

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Valeur pronostic de la troponine hypersensible chez les patients atteints de COVID-19 et admis en soin intensif

*Mémoire de fin d'études Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : Juillet 2021*

Présenté par :

- Abbaci Amirouche
- Yousfi Mohammed Taha

Promotrice :

Dr Bennouar S, maitre assistante en biochimie, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida.

Devant le jury :

Président : Pr. Abdi S, professeur en biochimie, *chef de service de laboratoire central*, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida

Examineur : Dr Trifi N, maitre assistante en physiologie, Hôpital Frantz Fanon CHU Blida

Remerciement :

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

C'est avec une profonde reconnaissance et une considération particulière que nous adressons nos remerciements, à notre promotrice **Dr S. BENNOUAR** pour sa disponibilité tout d'abord, de nous avoir accordé de son temps, de son savoir, de ses conseils, l'assistance et l'aide dont nous avons bénéficié ont étaient sans égale et été pour nous une source constante de motivation à poursuivre et à achever ce travail

Nous exprimons toute notre gratitude au Pr **Abdi S**, de l'honneur qu'elle nous a fait de présider le jury de notre soutenance.

Nos vifs remerciements vont au **Dr Trifi N**, qui a accepté de faire partie du jury, d'examiner et d'évaluer notre travail.

Enfin, on adresse nos sincères sentiments de gratitudes et de reconnaissances à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Dédicace :

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans chaque pas de ma vie, de ma formation et de mon éducation, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

*A l'homme, mon précieux offre, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père IDRIS.
A la femme qui souffert sans me laisser souffrir, qui a consenti d'énormes sacrifices pour que je réussisse, qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureux : mon adorable mère FATIMA*

A mes sœurs Linda, Alia et Hania, mes frères Djaber et Ayoub qui m'avaient toujours soutenu et encouragé.

A mon grand-père et ma grand-mère qui étaient toujours à mes côtés, avec leurs précieux conseils, leur éternel amour et leur soutien, que Dieu les protège.

Amirouche

Dédicace :

Ce travail est dédié tout particulier à mes chers parents qui m'ont toujours su me combler d'amour et de tendresse, aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, mon amour éternel, ma considération pour tous les sacrifices que vous avez consentit juste pour mon bien être. J'avoue que je n'aurais jamais été la personne que je suis sans vous.

À ma maman d'amour, toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut d'exprimer ma gratitude, mon amour, mon respect et ma reconnaissance... merci pour tes prières et tes encouragements, c'est par lesquels que j'ai pu surmonter tous les obstacles, tu es unique.

À mon pilier, mon exemple, mon guide et ma référence. À la personne qui m'a toujours compris et soutenu. À la personne qui était toujours là pour moi afin de me suivre et me guider ... à mon papa adoré, tu es mon idole.

À mes frères et mes sœurs qui m'ont toujours soutenu, merci pour l'environnement positif que vous m'avez toujours fourni.
Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible

À mes chères amis, chacun par son nom, surtout la grande famille de la cité universitaire 2.

À tous qui m'ont aidé, encouragé, et qui ont contribué de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Jaha

Table des matières :

Introduction :	1
Partie théorique	
Chapitre I : LA COVID-19	4
I. Epidémiologie :.....	5
1. Epidémiologie mondiale :	5
2. Epidémiologie nationale :	6
II. Le corona virus.....	7
1. Historique de coronavirus	7
2. Structure du corona virus.....	8
3. Structure du SARS-Cov2 :.....	9
4. Physiopathologie du SARS-CoV-2.....	10
5. Manifestation clinique :.....	12
5.1. Chez les sujets sains :.....	12
5.2. Chez les patients avec des antécédents médicaux	12
6. Marqueurs de la sévérité de l'infection au SARS COV-2 :.....	14
6.1. Défauts de coagulation	14
6.2. Marqueurs immunologiques :.....	15
6.3. Marqueurs biochimiques :	16
Chapitre II : Complications de COVID-19)	19
1. Les complications pulmonaires	21

1.1.	Le syndrome de détresse respiratoire :.....	21
1.2.	La fibrose pulmonaire :.....	21
2.	Les complications extra-pulmonaires de la COVID-19 :.....	22
2.1.	Les complications thrombotiques :.....	22
2.2.	Les complications digestives :	24
2.3.	Les complications rénales :.....	25
2.4.	Autres complications :	26
Chapitre III : Les complications cardiovasculaires.....		28
1.	Le syndrome coronarien aigue (SCA) :.....	29
2.	La myocardite.....	40
3.	L'arythmie	41
Partie Pratique		
1.	Objectifs :.....	43
2.	Matériel et méthodes :.....	44
2.1.	Type et cadre de l'étude :.....	44
2.2.	Population :	44
2.3.	Diagnostic de confirmation, définition de la gravité et critère d'évaluation :.....	44
2.4.	Paramètres étudiés :.....	45
2.5.	Méthodes de dosages :	46
2.6.	Analyse statistique :	52
3.	Résultats :	53

3.1.	Analyse descriptive :.....	53
3.2.	Performances de la troponine dans la prédiction de la mortalité : 61	
3.3.	Comparaison de la survie entre les sujets avec une troponinémie supérieur et inférieur à 9.6 :.....	62
3.4.	La relation entre les taux de troponine et le risque de mortalité : 63	
4.	Discussion	64
5.	Conclusion :.....	68
	Résumé :	69
	Bibliographie :	71

Liste des figures :

