material and Methods

We carried out a retrospective study of 163 patients with COVID-19 hospitalized during 2020 at the level of the Infectious Disease and Internal Medicine departments in the public hospitals Ali boushaba in khenchla and El bir in Constantine.

Results

It emerges from this study that the most affected age groups vary between [55-65 [years and [65-75 [years, with an average age of 61.44 ± 15.4 years, within a range of age between 17 and 95 years old. We noted almost the same percentage of both sexes (Women 50.3% and Men 49.7%). All patients presented with parenchymal involvement on CT scan and PCR performed in 26 patients was 100% positive. The mean D-dimer, TP and platelet assay values recorded are respectively 730.49 ± 674.87 ng / ml, $55.54 \pm 36.246\%$, and 209.13 ± 104.084 g / l. The death rate is 16.3%. The correlation between the hemostatic profile and the clinical outcome of patients is not significant. Almost the same mean values for hemostasis assessment rates were noted in surviving patients and in deceased subjects.

Conclusion

In association with COVID-19 we previously recorded an increase in the level of D-dimer, a modest decrease in the platelet count and an increase in prothrombin time. According to our results, the elevated level of D-dimers does not correlate with a fatal prognosis.

Keywords: COVID-19; D-dimer; Coagulation; Thromboembolism; Hemostasis.

الأهداف

يظهر اعتلال التخثر لدى مرضى كوفيد-19 الهدف من هذه الدراسة هو تحديد ملف مرقي للمرضى المصابين بـ COVID-19 ، ودراسة ارتباطه بمعدل الوفيات وتقييم القيمة النذير للمقايسة -D dimer في هذا المرض.

الموضوع والطريقة

أجرينا دراسة بأثر رجعي على 163 مريضاً مصاباً بفيروس كورونا المستجد تم نقلهم إلى المستشفى خلال عام 2020 على مستوى أقسام الأمراض المعدية والطب الباطني في المستشفيات العامة علي بوشابة في خنشلة والبير في قسنطينة.

النتائج

يتضح من هذه الدراسة أن الفئات العمرية الأكثر تضرراً تتراوح بين [55-65] عاماً و [65-75] عاماً ، بمتوسط عمر 61.44 + 15.4 عاماً ، ضمن نطاق عمر يتراوح بين 17 و 95 عاماً. لاحظنا نفس النسبة تقريباً من كلا الجنسين (النساء 50.3% والرجال 49.7%). كان جميع المرضى الذين يعانون من تورط متني في التصوير المقطعي المحوسب و PCR الذي تم إجراؤه في 26 مريضاً إيجابياً بنسبة 100%. تم تسجيل متوسط قيم D-dimer و TP وفحص الصفائح الدموية على التوالي 730.49 + 674.87 نانوغرام / مل ، 55.54 + 36.246% ، و 209.13 + 104.084 جم / لتر. معدل الوفيات 16.3%. العلاقة بين ملف مرقي والنتيجة السريرية للمرضى ليست كبيرة. لوحظت نفس القيم المتوسطة تقريباً لمعدلات تقييم الإرقاء في المرضى الناجين وفي الأشخاص المتوفين.

استنتاج

بالاشتراك مع COVID-19 ، سجلنا سابقاً زيادة في مستوى D-dimer ، وانخفاض متواضع في عدد الصفائح الدموية وزيادة في وقت البروثرومبين. وفقاً لنتائجنا ، لا يرتبط المستوى المرتفع لـ D-dimers بتشخيص قاتل.

الكلمات المفتاحية: كوفيد 19. تجلط الدم؛ الجلطات الدموية. التخثر. هيموستاز.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

ADN : Acide désoxy ribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

CID : Coagulation intravasculaire désséminée.

CRP : Protéine C.

FT : Facteur tissulaire.

IM : Infarctus de myocarde.

LRA : Les lésions rénales aiguës.

MERS-CoV:Middle East respiratory syndrome coronavirus.

NS : Corrélation non significatif.

P : Probabilité de commettre l'erreur alpha.

PCR :Réaction en chaîne par polymérase.

R : Coefficient de corrélation.

SaO₂ : L'oxymètre de pouls.

SARS-CoV: Severe acute Respiratory syndrome coronavirus.

SCA : Syndrome coronarien aigu.

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë.

TDM : La tomodensitométrie.

TEV : Thromboembolie veineuse.

TP : Taux de prothrombine.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique de la structure du coronavirus.....	1
Figure 2 : Schéma montrant les symptômes fréquentes et dans les cas sévères du covid-19..	7
Figure 3 : Etapes de la coagulation.....	14
Figure 4 : L'hémostase en cas de troubles de la coagulation.....	16
Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.....	20
Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge.....	21
Figure 7 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	21
Figure 8 : Répartition des patients selon les maladies.....	22
Figure 9: Distribution des malades selon le taux de D-dimères.....	24
Figure 10: Distribution des malades selon le traitement.....	27

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients selon le degré d'atteinte parenchymateuse.....	22
Tableau 2 : Répartition des patients selon la valeur de la SaO ₂	23
Tableau 3 : Répartition des patients selon le taux de TP.....	24
Tableau 4 : Répartition des patients selon le taux des plaquettes.....	25
Tableau 5 : Répartition des patients selon l'issue clinique.....	26
Tableau 6 : Test de Chi-deux entre le profil hémostatique et l'évolution des malades.....	27
Tableau 7 : Moyennes des taux du bilan d'hémostase selon la sévérité de la maladie.....	28
Tableau 8 : Résultats du test d'analyse de la variance à un facteur.....	28

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie provoquée par un virus de la famille des Coronaviridae, le SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis dans tout le monde, provoquant une épidémie mondiale. Le nombre de cas infectés augmente de manière exponentielle dans le monde (M.F., 2020).

À la fin du mois de mars 2020, la propagation rapide de l'infection s'est produite dans environ 206 pays à travers le monde. Pour le moment, les statistiques de l'OMS sur la pandémie de coronavirus ont révélé un nombre total de cas infectés de 219 millions et plus de 4,55 millions de décès dans le monde (OMS, 2021).

La maladie se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. Les formes cliniques de l'infection vont sous la forme de pneumopathies, avec leur cortège de symptômes aspécifiques : toux, fièvre, dyspnée, rhinorrhée, pharyngite et douleurs thoraciques mais La majorité des personnes infectées présentent initialement une insuffisance respiratoire, mais certains d'entre eux évoluent vers une maladie plus systémique et un dysfonctionnement de plusieurs organes. Les personnes âgées et les personnes atteintes de comorbidités courent un risque accru de décès par la COVID-19. Chez les patients Présentant l'infection COVID-19 sévère, une coagulopathie et une formation de caillots intravasculaires massifs de type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) sont fréquemment observées. Par conséquent, les tests d'exploration de la coagulation et de la fibrinolyse sont considérés très utiles pour identifier et surveiller les cas graves de COVID-19. Une augmentation du taux des D-dimères, une diminution relativement modeste de la numération plaquettaire et un allongement du temps de Quick sont des résultats typiques chez les patients atteints de COVID-19 et de coagulopathie (Levi et *al.*, 2020) (Iba et *al.*, 2020).

Dans ce contexte, notre étude vise à déterminer le profil hémostatique des patients atteints par la COVID-19, étudier son lien avec la sévérité de la maladie et avec le taux de mortalité et d'évaluer l'intérêt pronostic du dosage des D-dimères recommandé par la littérature pour mieux anticiper, surveiller et traiter les complications vasculaires chez ces malades.

Chapitre. 1: Analyse bibliographique

1. Définition

Les coronavirus forment une famille comptant un grand nombre de virus qui peuvent provoquer des maladies très diverses chez l'homme, et même chez l'animal. COVID-19 ce nom est donné par l'OMS « Co » pour coronavirus « vi » pour virus « d » pour disease et 19 comme l'année de déclaration du virus. La Covid-19 est une maladie respiratoire pouvant être mortelle chez les patients fragilisés par l'âge ou une autre maladie chronique (OMS., 2019).

2. Historique

Le coronavirus a été identifié pour la première fois dans les années 30 dans des volailles domestiques. La famille des *Coronaviridae* comprend quatre genres, alpha, bêta, delta et gamma coronavirus. Avant l'apparition de ce nouveau coronavirus, six d'entre eux étaient connus comme responsables d'infections humaines : 02 alphacoronavirus (HCoV-NL63 ; HCoV-229E) et 04 bêta coronavirus (HCoV-OC43 HCoV-HKU1. SARS-CoV-1. MERS-CoV). (Zhu N. et *al.*, 2019).

L'analyse phylogénétique des génomes des coronavirus a révélé que le SARS-CoV-2 est un nouveau membre du genre des bêtacoronavirus, qui comprend également le coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1), le coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 semble être la chauve-souris. Le pangolin malais étant son hôte intermédiaire.

A ce jour donc, Sept virus de la famille des Corona sont connus pour provoquer des maladies chez l'homme : quatre d'entre eux provoquent des symptômes de rhume et trois ont subi récemment des mutations qui leur permettent de provoquer des atteintes respiratoires plus graves, très épidémiques. Le SARS-CoV (Sever Acute Respiratory Syndrom Coronavirus) a été identifié en 2002-2004, en Afrique Centrale, comme la cause d'une épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Le MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome) a été identifié en 2012 au Moyen-Orient où il provoquait des syndromes respiratoires. Depuis, 27 pays ont signalé des infections par MERS-Cov. Le SARS-CoV-2 est identifié fin 2019 comme la cause de la maladie COVID19 qui aurait débuté à Wuhan en Chine (Wu Fet *al.*, 2020).

3. Morphologie

Les coronavirus sont des particules enveloppées, pléomorphes ou sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S (figure 1). Au microscope électronique, les virions des coronavirus ont de gros péplomères qui le font ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie « couronne ». Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S). Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE) (Kannan., 2020).