FIGURE 1: SCHEMA D'UN CORONAVIRUS	9
FIGURE 2: ARBRE PHYLOGENETIQUE DES SEQUENCES COMPLETES DU GENOME DU SARS-COV-2, DU SARSR-COV ET D'AUTRES BETACORONAVIRUS.....	10
FIGURE 3: LES SYMPTOMES DE LA COVID-19.	14
FIGURE 4: LES DIFFERENTES COMPLICATIONS DE LA COVID-19	20
FIGURE 5: L'IMPLICATION DE LA TROPONINE DANS LA CONTRACTION MUSCULAIRE	34
FIGURE 6 : DISPOSITION MOLECULAIRE DE LA TROPONINE, DE LA TROPOMYOSINE ET DE L'ACTINE.....	35
FIGURE 7: INTERPRETATION DES RESULTATS DE TROPONINE HYPERSENSIBLE.....	38
FIGURE 8: PRINCIPE DE DOSAGE IMMUNO-ENZYMATIQUE DE LA CTNI-HS.....	46
FIGURE 9: REPARATION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'AGE....	54
FIGURE 10 : COURBE ROC DE LA TROPONINEMIE POUR LA PREDICTION DE LA MORTALITE LIEE AU COVID-19	61
FIGURE 11: COURBE DE KAPLAN-MEIER POUR LA MORTALITE CUMULEE BRUTE A L'HOPITAL EN FONCTION DE TAUX DE HSTN CHEZ LES PATIENTS SEVEREMENT ATTEINTS AU COVID-19.	63

Liste des tableaux :

TABLEAU 1: STRATIFICATION DES RISQUES POUR DETERMINER LA PROBABILITE D'UN SC.....	32
TABLEAU 2: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.....	53
TABLEAU 3: AGE DES PATIENTS INCLUS.....	54
TABLEAU 4: LA MORTALITE CHEZ LES DEUX SEXES.....	55
TABLEAU 5: LA MORTALTE EN FONCTION DE IRA.....	55
TABLEAU 6: LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS DEVELOPPANT DES LESIONS CARDIAQUES.....	56
TABLEAU 7 : COMPARAISON DES TAUX DE TROPONINE HYPERSENSIBLE (HSTN) CHEZ LES PATIENTS SURVIVANTS ET NON SURVIVANTS.....	56
TABLEAU 8 : COMPARAISON DES TAUX DE GLYCEMIE CHEZ LES PATIENTS SURVIVANTS ET NON SURVIVANTS.....	57
TABLEAU 9 : COMPARAISON DES TAUX D'ALBUMINE CHEZ LES PATIENTS SURVIVANTS ET NON SURVIVANTS.....	57
TABLEAU 10 : COMPARAISON DES TAUX DES PROTIDES CHEZ LES PATIENTS SURVIVANTS ET NON SURVIVANTS.....	57
TABLEAU 11 : COMPARAISON DES TAUX DES MARQUEURS RENAUX CHEZ LES PATIENTS SURVIVANTS ET NON SURVIVANTS.....	58
TABLEAU 12 : COMPARAISON DES TAUX D'ENZYMES HEPATIQUES CHEZ LES PATIENTS SURVIVANTS ET NON SURVIVANTS.....	59
TABLEAU 13 : COMPARAISON DES TAUX DES MARQUEURS INFLAMMATOIRES CHEZ LES PATIENTS SURVIVANTS ET NON SURVIVANTS.....	60
TABLEAU 14 : SEUIL ET PERFORMANCE DES TAUX DE HSTN DANS LA PREDICTION DE LA SEVERITE DU COVID-19.....	61
TABLEAU 15 : ANALYSE UNIVARIEE ET MULTIVARIEE DE REGRESSION DE COX DES NIVEAUX DE HSTN, ET DE LA MORTALITE A L'HOPITAL CHEZ LES PATIENTS SEVERES DU COVID-19.....	62

Liste des abréviations :

AC : Anticorps

ACC : Collège Américain de Cardiologie

ACE-2 : Enzyme de Conversion de l'angiotensine-2

AF: Amino-phenazone

ALAT : Alanine Amino-transférerase

ARN: Acide Ribonucléique

ASAT Aspartate Amini-transfértrase

ASLO : Anticoprs anti-streptolysines

ATC : Antécédent

AUC : Aire Sous la Courbe

aVR : Augmented Vector Right

bat-SL-CoVZXC21 : Bat SARS-like coronavirus ZXC21

BT : Bilirubine Totale

CE : Cellules Epithéliales

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CK-MB Creatine kinase -Myocardial Band

CML : Cellules Musculaires Lisses

CNS : Commission Nationale de la Santé (Chine)

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CRP : Protéine C Réactive

cTnI : Cardiac Troponin I

CV : Cardiovasculaire

CXCL-10: Motif Chemokine Ligand 10

ECG: Electrocardiogramme
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
ESC : Société Européenne de Cardiologie
ETT : l'échocardiographie transthoracique
FC : Fréquence Cardiaque
FNS : Numération de la Formule Sanguine
FP : Fibrose pulmonaire
GB : Globules Blancs
GGT : Gamma Glutamyl Transférase
GOD: Glucose-Oxydase
GOT: Glutamo-Oxaloacétique transaminase
GPT : Glutamo-pyruvique transaminase
HCoV-229E: Human Coronavirus 229E
HCoV-HKU1: Human Coronavirus HKU1
HCoV-NL63: Human Coronavirus NL63
HCoV-OC43: Human Coronavirus OC43
hstn : Hypersensitive Troponin
HTA : Hypertension Artérielle
IC : Intervalle de Confiance
IDM : Infarctus de Myocarde
IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicines
IFN (gamma): Interferon gamma
IGA (G/D/E/M) : Immunoglobuline A/G/D/E/M
IL-6 : Interleukine
IRA : Insuffisance Rénale Aigue

LDH: Lactate déshydrogénase

LDL: Low Density Lipoprotein / lipoprotéine de basse densité

LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterol

LT : Lymphocyte T

MCP-3: Monocyte chemotactic protein-3

MDH : malate déshydrogénase

MERS-COV: Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

NADH: nicotinamide adenine dinucleotide + hydrogen

nCov : Nouvel Coronavirus

NLR : Rapport Neutrophile-Lymphocyte

NSTEMI: Non-ST Elevation Myocardial Infarction

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : odds ratio

ORF : Cadre de Lecture Ouvert/ Open reading frame

PAL : Phosphatase Alcaline

PM : Poids Moléculaire

PNN : Polynucléaire Neutrophile

pNPP : p-nitrophénylphosphate

POD: Peroxidase

RR : Risque Relatif

RT-PCR : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

SARS-COV-1: severe acute respiratory syndrome- Coronavirus 1

SCA : Syndrome Coronarien Aigue

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

SL-CoVZC45: Bat SARS-like coronavirus ZC45

STEMI: ST Elevation Myocardial Infarction

TL : Taux de Létalité

TMPRSS : Récepteur Transmembranaire à la Protéase Sérine

TnI/C/T : Troponine I/C/T

TP : Taux de Prothrombine

TV : Thrombose Veineuse

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

USI : Unité de Soins intensifs

VCAM : molécules d'adhésion des cellules vasculaires

VS : Vitesse de Sédimentation

Introduction :

Depuis le 19^e siècle, les épidémies virales pathogènes et leurs complexes interactions avec les humains et les animaux ont entraîné une transmission inter-espèces, constituant une grande menace pour la santé et la sécurité humaine. Avec la mondialisation rapide et les activités humaines, la transmission pathogène à travers les continents s'est intensifiée et a entraîné plusieurs pandémies, en particulier des pandémies virales. Au cours des deux dernières décennies, il y a eu une recrudescence des coronavirus nouvellement identifiés, tels que le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)(originaire des chauves-souris avec des chameaux dromadaires comme hôte intermédiaire) en Arabie saoudite, les virus de la fièvre hémorragique (Lassa, Ebola) en Afrique de l'Ouest et les nouveaux coronavirus dont le coronavirus du syndrome respiratoire aiguë sévère (SRAS-CoV) (originaire des chauves-souris) et la grippe hautement pathogène (influenza aviaire A H7N9, pandémie H1N1) en Chine. Ces pandémies virales ont entraîné un nombre important de décès [1].

La corona virus disease 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aiguë sévère (SRAS-CoV-2) est une pandémie mondiale (déclarée le 11 mars 2020 par l'organisation mondiale de la santé)[2] qui présente un rappel puissant de la capacité des maladies infectieuses à provoquer des dysfonctionnements organiques, parfois mortels, chez les individus qui l'ont contracté, ce qui fragilise les systèmes de santé, même dans les sociétés les plus avancées sur le plan technologique, ce qui continue à imposer d'énormes fardeaux de morbidité et de mortalité tout en perturbant gravement les sociétés et les économies du monde entier [3].

La propagation de la pandémie a montré une hétérogénéité importante entre les pays et les régions. Les différences spatiales entre les taux d'incidence et de la mortalité ont été associées à des facteurs aussi divers que l'âge, le sexe, le poids, les comorbidités et l'ethnie...etc. Ce qui pose un grand défi de santé mondiale sans précédent pour les institutions médicales et les chercheurs[4]

Malgré que le système respiratoire soit la cible directe du virus, il a été démontré qu'il a également un tropisme cardiovasculaire, digestif, hématologique et neurologique et que son mode d'expression peut aller de la simple rhinite au syndrome de détresse respiratoire aiguë. Une grande partie des patients contaminés resteront aussi parfaitement asymptomatique [5].

À la lumière de tout ce qui précède, vient le but de notre étude qui est basé sur l'évaluation de l'importance pronostique du dosage de la troponine cardiaque

hypersensible chez les patients sévèrement atteints de COVID-19 et admis en soin intensif.

Partie théorique

Chapitre I : LA COVID-19

I. Epidémiologie :

1. Epidémiologie mondiale :

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée d'une épidémie de " pneumonie de cause inconnue " détectée dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine - la 7ème plus grande ville de Chine avec 11 millions d'habitants. Le 23 janvier, plus de 800 cas de 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) ont été confirmés dans le monde [6].

Les premières personnes infectées signalées, dont certaines ont présenté des symptômes dès le 8 décembre, se trouvaient parmi les vendeurs du marché aux fruits de mer de Wuhan South China. Vers le 10 janvier 2019, le séquençage génétique a permis de déterminer qu'il s'agissait du nouveau coronavirus de Wuhan ; le 2019-nCoV, un bêta-coronavirus, apparenté au virus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et au virus du syndrome respiratoire aigüe sévère (SARS-Cov1) [6].

On sait que les voyageurs infectés (principalement par voie aérienne) sont responsables de la propagation du virus en dehors de Wuhan.

Le 13 janvier, la Thaïlande a signalé le premier cas international hors de la Chine, tandis que les premiers cas en Chine, mais hors de Wuhan, ont été signalés le 19 janvier [6].

Le 20 janvier, la Commission nationale de la santé (CNS) de Chine a confirmé que le coronavirus est transmis entre humains. Le même jour, des infections humaines par le 2019-nCoV avaient également été confirmées au Japon et en Corée du Sud, et le jour suivant, des cas aux États-Unis et à Taïwan ont été détectés chez des voyageurs provenant de Wuhan [6].

Le 21 janvier, plusieurs provinces chinoises ont également signalé de nouveaux cas et l'infection a été confirmée chez 15 travailleurs de la santé, avec six décès signalés. D'autres cas de voyage ont été confirmés à Hong Kong, Macao, Singapour et au Vietnam [6].