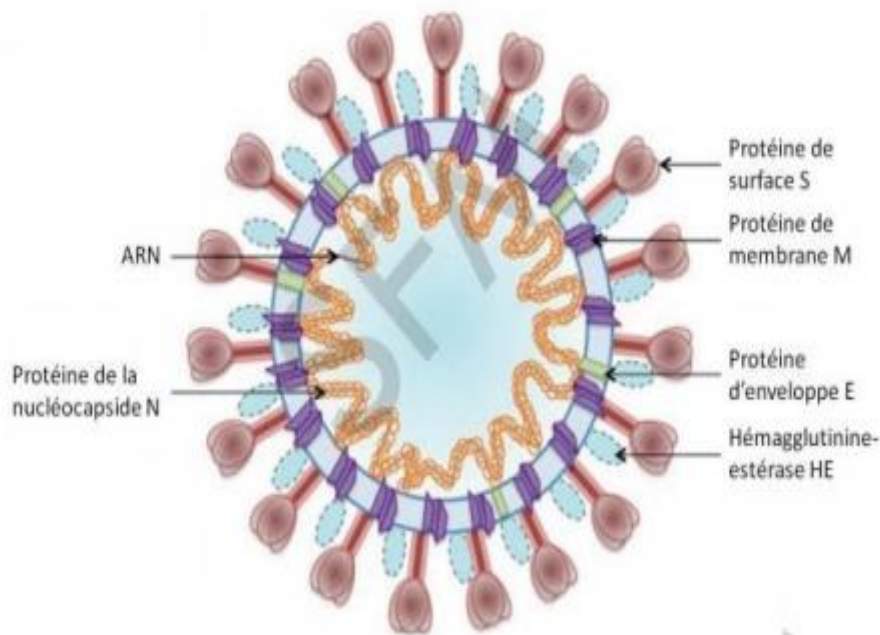


Figure. 1 : Représentation schématique de la structure du coronavirus (NIH, 2020).

4. Organisation du génome

Le génome du HCoV-229E est un ARN simple brin de polarité positive de 27,2 kb (Farsani et *al.*, 2012), qui le classe parmi les plus grands génomes de virus à ARN connus. Le

génomique possède une extrémité 5' coiffée et une queue polyadénylée (polyA) en 3'. L'extrémité 5' contient également une séquence régulatrice de transcription (transcriptional regulatory sequence TRS) leader et une région non traduite (untranslated region UTR) contenant plusieurs structures secondaires nécessaires à la réplication et à la transcription. Des structures ARN indispensables à la réplication et à la synthèse d'ARN viral sont également présentes dans l'UTR de l'extrémité 3'. Plusieurs cadres ouverts de lecture sont présents. Deux cadres ouverts de lecture ORF1a et ORF1b (Open Reading Frame) chevauchants occupent les deux premiers tiers du génome. Ils codent des poly protéines clivées en 16 protéines non structurales (nsp) nécessaires à la réplication virale (Ponnusamy et al., 2006). Le dernier tiers du génome code les protéines structurales S, M, N et E et contient le gène codant l'unique protéine accessoire ORF4a du HCoV-229E (Zhang et al., 2014). L'ordre des gènes, inchangé parmi tous les membres de la famille des coronavirus, est 5'-réplicase-S-E-M-N-3'. Chaque gène est précédé d'une séquence régulatrice de la transcription TRS nécessaire à l'expression de chacun de ces gènes (Fehr et al., 2015). Les séquences TRS sont constituées d'une séquence «core» et de séquences régulatrices en 5' et 3' de cette séquence core. La séquence core du TRS leader en 5' du génome est identique à la séquence core des TRS localisés à l'extrémité 5' des gènes, ce qui joue un rôle important dans la synthèse discontinue des ARNs.

4.1. Protéines structurales

4.1.1. Protéine N de nucléocapside

Les coronavirus sont des virus enveloppés possédant un génome à ARN de sens positif et avec une nucléocapside de symétrie hélicoïdale, appelée également ribonucléocapside (RNP). La protéine de nucléocapside ou protéine N ou ribonucléoprotéine est la protéine la plus abondante des coronavirus. Cette protéine de 50 kDa est une phosphoprotéine hautement immunogène également impliquée dans la réplication du génome viral et dans la modulation des voies de signalisation cellulaire. Lors de l'assemblage du virion, la protéine N se lie à l'ARN viral et entraîne la formation de la nucléocapside hélicoïdale. En raison de la conservation de la séquence de la protéine N et de sa forte immunogénicité, la protéine de nucléocapside du coronavirus est choisie comme outil de diagnostic ou comme cible potentielle pour la mise au point de nouveaux vaccins. La nucléocapside est entourée d'une

bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte, dans laquelle sont enchâssées les trois protéines d'enveloppe S, M et E. (Zhihua Bai et *al.*, 2021).

4.1.2. Protéine M de la matrice

La protéine de membrane M est la plus abondante de l'enveloppe et joue un rôle majeur dans l'assemblage du virion. Elle est capable d'interagir avec elle-même et toutes les autres protéines structurales : S, E et N (Ujike et *al.*, 2015). Elle a un poids moléculaire de 25 à 30 kDa, L'extrémité N-terminale, également appelée ectodomaine, est localisée à l'extérieur du virion. L'extrémité C-terminale, constituant environ la moitié de la protéine, se situe dans le virion, et est également nommée endodomaine (Risco et *al.*, 1995). L'extrémité C-terminale de la protéine M des coronavirus contient un domaine amphipathique conservé.

4.1.3. Protéine S des préplomères

La protéine S joue un rôle majeur lors de l'entrée virale (Belouzard et *al.*, 2012). C'est une protéine transmembranaire de type I fortement N-glycosylée, de 180 à 200 kDa qui s'assemble en homotrimères à la surface de la particule virale (Delmas et *al.*, 1990). Elle possède un long domaine N-terminal et un court domaine C-terminal. Elle joue une double fonction dans l'entrée virale en permettant d'une part la liaison du récepteur cellulaire et d'autre part la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes des cellules cibles. Elle a un rôle déterminant pour le tropisme cellulaire et pour la pathogénicité (Hulswit et *al.*, 2016).

4.1.4. Protéine E d'enveloppe

La protéine du coronavirus E est la plus énigmatique et la plus petite des principales protéines structurales (Schoeman et Fielding., 2019). Il joue un rôle multifonctionnel dans la pathogénèse, l'assemblage et la libération du virus (Nieto et *al.*, 2014). C'est un petit polypeptide membranaire intégral qui agit comme une viroporine (canal ionique) (Pervushin et *al.*, 2009). L'inactivation ou l'absence de cette protéine est liée à la virulence altérée des coronavirus due à des changements de morphologie et de tropisme (Dediego et *al.*, 2007). La protéine E se compose de trois domaines, à savoir un court amino-terminal hydrophile, un grand domaine transmembranaire hydrophobe et un domaine C-terminal efficace (Schoeman et *al.*, 2019) (Dhama et *al.*, 2020).

1.5. Entrée du virus dans la cellule

La protéine S du SARS-CoV-2 a une affinité suffisante avec le récepteur ACE2 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule. Après fusion dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux poly protéines, clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe va permettre la production de l'ARN viral néosynthétisés et la production de protéines de structure de nouveaux virions. Finalement, les brins d'ARN obtenus sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (Ariane Bonnin., 2018).

5.1. Symptômes**5.1.1. Symptômes à court terme**

Les patients atteints de COVID-19 ont une maladie respiratoire légère à sévère. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux sèche et la fatigue. D'autres symptômes moins courants peuvent également apparaître chez certaines personnes, comme des courbatures et des douleurs, une congestion nasale, des maux de tête, une conjonctivite, des maux de gorge, une diarrhée, une perte du goût ou de l'odorat, une éruption cutanée ou une décoloration des doigts de la main ou du pied. Ces symptômes sont généralement bénins et apparaissent de manière progressive. Certaines personnes, bien qu'infectées, ne présentent que des symptômes très discrets (X.JIN et *al.*, 2020).

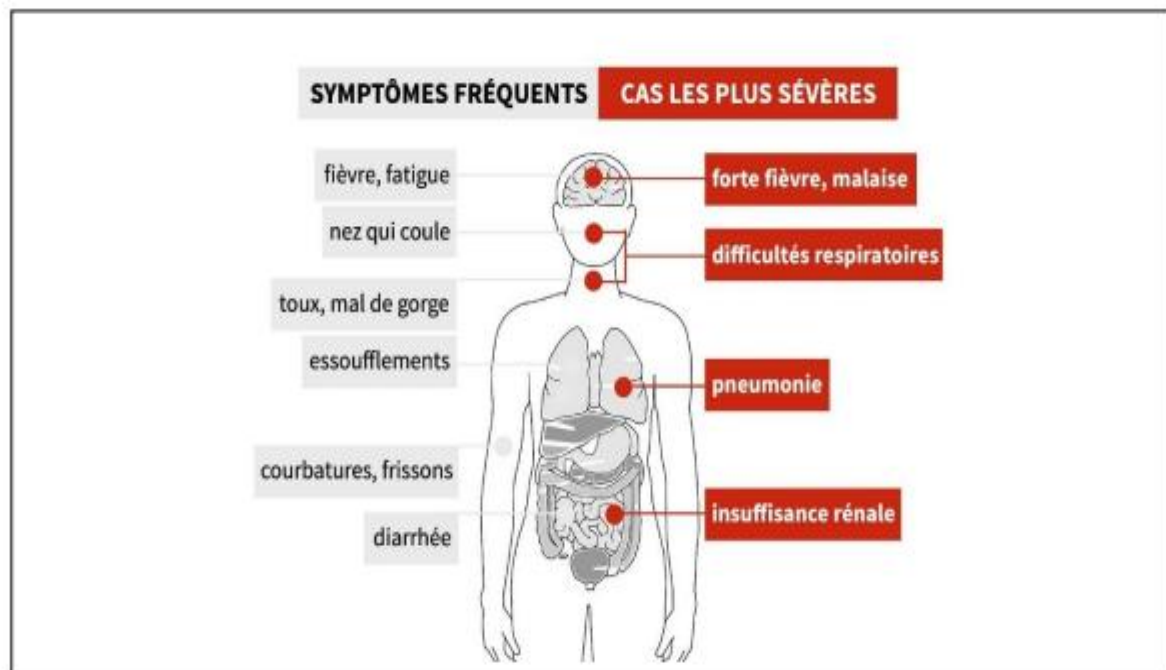


Figure. 2 : Schéma montrant les symptômes fréquents et dans les cas sévères du covid-19 (OMS., 2020).

5.1.2. Symptômes à long terme

La COVID-19 peut accroître le risque de problèmes de santé à long terme et les organes qui peuvent être atteints :

- Cœur : Lésions du muscle cardiaque, insuffisance cardiaque
- Poumons : Lésions des tissus pulmonaires
- Cerveau et système nerveux : Absence d'odorat (anosmie).

Syndrome de Guillain-Barré, qui peut entraîner une faiblesse et une paralysie temporaire (affection rare).

Conséquences d'accidents thromboemboliques tels que l'embolie pulmonaire, la crise cardiaque, l'accident vasculaire cérébral (OMS., 2020).