Le 23 janvier 2020, Wuhan a suspendu tous les transports publics et les voyages aériens (à l'intérieur et à l'extérieur de la ville), plaçant les 11 millions de résidents de la ville en quarantaine. Un jour après, les deux villes les plus proches de Wuhan, ont également été placées sous une quarantaine similaire [6].

Aujourd'hui le 16/05/2021, dans le monde, le nombre des cas dépasse 177 millions de cas avec plus 3.8 millions des décès. Les Etats Unis est le pays le

plus touché puis l'Inde dans la 2eme place puis le Brésil, l'Algérie prend la 88eme place [6].

2. Epidémiologie nationale :

En Algérie, Le premier cas était un ressortissant italien qui a été notifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hassi Messaoud dans la wilaya de Ouargla [7].

A partir du 02 mars 2020 un nouveau foyer a été détecté dans la wilaya de Blida suite à une alerte lancée par la France après la confirmation au COVID-19 de deux citoyens Algériens résidant en France ayant séjourné en Algérie [7].

Depuis, l'épidémie s'est étendue à l'ensemble du territoire national avec une nette prédominance dans les wilayas du nord [7].

Les wilayas de Blida, Sétif, Ouargla, Tipaza, Oran et Khenchela restent les wilayas qui enregistrent les plus forts taux d'incidence et elles totalisent près d'un tiers (31%) du nombre total des cas confirmés de Covid-19 [7].

Aujourd'hui le 15/06/2021, le nombre total des cas dépasse 132000 cas avec plus de 3500 décès [6].

II. Le corona virus

1. Historique de coronavirus

Contrairement à des virus tels que la grippe, la variole et la polio, le pouvoir infectieux des coronavirus n'a été décrit que récemment. Dans les années 1960, lorsque ces virus avaient été découverts, il n'y avait presque aucune information épidémiologique, génomique ou pathogénique sur ces virus - seulement qu'ils contenaient de l'ARN entouré d'une membrane composée de protéines en forme de pointe. L'apparence en forme de couronne de ces protéines de surface « spike » a donné le nom à la famille du virus « corona » étant le latin pour couronne. Les virus avec cette forme et cette structure spécifique appartiennent à la famille des Coronaviridae [4].

Les premiers coronavirus identifiés chez l'homme étaient le CoV-229E humain (HCoV-229E) et le HCoV-OC43. On a découvert que ces virus causaient des maladies courantes des voies respiratoires supérieures. Comme le rhume, les infections causées par ces virus sont de faible gravité, après l'émergence des deux premières souches de coronavirus, deux autres souches ont été identifiées : HCoV-HKU1 et HCoV-NL63 [4].

Depuis, trois autres souches de coronavirus ont été identifiées dans la population humaine : SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2. Ces trois souches de coronavirus diffèrent des quatre souches communes car elles peuvent provoquer des maladies graves pouvant entraîner la mort [4].

Bien que les coronavirus ne soient connus dans la population humaine que depuis six décennies, ils sont passés au premier plan de la recherche et de l'actualité en raison de l'épidémie de SRAS-CoV, qui a démontré au début des années 2000 que cette famille de virus avait le potentiel de provoquer une pandémie [4].

Les quatre coronavirus humains communs et non sévères sont distribués dans le monde entier [4].

En ce qui concerne les trois souches graves de coronavirus, les infections dues à la souche SRAS-CoV ont été localisées en Chine, avec de petites épidémies dans d'autres pays, les infections par le MERS-CoV, qui se poursuivent depuis 2012, sont localisées au Moyen-Orient, le SRAS-CoV-2, qui est à l'origine de la COVID-19, est un agent pathogène mondial. Lorsqu'ils ont été découverts pour la première fois, les coronavirus humains ne causaient que des maladies bénignes ; toutefois, la recherche et les nouvelles souches ont prouvé le contraire [4].

2. Structure du corona virus

Les coronavirus (CoV) appartiennent à la famille des Coronaviridae, l'ordre des Nidovirales. La famille des Coronaviridae, comprend deux sous-familles : les Orthocoronavirinae et les Letovirinae (Comité international de taxonomie des virus) [8].

Les CoV sont classés génotypiquement en quatre genres : coronavirus alpha (a), coronavirus bêta (b), coronavirus gamma (g) et coronavirus Delta (d), selon leurs données phylogénétiques et génomiques. De plus, le β -coronavirus est subdivisé en quatre lignées virales de A à D [8].

Le coronavirus est un virus enveloppé et non segmenté, qui possède un grand génome de virus à ARN simple brin de sens positif (27 à 32 kb), coiffé et polyadénylé. Le coronavirus a également des pointes en forme de couronne qui dépassent de sa surface (80-160 nM de taille), d'où son nom dérive [8].

La glycoprotéine Spike (S) se fixe aux récepteurs cellulaires de la cellule hôte et médie l'entrée virale entraînant la transmission et la pathogenèse interspécifique [8].

Un virion, se compose de deux composants de base : l'ARN génomique et une capsidie protéique emballés formant une nucléocapsidie. La nucléocapsidie est entourée d'une bicouche phospholipidique, composée du coupe-glycoprotéine à pointe (S) et de l'hémagglutinine-estérase (HE). Tous les virus ont des protéines structurales : Nucléocapsidie (N), Spike (S), Enveloppe (E) et Membrane (M). En plus de cela, ils ont également plusieurs protéines non structurelles et accessoires. La protéine membranaire (M) et la protéine d'enveloppe (E) sont placées parmi les protéines S de la capsidie du virus [8].

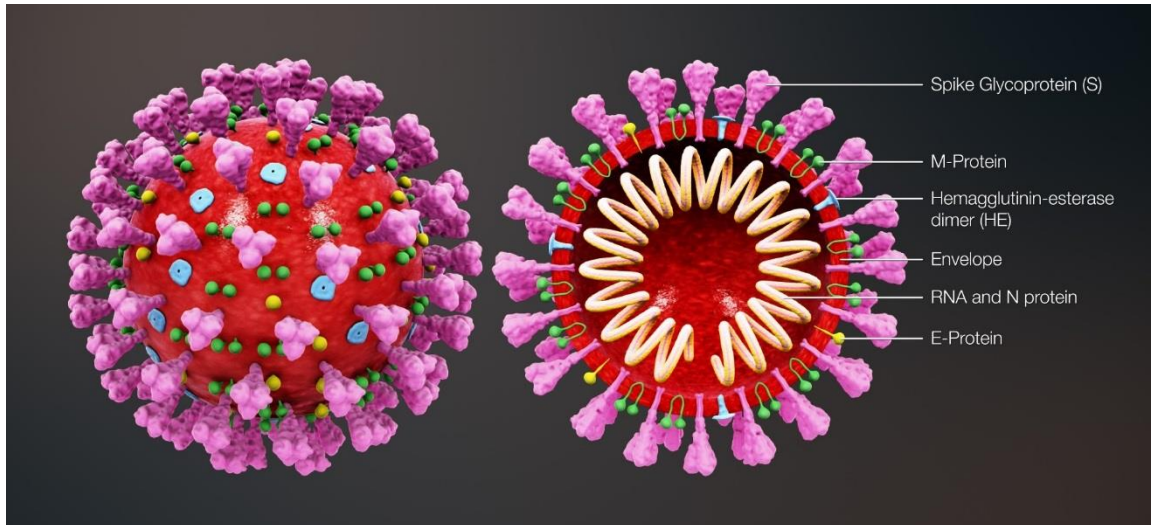


Figure 1: Schéma d'un coronavirus

3. Structure du SARS-Cov2 :

Le génome de l'ARN du SARS-CoV-2 a une longueur de 29891 nucléotides, qui codent pour 9860 acides aminés, et contient les composants suivants : deux régions non traduites, un seul long cadre de lecture ouvert (ORF1ab) (7096-aa), une poly-protéine non structurale (7096-aa), quatre protéines structurales - Spike (S) (1273-aa), enveloppe (E) (75-aa), membrane (M) (222-aa), nucléocapside (N) (419-aa) et cinq protéines accessoires (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 et ORF10) [8].

Actuellement, la séquence complète du génome du SARS-CoV-2 est disponible dans GenBank (numéro d'accèsion MN908947) (Phan, 2020). L'alignement des séquences par paires a illustré que le coronavirus de chauve-souris semblable au SRAS de chauve-souris-SL-CoVZC45 et bat-SL-CoVZXC21 (Genbank No: MG772933), partageant 88% d'homologie de séquence, était la souche la plus proche de SARS-CoV-2 [8].

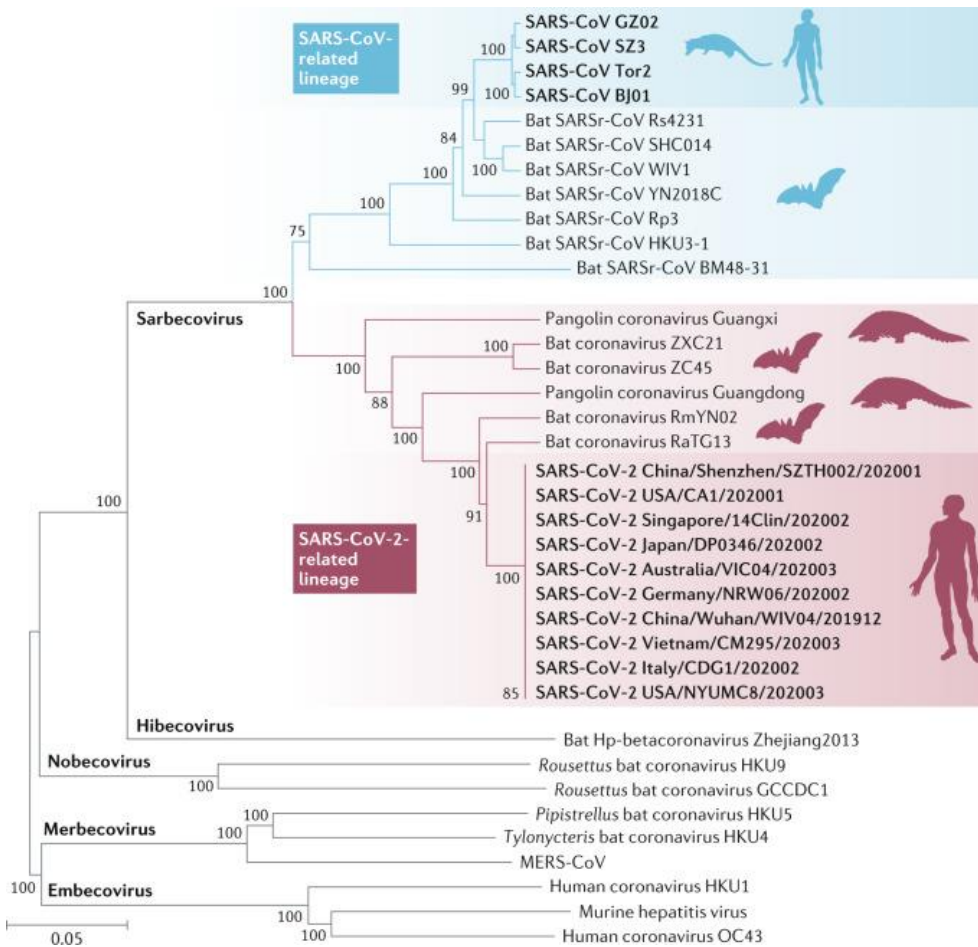


Figure 2: Arbre phylogénétique des séquences complètes du génome du SARS-CoV-2, du SARSr-CoV et d'autres bêtacoronavirus.