6. Diagnostic

Le coronavirus 2019 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) a été signalé pour la première fois à Wuhan (province du Hubei, Chine) en décembre 2019 et a devenu un problème majeur de santé publique dans le monde entier. Un diagnostic précoce est crucial pour la prise en charge des patients et le contrôle des épidémies. La plupart des tests actuellement utilisés pour la détection du SRAS-CoV-2 reposent sur l'amplification de l'ARN viral en utilisant la PCR en temps réel (RT-PCR) et nécessitent quelques heures avant la publication des résultats. Par conséquent, des méthodes de diagnostic immunologiques très sensibles qui détectent directement les antigènes viraux dans des échantillons cliniques seraient très utiles pour un diagnostic rapide et précis de COVID-19 (Sidonie Lambert et *al.*, juillet 2020).

7. Complications

Le COVID-19 provoque des atteintes respiratoires parfois lourdes, mais aussi d'autres déficiences : neurologiques, neurocognitives, cardiovasculaires, digestives, hépatorénales, métaboliques, psychiatriques, etc. De plus, un séjour en réanimation avec une immobilisation prolongée, parfois 13 une trachéotomie, peut entraîner des complications. Certaines de ces complications nécessitent l'intervention d'un orthophoniste (Schiller., 2020).

7.1. Insuffisance respiratoire aiguë

Une caractéristique unique de l'insuffisance respiratoire associé au COVID-19 est une compliance pulmonaire relativement préservée et un gradient d'oxygène alvéolaire-artériel élevé, avec des rapports de pathologie démontrant systématiquement des microthrombus pulmonaires diffusés à l'autopsie. Les poumons peuvent réduire considérablement leurs capacités de diffusion de l'oxygène et du dioxyde de carbone. L'insuffisance respiratoire aiguë est la principale cause de décès (Wang et *al.*, 2020).

7.2. Complications hématologiques

La lymphopénie retrouvée chez environ 67 à 90 % des patients atteints de covid-19 est un marqueur de la perturbation de l'immunité cellulaire et un facteur pronostic. La neutropénie, bien que moins fréquente est un facteur pronostic négatif. Il est également

rapporté une baisse des CD4-T et des CD8-T dans les formes sévères. Le taux de dimères, élevé chez environ 46 % des patients hospitalisés, est corrélé avec le risque de mortalité. Il témoigne du fait que la COVID-19 est une coagulopathie ; une activation partielle du temps de prothrombine et du taux de plaquettes dans le premier stade de la maladie peuvent également être observés. De nombreuses études ont rapporté la fréquence d'événements thromboemboliques chez les patients hospitalisés pour covid-19, comparativement à ceux admis durant la même période au cours de l'année 2019, et parfois même chez des patients correctement antis coagulés. La CRP est un élément intéressant, corrélé au degré de sévérité (Chih-Cheng *et al.*, 2020).

7.3. Complications cardiovasculaires

Elles sont fréquentes, de mécanisme complexe en rapport avec l'agression virale, l'hypoxémie, l'état hémodynamique instable et l'hypo perfusion qui aggrave l'inflammation systémique et la dérégulation des récepteurs ACE2. Elles sont nombreuses : ischémie myocardique, arythmie, fibrillation et flutter, tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, prolongation du QT (en dehors de toute thérapeutique), torsades de pointes, arrêt cardiaque, myocardite, arythmie, cardiomyopathie bi ventriculaire, insuffisance cardiaque droite ou gauche, choc car-diogénique. Les bio marqueurs cardiaques sont élevés chez environ 20 à 30 % des patients hospitalisés, avec un plus fort taux chez les malades avec maladies cardiovasculaires préexistantes, jusqu'à 55 %. Un taux de troponines élevé est en général associé aux formes sévères. Les patients avec manifestations cardiaques sont des sujets à haut risque, nécessitant une ventilation mécanique le plus souvent (Moe *et al.*, 2020).

7.4. Complications rénales

Les lésions rénales aiguës (LRA) au cours de l'infection par le SRAS-CoV2 sont fréquentes et associées à la mortalité. La physiopathologie des LRA est multifactorielle et englobe des mécanismes spécifiques (invasion virale, endothélite et thrombose, activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, élévation des cytokines) et non spécifiques (instabilité hémodynamique, PEP, médicaments néphrotoxiques). Les troubles électrolytiques au cours de l'infection par le SRAS-CoV2 sont des marqueurs de sévérité. La nécrose tubulaire aiguë est la lésion histologique la plus fréquemment identifiée, mais une maladie

glomérulaire peut également être observée. À ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique des LRA induite par le SRAS-CoV2 (Nadim et *al.*, 2021).

7.5. Complications digestives

Cette atteinte est liée à la présence en nombre important de récepteurs ACE2 au niveau des glandes gastriques, de l'épithélium duodéal et rectal. Le SARS-CoV-2 pourrait également être responsable d'une atteinte intestinale directe par l'intermédiaire de la réponse inflammatoire. Plusieurs études ont montré la présence du matériel génétique du virus dans les selles, il est possible que la présence du SARS COV -2 perturbe le microboite intestinal (N Anglais et *al.*, 2020).

7.6. Complications endocriniennes

Les patients diabétiques, et/ou obèses sont susceptibles de présenter des formes sévères lorsqu'ils sont atteints par le SARS CoV2. L'hyperglycémie, une cétose, des anomalies du glucose sont autant des complications liées au diabète signalées chez les patients admis pour COVID-19 (Ren et *al.*, 2020).

7.7. Complications neurologiques

Outre l'insuffisance respiratoire, de nombreux patients hospitalisés présentent des manifestations neurologiques allant de maux de tête et de perte d'odorat à la confusion et aux accidents vasculaires cérébraux invalidants. Le COVID-19 devrait également avoir des effets néfastes sur le système nerveux à long terme (Iadecola., 2020).

8. Transmission du virus

Le COVID-19 se transmet principalement d'une personne à l'autre par les gouttelettes respiratoires produites lorsqu'une personne tousse, éternue, chante, fait du sport ou parle. La maladie se transmet généralement suite à un contact étroit (être à moins de 2 mètres d'une personne pendant 15 minutes ou plus au cours d'une période de 24 heures) avec une personne contagieuse, mais le virus pourrait se transmettre sur de plus grandes distances ou rester dans l'air plus longtemps dans certaines conditions. En général, plus l'interaction avec une personne infectée est rapprochée et longue, plus le risque de transmission du virus est élevé. Le COVID-19 peut également se transmettre en touchant une

surface sur laquelle le virus est présent, puis en se touchant la bouche, le nez ou les yeux. Le virus est généralement transmis par une personne présentant des symptômes d'infection, mais il peut être transmis avant l'apparition des symptômes (personnes pré symptomatiques), et même par des personnes infectées qui ne développent aucun symptôme (Adhikari et *al.*, 2020).

9. Conseils pour éviter la contamination

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) formule des conseils sur le port du masque sur la base d'une approche fondée sur le risque, dans le cadre d'un ensemble complet d'interventions de santé publique susceptibles d'endiguer la transmission de certaines maladies respiratoires virales, y compris la COVID-19. Il est essentiel de respecter d'autres mesures, y compris la distanciation physique, l'hygiène des mains, l'hygiène respiratoire et une ventilation adéquate des espaces intérieurs, pour réduire la propagation du SARS-CoV-2, virus responsable de la COVID-19(OMS., 2020).

Deuxième partie : Hémostase

1. Définition de l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide en arrêtant une hémorragie ou en empêchant les thromboses. On distingue classiquement l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse. Le déclenchement du processus d'hémostase permet l'initiation simultanée de ces trois temps (Sébastien et *al.*, 2010).

1.1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire fait intervenir quatre acteurs cellulaires et protéiques: les vaisseaux, les plaquettes, le facteur Von Willebrand et le fibrinogène, ils participent aux différentes étapes assurant le colmatage de la brèche vasculaire et le maintien de la fluidité sanguine (Gruel.,2010).

2. Principales étapes de l'hémostase primaire

2.1. Temps vasculaire

Le temps dit vasculaire correspond à une vasoconstriction réflexe immédiate, mais transitoire, autorisant une modification des conditions hémodynamiques locales avec une diminution du débit sanguin au niveau de la lésion et une hémococoncentration des différents protagonistes cellulaires et plasmatiques de l'hémostase (Benzegza et *al.*,2018).

2.2. Temps plaquettaire

Le temps dit plaquettaire correspond à l'implication directe des plaquettes sanguines dans le processus de la réparation de la lésion endothéliale (Benzegza et *al.*,2018) .

3. Coagulation

Le processus de la coagulation permet la consolidation du thrombus formés lors de l'hémostase primaire grâce à la génération de thrombine qui stabilise l'agrégat plaquettaire en transformant le fibrinogène en fibrine. Il comporte à la fois des boucles de rétroactivation positives qui amplifient le processus et négatives qui le limitent dans le temps. La coagulation

nécessite l'intervention de nombreux facteurs plasmatiques (désignés de I à XIII). Elle se déroule en trois étapes, activation de la prothrombine réalisée par le complexe prothrombinase, formation de la thrombine enzyme clé de la coagulation, et la fibrinogène formation, résultant de la transformation de fibrinogène en fibrine.

La coagulation doit être appréhendée sous forme dynamique. Après son initiation, elle s'amplifie, mais doit rester localisée à la brèche vasculaire et ne pas être associée à une hypercoagulabilité circulante. Des mécanismes régulateurs sont pour cela mis en jeu (Pavic., 2013).

3.1. Cinétique de coagulation

Une nouvelle conception a vu le jour il y a une quinzaine d'années, basée sur le rôle prépondérant des éléments cellulaires. Elle permet de mieux comprendre comment la coagulation reste localisée au vaisseau lésé sans se répandre instantanément dans tout l'arbre vasculaire. Elle est basée sur le rôle déclencheur du facteur tissulaire (FT) mis à nu par une lésion endothéliale et sur celui du complexe FT/VIIa ancré à une cellule pariétale normalement abritée du courant sanguin par l'endothélium. Elle implique deux types de cellules, la cellule tissulaire porteuse du FT (fibrocytes, mononucléaire, macrophage, collagène) et le thrombocyte circulant, qui offre une surface phospholipique chargée négativement pour l'ancrage des facteurs de la coagulation. La voie cellulaire comprend trois phases se recoupant partiellement l'initiation, l'amplification et la propagation (Chassot., 2017).

3.1.1. Initiation

Le facteur tissulaire (FT) est l'élément clé de l'amorçage de la coagulation. Il est exprimé de façon constitutive par les cellules extravasculaires telles que les fibroblastes et les monocytes. Lors d'une lésion vasculaire, le FT entre en contact avec le milieu endovasculaire et va se lier avec le facteur VII (FVII) circulant pour former le complexe FT-FVII qui va activer le facteur X (FX). Le FX activé va alors se lier avec le facteur V (FV) et transformer la prothrombine (facteur II) en thrombine (FIIa). Cette petite quantité de thrombine formée va activer le FV, le facteur XI et cliver le facteur VIII (FVIII) du facteur Von Willebrand. À l'état basal, il existe une faible quantité de FT circulant insuffisante pour initier la coagulation

mais déterminante pour franchir le seuil d'amplification en association avec leFT exposé par les tissus lésés (Saint-michel.,2011).

3.1.2 Amplification

Au niveau du site vasculaire lésé, les plaquettes entrent en contact avec la thrombine formée au cours de la phase d'initiation et sont alors massivement activées. Elles fixent le facteur XIa ainsi que le FVIIIa qui a quitté le VWF. Le FV plaquettaire intracellulaire est activé et se fixe à la surface de la plaquette (Saint-michel.,2011).

3.1.3. Propagation

Le FIX a formé par le complexe FT-FVIIa lors de la phase d'initiation se lie au FVIIIa à la surface de la plaquette activée de façon facilitée par le facteur XIa. Le FX est alors activé par le complexe FVIIIa-FIXa et se lie au FVa à la surface de la plaquette. C'est le complexe FVa- FXa qui transforme une grande quantité de prothrombine en thrombine. L'action de la thrombine est déterminante dans la formation du clou plaquettaire puisqu'elle clive le fibrinogène en fibrine. Le facteur XIII renforce les liaisons entre les molécules de fibrine stabilisant ainsi le clou plaquettaire (Saint-michel.,2011)(Figure.1).

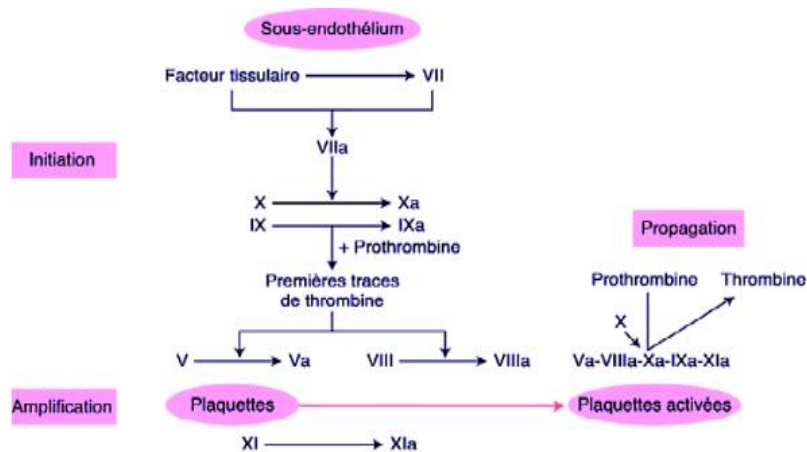


Figure.3: Etapes de la coagulation (Horellou et al., 2012).

4. Fibrinolyse

Une fois la paroi vasculaire étanche, le thrombus doit disparaître. La fibrinolyse consiste en un clivage de la fibrine en fragments sans activité coagulatoire (D-dimères). Elle est réalisée par la plasmine, transformée à partir du plasminogène circulant par deux déclencheurs principaux, et contrôlée également par des systèmes freineurs (Chassot., 2017).

5. Troubles hémostatiques

5.1. Troubles de la coagulation

Les troubles de la coagulation ou coagulopathies sont un groupe d'affections (acquises ou héréditaires) du système de la coagulation sanguine. C'est une condition dans laquelle la capacité du sang à coaguler est altérée. Elles sont la cause ou la conséquence des hémorragies obstétricales graves (Robert et *al.*, 2004) (figure.2)

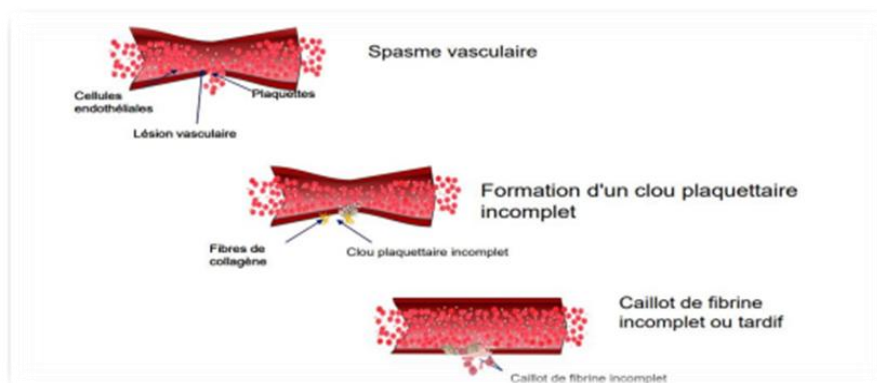


Figure .4: L'hémostase en cas de troubles de la coagulation (ArchIntern., 2004).

Les troubles de l'hémostase peuvent être classés comme des troubles de l'hémostase primaire et des troubles de l'hémostase secondaire (coagulation)(El kettani., 2019)

5.1.1. Troubles de l'hémostase primaire

- Anomalies de la paroi du vaisseau

Le vaisseau sanguin est l'un des composants impliqués dans l'hémostase. Tout dommage structurel de l'endothélium ou du collagène de soutien peut entraîner un

saignement. Le purpura vasculaire est donc un groupe de troubles des vaisseaux sanguins qui entraînent des saignements, parfois appelés purpura non thrombocytopénique. Les troubles hémorragiques provoqués par des anomalies de la paroi vasculaire sont classés comme héréditaires ou acquis. Congénitale, par exemple Syndrome d'Ehlers-Danlos. Acquis tel que les effets du vieillissement, la carence en vitamine C, réactions médicamenteuses et infections (par exemple le Purpura de Henoch-Schönlein)(El kettani., 2019).

- **Anomalies plaquettaires**

Toute diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie) ou altération de la fonction plaquettaire entraîne des saignements excessifs après une blessure.

- Troubles plaquettaires quantitatifs : peuvent être dus à une diminution du nombre des plaquettes (thrombocytopénie) ou à une augmentation du nombre (thrombocytose). Thrombocytopénie est diminution du nombre de thrombocytes en dessous de $150\,000 / \mu\text{l}$ ($150 \times 10^9 / \text{L}$). C'est une cause importante de saignements excessifs ou anormaux. Thrombocytose est une numération plaquettaire supérieure à $450\,000 / \text{mm}^3$.
- Thrombopathie : un trouble de la fonction plaquettaire. Il entraîne des défauts dans la formation du bouchon hémostatique et entraînent ainsi des saignements. Ces troubles sont caractérisés par un temps de saignement prolongé et une numération plaquettaire normale. Les défauts qualitatifs de la fonction plaquettaire peuvent être héréditaires / congénitaux ou acquis(Nayaket *al.*, 2003).4.

5.1.2. Troubles de l'hémostase secondaire

Les troubles de la coagulation dus à des déficiences en facteurs de coagulation se manifestant par des hématomes ou des saignements prolongés après une lacération ou toute intervention chirurgicale. Des saignements dans les voies gastro-intestinales et urinaires sont également fréquents. Le défaut de coagulation peut être dû à des déficiences héréditaires ou acquises du facteur de coagulation et il peut être quantitatif ou qualitatif (El kettani, 2019). Ces troubles peuvent être classés en maladies congénitale comme l'hémophilie A, B ; la maladie de von Willebrand et autres déficits en facteurs de coagulation [XI, VII, II, V, X], et

acquises tel que la carence en vitamine K, coagulation intravasculaire disséminée (Nayak et *al.*,2003).

5.1.3. Troubles thrombotiques

Trois anomalies principales qui provoquent la formation de thrombus (connues sous le nom de triade de Virchow) sont :

- Une lésion endothéliale,
- Une stase ou un flux sanguin turbulent ;
- L'hypercoagulabilité du sang

Les lésions endothéliales jouent un rôle important dans la formation de thrombus dans le cœur ou la circulation artérielle. La turbulence prédispose à la thrombose artérielle et cardiaque tandis que la stase est un contributeur majeur à la thrombose veineuse. L'état hypercoagulable constitue un groupe d'affections héréditaires ou acquises qui provoquent une tendance thrombotique pathologique ou un risque de thrombose. (El kettani., 2019)

Les troubles thrombotiques dus à des anomalies de l'hémostase peuvent survenir en raison d'anomalies héréditaires et acquises de deux composants de l'hémostase normale : le système de régulation de la coagulation ou le système fibrinolytique (El kettani, 2019).

Chapitre.2 : Matériel et méthodes

1. Description de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 163 patients atteints de la COVID-19 hospitalisés durant l'année 2020 au niveau des services d'Infectiologie et de Médecine interne au sein des établissements publics hospitaliers Ali Boushaba de kenchla et El Bir à Constantine. Nous avons collecté des données des malades qui ont été hospitalisés dans ces services durant l'années 2020.

2. Population d'étude**2.1. Critères d'inclusion**

Nous avons appliqué pour réaliser cette étude, comme critères d'inclusion : Patients adultes, des deux sexes qui ont été hospitalisés pour la COVID-19 (diagnostic confirmé par un test de PCR positif et/ou des signes radiologiques spécifiques au scanner thoracique) aux établissements publics hospitaliers Ali Boushaba de kenchla et El Bir à Constantine.

2.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont respectivement :

- Tous patients testés négatif à la COVID-19.
- Patients présentant la COVID-19 et dont les dossiers médicaux étaient incomplets.
- Patients dont l'âge est inférieur à 18 ans.

3. Difficultés de l'étude

Les difficultés auxquelles nous nous sommes confrontés durant la réalisation de cette étude et qui ont représenté des facteurs limitant sont :

- Le dosage de fibrinogène représentant un élément du bilan d'hémostase n'a pas été réalisé pour tous les patients.
- Le manque d'informations enregistrées dans les dossiers, en particulier les antécédents et l'évolution des patientes.
- L'absence du suivi régulier et la perte de vue des malades après leurs sorties de l'hôpital.

- Suite à la pandémie COVID-19 et du fait que l'accès aux hôpitaux nous a été formellement interdit, on a reçu une version électronique des données de malades et parce qu'on n'a pas pu accéder directement à la salle d'archive on n'a pas pu avoir une taille d'échantillon plus importante.

4. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé de manière rétrospective à partir des dossiers de patients, à l'aide d'une fiche d'exploitation comportant les informations suivantes :

- Âge.
- Sexe.
- Durée d'hospitalisation
- Maladies associées
- PCR
- TDM
- SaO₂
- D-dimères
- Plaquettes
- TP
- Traitements
- Evolution

5. Analyse statistique

Toutes les données et les renseignements consignés sur les fiches d'exploitation ont été transposés et analysés à l'aide du logiciel «IBM SPSS Statistics 20» et «Microsoft Excel 2007» afin de réaliser les statistiques descriptives. Nous avons réalisé le teste Chi-deux pour étudier la corrélation entre les taux des bilans hémostatiques et l'évolution des malades et le test d'analyse de la variance à un critère pour comparer les valeurs moyennes des bilans d'hémostase selon l'issue clinique. Lors de l'interprétation des résultats des tests statistiques, un seuil de signification « $p < 0,05$ » a été retenu.

Chapitre.3 : Résultats

1. Caractéristiques de l'échantillon

1.1. Distribution des malades selon le sexe

Notre étude est fondée sur 163 patients dont 82 (50,3%) de sexe féminin et 81(49,7%) de sexe masculin. Le sexe ratio Hommes / Femmes obtenu est de l'ordre de 0,98. (Figure.5).

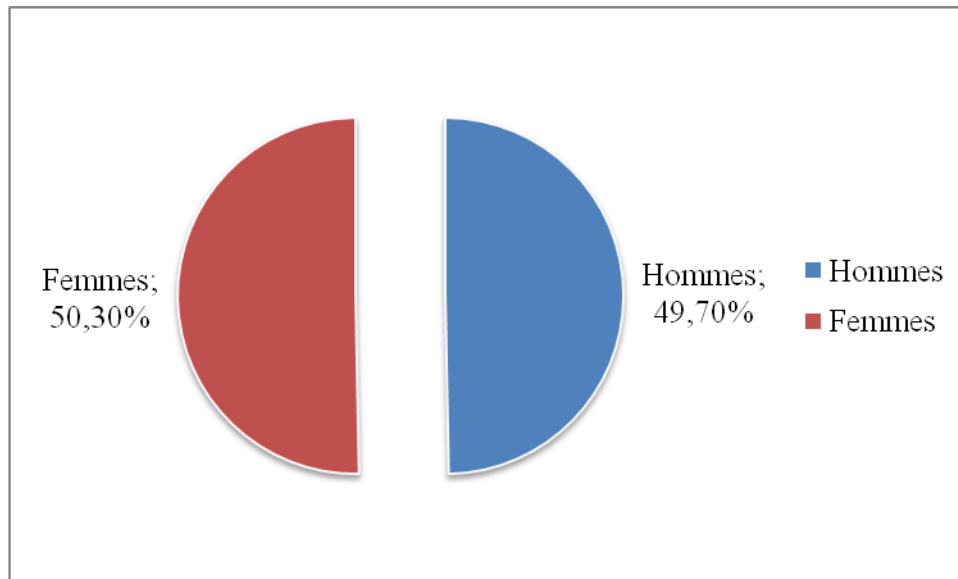


Figure.5 : Répartition des patients selon le sexe.

1.2. Distribution des malades selon l'âge

L'âge des patients de notre série se situe entre 18 et 95 ans. L'âge moyen des malades est estimé à $61,44 \pm 15,4$ ans. Les malades appartiennent aux tranches d'âge de [55-65[ans et de 65-75ans représente les pourcentages majoritaires (28,8%). La tranche d'âge de [35-45[ans représente un taux de 22,1%. 16,6 % et 14,7 % des malades ont un âge entre [45-55[ans et [75-85[ans respectivement (Figure.6).

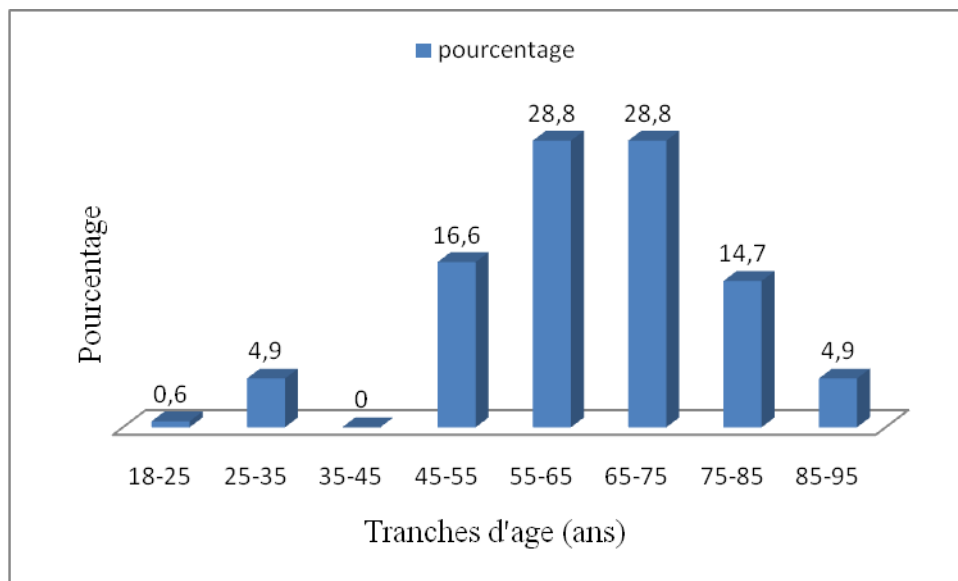


Figure.6 : Répartition des patients selon l'âge.

1.3. Distribution des malades selon la durée de l'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation des malades est de l'ordre de $6,36 \pm 4,60$ jours. La majorité des patients (48%) ont été hospitalisés pendant une période de 5 à 10 jours. Les durées d'hospitalisation de 1 à 5 jours et de 10 à 15 jours représentent des taux de 36% et de 12% respectivement (Figure.7).

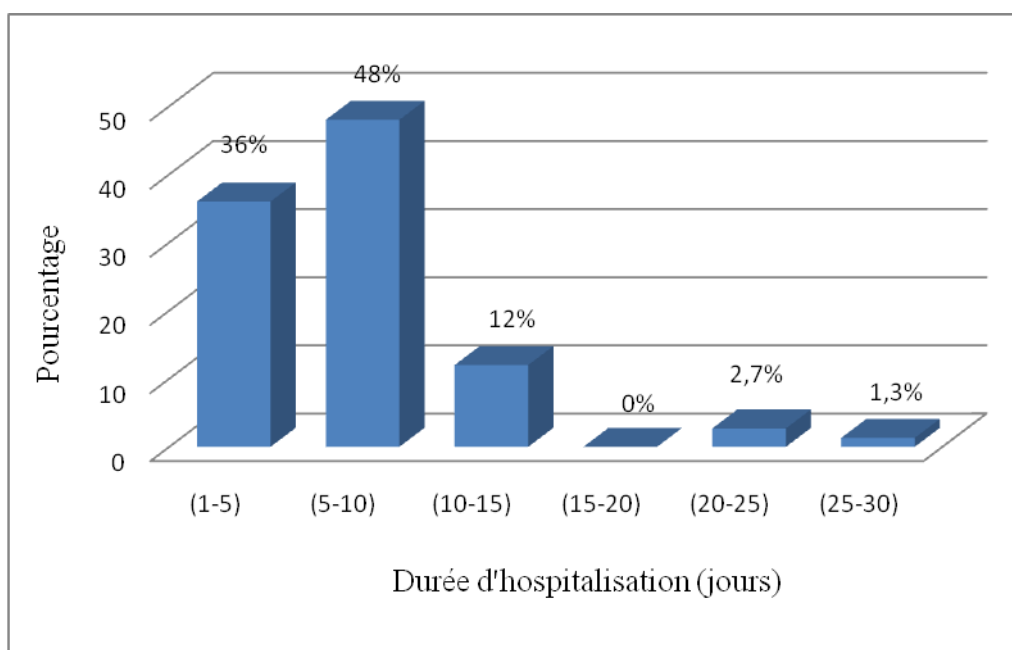


Figure.7 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

1.4. Distribution des patients selon les maladies associées

Dans cette série de patients 36,1% seulement n'ont aucune maladie en association avec la Covid-19. Cette dernière est associée au diabète et à une hypertension artérielle chez 41 patients (22,7%). Un ensemble de plusieurs autres maladies a été noté avec des fréquences entre 3,3% et 0,5% (Figure. 8).

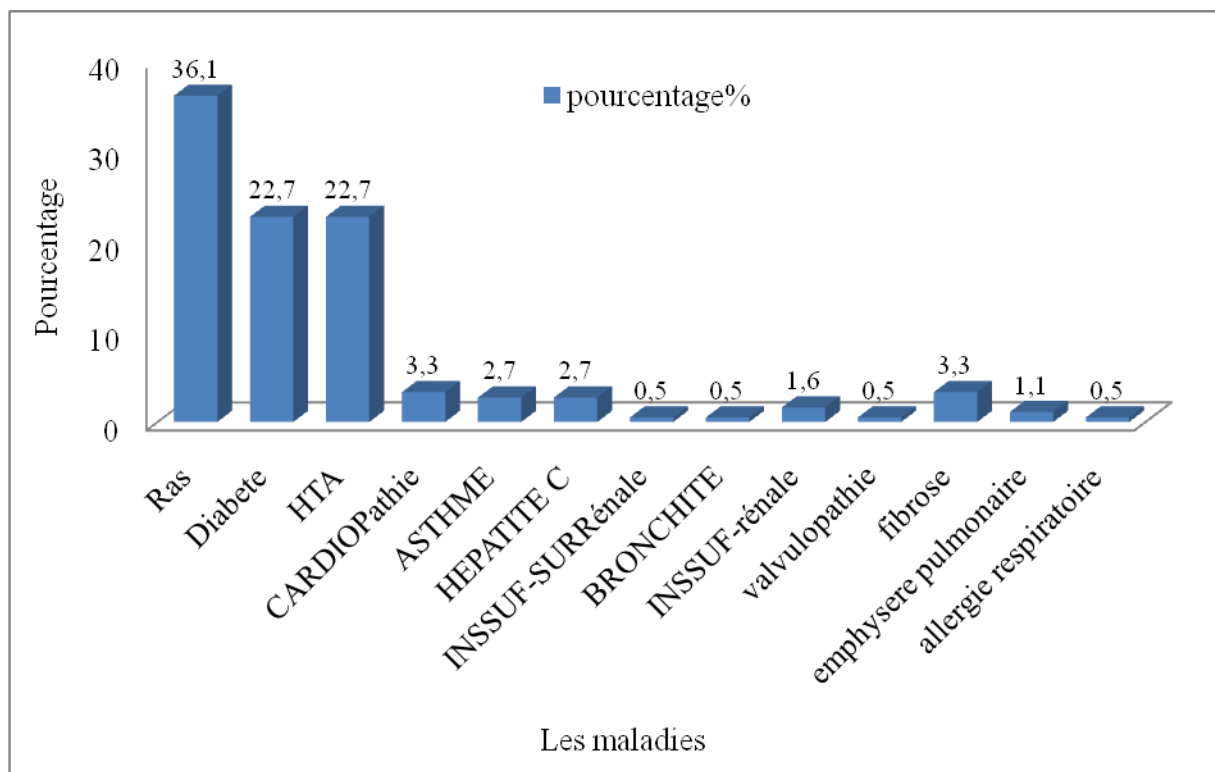


Figure.8 : Répartition des patients selon les maladies.