4. Physiopathologie du SARS-CoV-2

La protéine S du SARS-CoV-2 s'est avérée cruciale dans la détermination de l'interaction hôte-pathogène par la médiation de la liaison aux récepteurs et la fusion membranaire pour la libération de l'ARN viral dans le cytoplasme pour la réplication [9].

Lors des interactions avec l'homme, la protéine S se lie principalement au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Ce récepteur est exprimé à la surface cellulaire de différents organes tels que le cœur, l'endothélium, le foie, le rein, les testicules, l'intestin, le poumon et d'autres tissus, parmi lesquels les cellules épithéliales alvéolaires de type II comprennent 83 % des cellules présentant l'ACE2 [9].

Le récepteur ACE2 se lie avec une plus grande affinité à la protéine S de SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV en raison d'une association avec certains autres récepteurs, dont le TMPRSS2. Le TMPRSS2 est une sérine-protéase cellulaire transmembranaire de type II, qui est exprimée à la surface des cellules épithéliales et qui est essentielle à l'activation de la protéine S, conduisant à la fusion de la membrane virale avec la membrane de la cellule hôte [9].

Lorsque le SARS-CoV-2 pénètre dans le corps humain, il libère son ARN à l'intérieur des cellules épithéliales (CE), d'où il se réplique et le libère pour une nouvelle infection des cellules voisines et se propage du passage nasal à la zone alvéolaire du poumon [9].

Les échanges gazeux sont assurés par les alvéoles, mais l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne un défaut d'intégrité vasculaire (perméabilité et fuite accrues), qui provoque un œdème pulmonaire, l'activation de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une ischémie pulmonaire, une insuffisance respiratoire hypoxique et des lésions pulmonaires progressives [9].

En outre, il pénètre dans le sang à partir des voies respiratoires par l'intermédiaire des CE infectées et se déplace dans les différentes parties du corps, notamment le cerveau, le tractus gastro-intestinal, le cœur, les reins et le foie, ce qui peut entraîner une hémorragie cérébrale, des troubles nerveux, un accident vasculaire cérébral ischémique, un coma, une paralysie et, finalement, la mort [9].

De plus, la vulnérabilité et la gravité de l'infection par le SARS-Cov-2 chez les individus sont fortement influencées par les comorbidités, notamment l'hypertension, le diabète et les maladies pulmonaires, et sont également liées à l'âge et à une réponse immunitaire innée dérégulée, cela peut être dû à l'expression accrue du récepteur ACE2 à la surface de plusieurs organes, notamment les poumons, le cœur, les reins, les intestins ainsi que les CE de l'hôte [9].

Le SARS-CoV-2 infecte les CE et déclenche une inflammation localisée, une activation endothéliale, des lésions tissulaires et une libération désordonnée de cytokines [9].

La majorité des patients de la COVID-19 meurent à cause du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), où les CE pulmonaires contribuent au début et à la diffusion du SDRA en modifiant l'intégrité de la barrière vasculaire, en soutenant un état procoagulant, en induisant une inflammation vasculaire et en conciliant l'infiltration de cellules inflammatoires [9].

5. Manifestation clinique :

5.1. Chez les sujets sains :

Les symptômes cliniques les plus courants de la maladie COVID-19 sont la toux sèche, la fièvre et l'essoufflement chez la majorité des patients. Certains patients présentent également d'autres signes tels que maux de gorge, maux de tête, myalgie, fatigue et diarrhée [8].

Dans la phase initiale de la maladie, les patients peuvent être apyrétiques, ne présentant que des frissons et des symptômes respiratoires, bien que la plupart des cas semblent être bénins, tous les patients présentent de nouveaux signes pulmonaires tels qu'une opacité pulmonaire en verre dépoli à la radiographie pulmonaire [8].

Les symptômes chez les patients atteints de pneumonie légère sont la fièvre, la toux, les maux de gorge, la fatigue, les maux de tête ou la myalgie. Ils ne présentent manifestement aucun des symptômes ou complications graves [8].

Chez l'enfant, l'infection présente généralement des symptômes cliniques beaucoup plus légers voire asymptomatiques, par rapport à l'adulte [8].

Les résultats ont montré que la maladie est bénigne chez la majorité des patients (81%) et que seuls quelques-uns d'entre eux développent une pneumonie grave, un œdème pulmonaire, un SDRA ou des lésions organiques différentes avec un taux de mortalité de 2,3% [8].

Il faut noter que le SARS Cov2 infecte plus d'hommes (âge moyen de 55,5 ans) que de femmes. La moindre sensibilité des femmes aux infections virales est probablement associée au rôle protecteur du chromosome X et des hormones sexuelles, qui se traduisent par une réponse immunitaire plus forte au virus [8].

5.2. Chez les patients avec des antécédents médicaux

Certains patients présentaient une infection des voies respiratoires supérieures, une opacité pulmonaire inégale bilatérale, une diminution du nombre de globules blancs ou de lymphocytes et une augmentation des ALAT(Alanine transaminase), ASAT(Aspartate transaminase), LDH(Lactate dehydrogenase), CK-MB(Creatine kinase myocardial band), CRP(C-reactive protein) et VS(vitesse de sédimentation), a ces stades d'infection, les patients atteints de pneumonie sévère souffrent du SDRA et d'hypoxémie réfractaire [8].

Le SARS-Cov-2 peut provoquer une infection pulmonaire grave, une insuffisance respiratoire, ainsi que des lésions et un dysfonctionnement des organes [8], [10].