1.5. Distribution des patients selon les résultats du test PCR

L'analyse des résultats du test PCR (Réaction en chaîne par polymérase) réalisé chez 26 patients révèle qu'il était positif avec un pourcentage de 100%.

1.6. Distribution des patients selon les résultats du TDM

Selon les résultats du Tomodensitométrie thoracique 45,5% des patients ont présenté une atteinte parenchymateuse critique, cette atteinte était étendue chez 37,7% des malades et modérée chez 17% (Tableau.1).

Tableau. 1: Répartition des patients selon le degré d'atteinte parenchymateuse.

Atteinte parenchymateuse (%)	Minime <10 %	Modérée [10% -25% [Etendue [25% -50%]	Critique >50%	Total
Effectif	0	15	33	40	88
%	0	17	37,5	45,5	100

1.7. Distribution des patients selon la saturation en O₂

La mesure de la saturation en oxygène (SaO₂) a été réalisée chez 20 patients, Dans 16 cas (80%) parmi eux elle était inférieure à 90%. Une insuffisance de saturation en O₂ (entre 90 et 94%) a été distinguée chez 4 patients avec un pourcentage de 20% (Tableau. 2).

Tableau. 2 : Répartition des patients selon la valeur de la SaO₂.

SaO ₂ %	<90	[90-94[≥94	Total
Effectif	16	4	0	20
%	80	20	0	100

2. Profil hémostatique des patients

2.1. Distribution des malades selon le taux de D-dimères

Dans cette série de malades atteints par la covid-19,45 sujets ont bénéficié d'un dosage de D-dimères .Nous avons enregistré une valeur moyenne de ce paramètre de l'ordre de 730,49±674,87 (ng/ml). Nous avons noté que 44 (89,8%) patients ont un taux élevé de D-dimères par rapport au taux normal (>230 ng/ml) (Figure. 9).

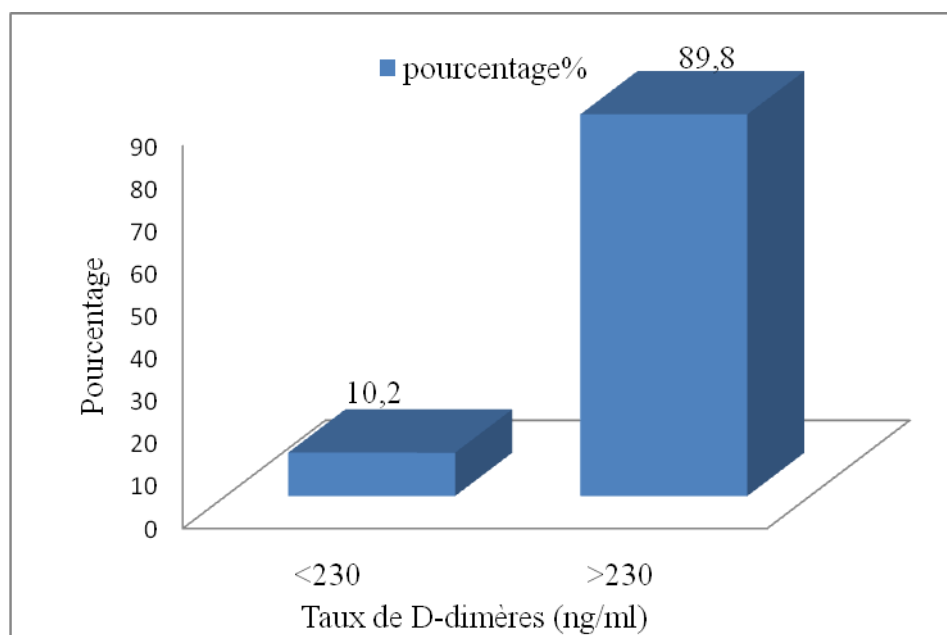


Figure. 9: Distribution des malades selon le taux de D-dimères.

2.2. Distribution des patients selon le taux de TP

Sur un total de 58 malades qui ont bénéficié de l'analyse du temps de prothrombine, nous avons enregistré une valeur moyenne de l'ordre de $55,54 \pm 36,246(\%)$. On a noté que 50% des patients ont une valeur normale de TP et 50% ont le sang fluide et a du mal à coaguler ($TP < 70$) (Tableau. 3).

Tableau. 3 : Répartition des patients selon le taux de TP.

TP (%)	<70	[70-100]	Total
Effectif	29	29	58
%	50	50	100

2.3. Distribution des patients selon la numération plaquettaire

La moyenne de la numération plaquettaire de 155 malades est de $209,13 \pm 104,084$ (g/l). L'analyse des données révèle que la plus part des patients (71,6%) ont un taux normal des

plaquettes, 24,5% des patients souffrent d'une thrombopénie (<150), et 6 patients (3,9%) présentent une thrombocytose (≥ 450) (Tableau.4).

Tableau. 4 : Répartition des patients selon le taux des plaquettes.

Plaquettes (g/l)	<150	$[150-450[$	≥ 450	<u>Total</u>
Effectif	38	111	6	155
%	24,5	71,6	3,9	100

3. Prise en charge et évolution des patients

3.1. Distribution des patients selon le traitement

On observe que les médicaments les plus utilisés sont les anti-inflammatoires à 48,8 % suivi par la catégorie des anticoagulants à 27 %, et après les antibiotiques à 19,2 %, puis un ensemble de plusieurs autres traitements a été noté avec des fréquences entre 4,4 % et 0,3 % (Figure.10).

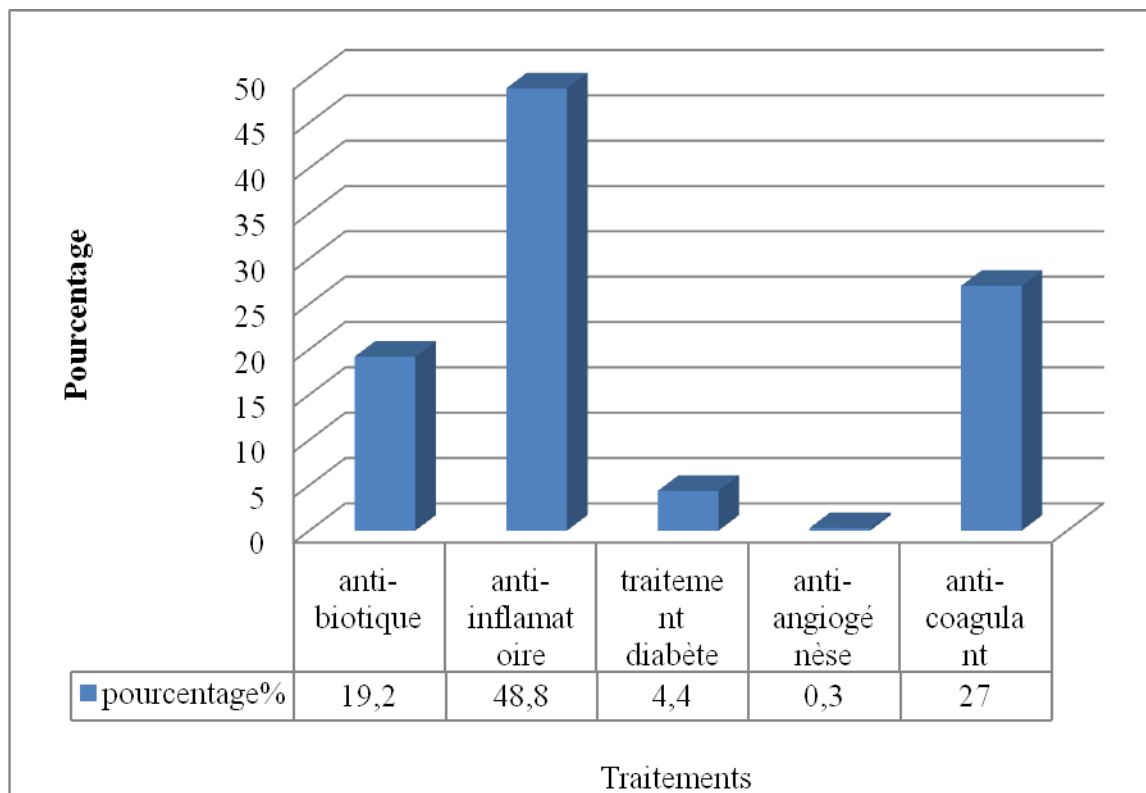


Figure. 10: Distribution des malades selon le traitement.

3.2. Distribution des patients selon l'issue clinique

L'analyse des données révèle que l'évolution de l'état de santé des patients était favorable pour la majorité des cas soit une fréquence de 83,7%. Cependant, 16,3% des malades (16) sont décédés (Tableau.5).

Parmi les malades qui ont guéri, 6 sujets (6,1%) ont développés des maladies après l'atteinte par la covid-19. Chacun de ces malades a développé une des maladies suivantes : diabète, anémie, hémorragie digestive, surinfection bactérienne, insuffisance rénale et des troubles de repolarisation.

Tableau. 5 : Répartition des patients selon l'issue clinique.