En cas de dysfonctionnements du système extra-pulmonaire, tels que des dérangements du système hématologique et digestif, le risque de septicémie et de choc septique sera sérieux, entraînant une augmentation considérable du taux de la mortalité [8].

Le taux de létalité des cas (TL) a augmenté chez 50% des patients âgés de plus de 80 ans ayant des antécédents de maladies chroniques, telles que l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiaques, les maladies respiratoires, les maladies cérébrovasculaires, les troubles du système endocrinien, les troubles du système digestif et les cancers [8], [10].

Dans la plupart des cas, la cause du décès est une insuffisance respiratoire, un choc septique ou une défaillance de plusieurs organes [8], [10].

Sur les radiographies ou la tomодensitométrie thoracique des patients examinés, une atteinte unilatérale ou bilatérale compatible avec une pneumonie virale a été trouvée, et des régions de consolidation lobulaires et sous-segmentaires multiples bilatérales ont été constatées dans les cas hospitalisés en unité de soin intensif [8], [11].

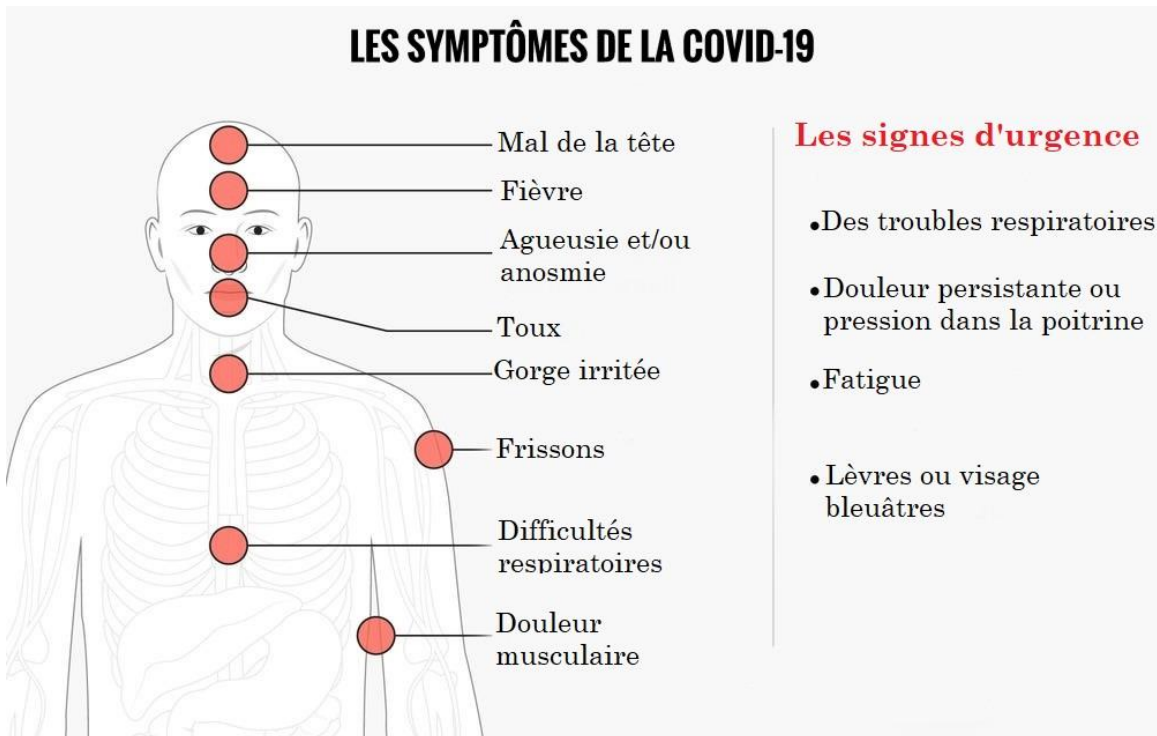


Figure 3: Les symptômes de la COVID-19.

6. Marqueurs de la sévérité de l'infection au SARS COV-2 :

6.1. Défaits de coagulation

Des anomalies de la coagulation et des accidents vasculaires cérébraux chez des patients atteints de COVID-19 ont été décrits, ainsi, les marqueurs de la thrombose peuvent avoir une grande importance pronostique [12].

Des niveaux élevés de D-dimères supérieure à 0,5 mg / L (VN : inférieur à 0.5mg/L) suggèrent une génération étendue de thrombine et une fibrinolyse, et sont associés à un mauvais pronostic de la COVID-19 [12].

Certains chercheurs ont proposé l'utilisation de concentrations sanguines de D-dimères pour le triage des patients [12].

D'autres marqueurs ont été également impliqués, dont :

- La thrombopénie qui est considérée comme l'indicateur le plus sensible des coagulopathies dont la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) induite par le sepsis, de plus, il a été démontré que la

- numération plaquettaire restaurée pendant l'hospitalisation prédisait la survie [12].
- Le temps de prothrombine allongé qui peut être associé à un risque accru de mortalité par la COVID-19, selon certaines études observationnelles [12].

Des études suggèrent que les patients atteints de formes sévères de COVID-19 développent une hypercoagulabilité plutôt qu'une coagulopathie de consommation, entraînant une polymérisation excessive de la fibrine et un risque élevé de thrombose, de même, des taux élevés de facteur VIII, et une faible activité de la protéine C ont été observés [12].

Ces observations peuvent orienter vers des interventions thérapeutiques ciblées afin d'améliorer le pronostic [12].

6.2. Marqueurs immunologiques :

Les patients atteints de COVID-19 ont une augmentation aiguë des taux sériques des médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-6 et la protéine C-réactive (CRP) [13].

Les taux d'autres médiateurs inflammatoires, y compris la protéine 10 induite par l'interféron (IFN) γ (IP-10 ou CXCL-10) et la protéine chimiotactique monocyte-3 (MCP-3) sont également augmentés chez les patients atteints de COVID-19 [13].