Evolution	Guérison	Décès	Total
Effectif	82	16	98
%	83,7	16,3	100

4. Relation du profil hémostatique avec la sévérité de la maladie

4.1. Corrélation entre le profil hémostatique et l'issue clinique

Nous avons réalisé le test de Chi-deux pour étudier la corrélation entre les taux des bilans hémostatique et l'issue clinique. Les résultats de ce test révèlent que la relation entre tous les paramètres d'hémostase est l'évolution de l'état de santé des malades est statistiquement non significative (Tableau.6).

Tableau.6 : La relation entre le profil hémostatique et l'évolution des malades.

Variables	Valeur	df	P
Evolution - D-dimères	86,400	76	0,195
Evolution – TP	11,840	13	0,541
Evolution – Plaquettes	90,272	84	0,300

p : probabilité de commettre l'erreur alpha ; NS : Valeur de ; p >0,05 : Corrélation non significative.

4.2. Valeurs du profil hémostatique selon la sévérité de la maladie

On distingue que les moyennes des taux du bilan d'hémostatique (D-dimères, TP, Plaquette) des survivants et Décédés ont presque les mêmes valeurs.

Tableau.7: Moyennes des taux du bilan d'hémostase selon la sévérité de la maladie.

Paramètres	Survivants	Décédés
D-dimères (ng/ml)	727,69 ± 696,606	727,93 ± 624,945
TP (%)	76,65 ± 25,931	89,33 ± 10,948
Plaquettes (g/l)	229,42 ± 115,933	220,53 ± 140,011

4.3. Résultats du test d'analyse de la variance à un critère

Nous avons réalisé le test d'analyse de la variance à un critère ou à un facteur de classification (Tableau.8) pour comparer les valeurs des bilans hémostatique selon l'évolution de l'état de santé des patients. Les résultats de ce test révèlent que les différences observées entre les valeurs des bilans d'hémostase sont statistiquement non significatives.

Tableau.8 : Résultats du test d'analyse de la variance à un facteur.

Variable	F	P
D-dimères	0,000	0,999 NS
TP	1,360	0,252 NS
Plaquettes	0,069	0,793 NS

NS : Valeur de $p > 0,05$: Différence non significative.

Chapitre.4 : Discussion

Fin décembre 2019, une épidémie sans précédent de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus SRAS 2 (SARS-CoV-2) à Wuhan est devenue l'urgence sanitaire la plus difficile. Depuis sa propagation rapide en Chine et dans de nombreux autres pays, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré le COVID-19 urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) le 30 janvier 2020 et pandémie le 11 mars 2020 (Yu et *al.*, 2020).

L'interruption de sa transmission pour éviter une transmission communautaire généralisée est essentielle car ses effets vont au-delà du nombre de cas et de décès de COVID-19 et affectent la capacité du système de santé à fournir d'autres services essentiels (Cabore et *al.*, 2020).

Le sexe est un facteur important de risque de mortalité et de réponse à la pandémie de COVID-19. En effet, plusieurs études ont trouvé que la COVID-19 infecte plus d'hommes que de femmes (Sharma et *al.*, 2020). Une étude a montré que les hommes ont plus du double du taux de mortalité des femmes (70,3 contre 29,7%), indépendamment de l'âge. Les cas des hommes avaient tendance à être plus graves que ceux des femmes. (Jin et *al.*, 2020). En revanche, dans notre étude les deux sexes sont presque en égalités.

Dans une étude visant à discuter des manifestations cliniques et du pronostic des patients atteints du COVID-19 âgés de 60 ans ou plus, l'âge a été identifiés comme un facteur de risque de mortalité (leung.,2020) .Ce qui est parallèle dans la présente étude. La plupart des participants était âgées entre 65 et 75 ans. Chen et *al.* ont indiqué dans leur étude (l'étude n°12) que les patients décédés avaient un âge médian de 62 ans et étaient significativement plus âgés que les patients guéris (Chen et *al.*, 2020). De plus dans notre étude, 16,3% des décès associés à la COVID-19 concernaient des adultes âgés de plus que 65 ans et qui ont des maladies chroniques. Ainsi, les personnes âgées ont un risque élevé de présenter des complications de la COVID-19. Les patients avec un âge avancé ont une réponse immunitaire probablement plus faible ; par conséquent, ils sont plus susceptibles de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë et de mortalité (Albitor., 2020),

Des études antérieures ont décrit que la présence de comorbidités fréquentes augmentait aussi le risque des patients atteints de COVID-19 (Wang et *al.*, 2020). Parallèlement, dans notre étude, les comorbidités étaient présentes chez quelques patients. Dans cette série de patients 36,1% seulement n'ont aucune maladie en association avec la Covid-19. Cette dernière est associée au diabète et à une hypertension artérielle chez 41 patients. Un ensemble de plusieurs autres maladies a été noté avec des fréquences entre 3,3% et 0,5%. En effet, selon la littérature, le diabète, l'insuffisance rénale, l'anémie, l'hémorragie digestive, la surinfection bactérienne, les troubles de repolarisation sont les comorbidités les plus fréquentes chez les patients. Une autre étude montre que les comorbidités sont donc associées à un risque plus élevé de COVID-19. En effet, la COVID 19 et une mortalité élevée sont associés au diabète. Cela pourrait être attribué à une immunité innée altérée qui est la première ligne de défense contre le SARS-CoV-2, à une inflammation chronique ou à une activité de coagulation élevée chez les patients atteints de diabète (Albitar.,2020).

Selon nos résultats, L'analyse des résultats du test PCR (Réaction en chaîne par polymérase) réalisé chez 26 patients révèle qu'il était positif avec un pourcentage de 100%. L'étude de Corman et al nous rapporte que le diagnostic définitif de l'infection à COVID-19 consiste en la détection de ARN viral sur écouvillon nasopharyngé par RT-PCR (Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction), mais les kits de test ne sont pas toujours disponibles et donnent des résultats différés et de sensibilité sub-optimale. Cette faible sensibilité fait qu'un test PCR négatif n'exclut donc pas la COVID-19 et plusieurs tests peuvent être nécessaires pour établir le diagnostic final. L'étude chinoise de AIT et al, à Wuhan a suggéré l'utilisation de la Tomodensitométrie comme méthode de diagnostic alternatif car les patients infectés avec PCR négatif peuvent exposer de nombreuses autres personnes à l'infection s'ils ne sont pas isolés.

La majorité des patients qui souffrent d'une insuffisance de la saturation en oxygène ont besoin de l'administration immédiate d'une supplémentation en oxygène, et cela est confirmé par l'OMS que les malades présentent $SaO_2 < 90\%$ doivent être hospitalisés.

Des études de cohorte suggèrent que l'incidence des complications thromboemboliques chez les patients atteints de COVID-19 varie de 11% à 35% (Levi., 2020). Les troubles de coagulation (tel que la thromboembolie veineuse (TEV), les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, le syndrome coronarien aigu (SCA) ou l'infarctus du myocarde (IM) et la coagulation intravasculaire disséminée (CID) sont relativement fréquemment rencontrés chez les patients atteints par la COVID-19, en particulier chez les cas critiques, ayant des niveaux élevés de D-dimer et qui nécessitent une vigilance continue et une intervention rapide. Ainsi, les patients infectés par la COVID-19 sont à haut risque d'événements thromboemboliques. Notamment, Tang et al ont récemment souligné que la grande majorité des patients atteints par la COVID-19 sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital remplissant les critères de diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée (71,6 vs 0,6% chez les survivants) (Tang et al., 2020).

Selon la littérature, une augmentation du taux des D-dimères, une diminution relativement modeste de la numération plaquettaire et un allongement du temps de Quick sont des résultats typiques chez les patients atteints de COVID-19 et de coagulopathie (Levi et al., 2020) (Iba et al., 2020).

En ce qui nous concerne, nous avons noté à propos des D-dimer que 89,8% des patients ont un taux élevé par rapport au taux normal. Mais en comparant les valeurs moyennes de ce paramètre entre les survivants et les décédés on remarque qu'on a eu les mêmes valeurs. En plus dans notre étude les taux de D-dimer ne sont pas corrélés avec la fréquence de mortalité.

Cependant, plusieurs études ont établi le lien entre un taux de D-dimères élevé et la gravité de la maladie COVID-19 et un mauvais pronostic pour le patient (Tang et al., 2020). Des études ont rapporté des données de dosage des D-dimères chez les patients hospitalisés avec la COVID-19. Ils ont rapporté que les valeurs de D-dimères étaient plus élevées chez les cas sévères que chez les cas non sévères. Bien que les élévations des D-dimères reconnaissent une étiologie multifactorielle, et ont conclu que les élévations des D-dimères peuvent être courantes chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19 (El kettani., 2020).

De fortes concentrations de D-dimères ont également été associées à un taux de mortalité plus élevé. Zhang et *al.*, ont rapporté qu'une concentration des D-dimères supérieure à 2,0 µg/ml permettrait de prédire la mortalité dans l'hôpital (Zhang et *al.*, 2020).

Tang et *al.* ont montré une mortalité plus faible chez les patients ayant reçu de l'héparine plus que 7 jours que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant (Tang et *al.*, 2020). Cela suggère que des traitements antithrombotiques précoces et prolongés comme les anticoagulants ou les antithrombines peuvent être utiles chez les cas sévères de COVID-19.

Néanmoins, le dosage des D-dimères est très sensible mais peu spécifique car il peut détecter les petites quantités de fibrine qui se forment dans diverses situations (infections inflammatoires, grossesse, hémorragies...). Il donne un taux élevé de faux-positifs. Merdji et *al.*, ont montré dans leur étude, les patients atteints de pneumopathie grave dans le cadre de la COVID-19 sont à haut risque de complications thrombotiques, en rapport avec une coagulopathie induite par le SARS-CoV-2, ce qui aggrave leur pronostic. Les mécanismes physiopathologiques de cette coagulopathie incluent une dysfonction endothéliale en partie expliquée par un état hyper-inflammatoire et l'activation de la coagulation qui en découle. Les bilans standards d'hémostase ne semblent pas suffisants pour évaluer ce sur-risque thrombotique et la thromboprophylaxie de ces patients doit probablement être renforcée.

Le dosage des D-dimères reste un test de surveillance et pas de diagnostic des patients atteints par la COVID 19. Il peut orienter les soins en fonction des risques de complication thromboembolique mais a besoin d'autres tests pour confirmer le diagnostic.

Les plaquettes sont principalement impliquées dans la thrombose. Dans notre étude sur un total de 155 malades on a noté que 24,5% souffrent d'une thrombopénie, et 3,9% souffrent d'une thrombocytose. L'étude de Zaid et *al.* montre que les plaquettes peuvent interagir avec les virus et sont une source importante de médiateurs inflammatoires. Alors qu'une numération plaquettaire inférieure est associée à la gravité et à la mortalité, on sait peu de choses sur la fonction plaquettaire pendant COVID-19 (Zaid., 2020).

Dans nos résultats on a trouvé que 50 % malades ont le sang fluide et a du mal à coaguler. En effet, l'étude de Tazi a montré que les patients qui souffrent de la covid-19 ont une diminution du taux de Temps de prothrombines (Tazi Mezalek .,2021).

Selon la littérature, il existe des preuves incontestables que l'hémostase, en particulier le dosage des D- dimères fournit une contribution essentielle à la prise de décision et aux soins de la COVID19. Cependant, en analysant nos données, nous avons enregistré une augmentation du taux des D-dimères, une diminution modeste de la numération plaquettaire et une augmentation du temps de prothrombine et le taux élevé des D-dimères n'est pas corrélée à un pronostic fatal. Nos résultats peuvent s'expliquer en partie par la taille réduite de notre échantillon. Par ailleurs, le nombre des patients qui ont bénéficié du bilan hémostatique est faible pour pouvoir avoir des résultats significatifs.

Conclusion

Plusieurs facteurs de risque cliniques observés chez les patients atteints de la COVID-19 sont associés au développement de thromboses tels que l'hospitalisation, la présence d'une infection sévère ou de comorbidités. L'activation de la cascade de la coagulation, l'augmentation des D-dimères et du fibrinogène ainsi que la présence fréquente de l'anticoagulant lupique chez certains patients atteints de la COVID-19 supportent un état thrombotique.

Les données actuelles de la littérature semblent indiquer une augmentation de la fréquence et de la sévérité des événements thrombotiques chez les patients hospitalisés sévèrement atteints par la COVID-19.

Notre étude a caractérisé le profil hémostatique d'une série de patients atteints par la COVID-19, une augmentation du taux des D-dimères, une diminution modeste de la numération plaquettaire et une augmentation du temps de prothrombine ont été notés. Selon nos résultats le taux élevé des D-dimères n'est pas corrélée à un pronostic fatal. La prise en charge des patients présentant plusieurs facteurs de risque de thrombose ou un profil hypercoagulable serait envisageable afin de prévenir les événements thrombotiques lors d'une infection à SRAS-CoV-2.

Perspectives

- Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients atteints de COVID-19 ont été rapportées, mais les facteurs de risque de mortalité et l'évolution clinique détaillée de la maladie n'ont pas été bien décrits, ce qui nécessite de faire beaucoup plus de recherches là-dessus.
- Des études complémentaires dans notre population, portant sur des échantillons plus importants devront étudier le profil hémostatique chez les patients atteints de la Covid-19 afin de confirmer ou infirmer nos résultats.
- Des études sont nécessaires pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de limiter l'hypercoagulabilité, réduire le risque thrombotique et les effets indésirables chez les patients atteints par la COVID-19 présentant un risque élevé d'événements thrombotiques artériels et veineux et d'améliorer les résultats.

Références bibliographiques

Ariane Bonnin .2018 . Centre d'Infection & d'Immunité de Lille (CIIL), Inserm U1019, CNRS UMR 8204, Institut Pasteur de Lille, Équipe Virologie Moléculaire & Cellulaire H. Zhang et al., « Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, no 1, p. 1958-1964, 2020.

Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32–E40.

Benzegzaouassila. djema fatima.2018. « Prévalence de la PRCa chez les patients qui thrombosesent au niveau de laboratoire d'hémobiologie de CHU TIZI-OUZOU».Thèse de doctorat en pharmacie. Option : médecine. Université MOUOUD MAMMERI faculté de médecine TIZI-OUZOU.

Belouzard, S., Madu, I., and Whittaker, G.R. (2010). Elastase-mediated Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein at Discrete Sites within the S2 Domain. *J. Biol. Chem.* 285, 22758–22763.

C. Iadecola, J. Anrather, et H. Kamel, « Effects of COVID-19 on the nervous system », *Cell*, 2020.

Chassot PG. Coagulation, anticoagulation et hémostase en chirurgie cardiaque. Précis d'anesthésie cardiaque. 5e éd : USA ; 2017. P.1-125.

Chih-Cheng Lai, Wen-Chien Ko, Ping-Ing Lee, ShioShin Jean, Po-Ren Hsueh, Extra-respiratory manifestations of COVID-19; *International Journal of Antimicrobial Agents* 56(2020) 106024.

Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3):2000045.

Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019- COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 33(4), e00028-20.

DeDiego, M. L., Alvarez, E., Almazán, F., Rejas, M. T., Lamirande, E., Roberts, A., Shieh, W. J., Zaki, S. R., Subbarao, K., & Enjuanes, L. (2007). A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *Journal of virology*, 81(4), 1701–1713.

F. Le point sur la coagulation-Troubles de l'hémostase au cours du sepsis. SRLF et Springer. 2011 ;Suppl 20 :S595-602.

Hulswit, R.J.G., de Haan, C.A.M., and Bosch, B.-J. (2016). Chapter Two - Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. In *Advances in Virus Research*, J. Ziebuhr, ed. (Academic Press), pp. 29–57.
J., Aguilera, V. M., & Enjuanes, L. (2014). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathogens*, 10(5), e1004077.

J. Wang et al., « Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series », *J. Thromb. Haemost.*, 2020.

J Clin Microbiol;58(8):e00977-20.doi: 10.1128/JCM.00977-20.

Masters, P.S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 66, 193–292.

« **Ministère de la santé, Organisation mondiale de la santé** », nov. 27, 2020. Disponible sur le lien : https://www.bfmtv.com/international/infographie-quels-sont-les-symptomes-du-coronavirus_AN-202002260054.html.

« **Ministère de la santé, Organisation mondiale de la santé** ». Disponible sur le lien: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

M. Schiller et al., « Coronavirus disease (COVID-19): observations and lessons from primary medical care at a German community hospital », *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, vol. 10, no 2, p. 81-87, 2020.

Mao, R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 5, 667– 678 (2020).

M. K. Nadim et al., « COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup », *Nat. Rev. Nephrol.*, oct. 2020, doi: 10.1038/s41581-020-00356-5.

Marguerie G. Le fibrinogène facteur multifonctionnel de l'hémostase. *Médecine/sciences*. 1986 ; 2:260-6.

M. Levi, J. Thachil, T. Iba, et J. H. Levy, « Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 », *Lancet Haematol.*, vol. 7, no 6, p. e438, 2020.

Nieto-Torres, J. L., DeDiego, M. L., Verdiá-Báguena, C., Jimenez-Guardeño, J. M., Regla-Nava, J. A., Fernandez-Delgado, R., Castaño-Rodríguez, C., Alcaraz, A., Torres, J., Aguilera, V. M., & Enjuanes, L. (2014). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS pathogens*, 10(5), e1004077.

National Institute of Health (NIH), « Novel coronavirus structure reveals targets for vaccines and treatments ». disponible sur le lien : <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/novel-coronavirus-structure-reveals-targets-vaccines-treatments> (consulté le nov. 25, 2020).

Na Zhu, Ph.D., Dingyu Zhang, M.D., Wenling Wang, Ph.D., January 24, 2020 « A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 ». at *NEJM.org* , 382:727-733. N.

Tang, D. Li, X. Wang, et Z. Sun, « Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no 4, p. 844-847, 2020.

Organisation mondiale de la Santé. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020(<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331693> consulté le 20 août 2020).

Pr. Michel Pavic, Pr. Patrick Gérôme. Hématologie Collège National des Enseignants de Médecine Interne. Université Médicale Virtuelle Francophone ; 2013.

Ponnusamy, R., Mesters, J.R., Ziebuhr, J., Moll, R., and Hilgenfeld, R. (2006). Non structural proteins 8 and 9 of human coronavirus 229E. *Adv. Exp. Med. Biol.* 581, 49–54.

R. Nayak, S. Rai, et A. Gupta, Essentials in hematology and clinical pathology. JP Medical Ltd, 2011.

Robert A, Eschwège V. Système de groupe sanguin ABO et thrombose veineuse profonde. *Sang thrombose vaisseaux*.2004 ; 16(2) : 96-100.

Risco, C., Antón, I.M., Suñé, C., Pedregosa, A.M., Martín-Alonso, J.M., Parra, F., Carrascosa, J.L., and Enjuanes, L. (1995). Membrane protein molecules of transmissible gastroenteritis coronavirus also expose the carboxy-terminal region on the external surface of the virion. *J. Virol.* 69, 5269–5277.

S. Kannan, P. S. S. Ali, A. Sheeza, et K. Hemalatha, « COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)- recent trends », *EurRev Med PharmacolSci*, vol. 24, no 4, p. 2006-2011, 2020.

Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein : current knowledge. *Virology journal*, 16(1), 69.

Sidonie Lambert-Niclot , Alexis Cuffel, Samuel Le Pape , Christelle Vauloup- Fellous , Laurence Morand Joubert , Anne-Marie Roque-Afonso , Jérôme Le Goff , Constance Delaugerre .2020 «Évaluation d’un test de diagnostic rapide pour la détection de l’antigène du SRAS-CoV-2 dans les écouvillonnages nasopharyngés».

S. P. Adhikari et al., « Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review », *Infect. Dis. Poverty*, vol. 9, no 1, p. 1-1.

Sébastien D, François P. L’hémostase quelques notions de physiologie. Décembre 2010; 501:15-6.

Tazi Mezalek , covid-19 ,coagulopathie et thrombose, 2021 janv, PMID: 33509669.

Ujike, M., and Taguchi, F. (2015). Incorporation of Spike and Membrane Glycoproteins into Coronavirus Virions. *Viruses* 7, 1700–1725.

Venous thromboembolism according to age. The impact of an aging population. *ArchIntern Med* 2004;164: 2260-5.

Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in.

X. Jin et al., « Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus- infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms », *Gut*, vol. 69, no 6, p. 1002, juin2020, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.

Younes Zaid , Florian Puhm , Isabelle Allaeys , Abdallah Naya , Mounia Oudghiri «Les plaquettes peuvent contenir de l'ARN du SRAS-CoV-2 et sont hyperactivées dans COVID-19 », *Circulation Research*,2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703.

Zhang, R., Wang, K., Lv, W., Yu, W., Xie, S., Xu, K., Schwarz, W., Xiong, S., and Sun, B. (2014). The ORF4a protein of human coronavirus 229E functions as a viroporin that regulates viral production. *Viral Membr. Proteins - Channels Cell. Netw.* 1838, 1088–1095.