Les anticorps IgG, IgM et IgA anti SARS CoV-2 sont importants à la fois pour la protection immunitaire et pour l'évaluation de l'infection et/ou l'exposition [13].

L'élévation des taux sériques des anticorps lors de l'infection au SARS CoV-2 est observée aussi bien dans les formes bénignes que les formes sévères de la COVID-19 [13].

Cependant, le seuil du titre des anticorps anti-SRAS-CoV-2 en corrélation avec la protection clinique contre la COVID-19 n'a pas encore été déterminé [13].

Le taux des globules blancs et leurs types chez les patients atteints de COVID-19 ont également démontré leur utilité dans la prédiction de la sévérité de la maladie. Les observations cliniques ont révélé une lymphopénie significative et une augmentation du nombre de neutrophiles dans les formes sévères, par conséquent, le rapport neutrophile-lymphocyte (NLR) élevé est considéré comme un prédicteur utile de la mortalité due à la COVID-19, tandis qu'un

nombre élevé de lymphocytes prédisent de meilleurs résultats cliniques [12], [13].

Alors que l'augmentation des neutrophiles peut refléter une réponse inflammatoire aiguë liée à la tempête de cytokines, la lymphopénie indique des impacts majeurs sur l'immunité à médiation cellulaire au stade précoce de la COVID-19. La lymphopénie consiste en une déplétion des cellules T CD4 + et CD8 + [13].

Certaines études ont rapporté une réduction statistiquement significative des lymphocytes totaux, des lymphocytes T CD4 + et CD8 +, des lymphocytes B et des cellules NK chez les patients atteints de COVID-19 sévère par rapport aux cas modérés ou légers. De plus, une augmentation du nombre de basophiles et des neutrophiles semble prédire à la progression vers les formes les plus sévères comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë qui nécessite une intervention spécialisée (la ventilation) [12].

D'un autre côté, certaines études ont observé que les patients atteints de COVID-19 dont le nombre d'éosinophiles dans le sang périphérique est inférieur à la normale sont plus susceptibles de présenter des lésions tomodynamométriques thoraciques plus sévères et des complications respiratoires nécessitant une durée plus longue d'hospitalisation [12], [14].

6.3. Marqueurs biochimiques :

6.3.1. Marqueurs hépatiques :

Des taux élevés de marqueurs hépatiques ont été observés chez plusieurs patients atteints de COVID-19 dès l'étape de l'admission. Ces taux élevés concernent l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), la bilirubine totale (BT), la gamma-glutamyl transférase (GGT) et la phosphatase alcaline (PAL) [15], [16].

Les lésions hépatiques décrites sont majoritairement hépatocellulaires plutôt que cholestatiques, caractérisés par une élévation plus prononcée de l'ALAT et de l'ASAT plutôt que celle de la PAL et de la GGT caractéristique des atteintes cholestatiques [12].

Dans certaines études, des atteintes mixtes, à la fois hépatocellulaires et cholestatiques ont également été rapportées [12].

Il y a certains médicaments utilisés dans le traitement contre la COVID-19 tels que lopinavir / ritonavir, hydroxychloroquine, remdesivir et tocilizumab sont associés à des élévations maximales des aminotransférases (ALAT/ASAT) [15].

6.3.2. Marqueurs extra-hépatiques :

- **La procalcitonine :** Il s'agit d'une pro-hormone, précurseur de la calcitonine, une hormone qui joue un rôle majeur dans l'homéostasie calcique. Des taux élevés de la procalcitonine peuvent être observés dans les infections bactériennes, en particulier dans les septicémies et les chocs septiques [17].

La majorité des patients atteints de COVID-19 ont des taux de procalcitonine dans la fourchette normale, par contre les patients atteints d'une infection sévère à la COVID-19 présentent fréquemment une élévation marquée de la calcitonine [17].

- **La lactate déshydrogénase (LDH extrahépatique) :** est une enzyme ubiquitaire, exprimée dans presque toutes les cellules humaines, y compris les cellules du cœur, du foie, des muscles, des reins, des poumons et de la moelle osseuse. Une LDH sérique élevée reflète une atteinte cellulaire par le SARS CoV-2 et la libération de l'équipement enzymatique [12], [17].
- **La créatinine sérique :** est un indice utile de la fonction rénale, des taux élevés peuvent indiquer une diminution du débit de filtration glomérulaire [17].

Une augmentation de la créatinine est très fréquemment rapportée chez les sujets sévèrement atteints de COVID-19, que chez ceux présentant des atteintes plus légères [17].

- **L'albumine :** est la protéine hydrosoluble la plus représentative des protéines sériques, une diminution de l'albumine sérique est associée à plusieurs conditions pathologiques telles que la malnutrition, les brûlures, la septicémie et les maladies rénales, chez les patients atteints de COVID-19, une faible concentration en albumine sérique est généralement associée à un mauvais pronostic [17].
- **La troponine cardiaque :** (Ce paramètre sera détaillé plus dans le chapitre suivant) L'augmentation des taux sériques des troponines cardiaques spécifiques (troponine I et troponine C) est un paramètre essentiel du diagnostic de l'infarctus du myocarde et du syndrome coronarien aigu [17].

On sait que la maladie cardiovasculaire sous-jacente est un indicateur significatif de maladie grave chez les patients atteints de COVID-19. Sur la base d'une méta-analyse de la littérature existante, il a été conclu que les patients souffrant d'hypertension et d'autres comorbidités cardiovasculaires devraient subir un test du taux de troponine

cardiaque de manière longitudinale tout au long de l'hospitalisation pour évaluer les lésions myocardiques émergentes [17].

Chapitre II : Complications de COVID-19)

Les complications :

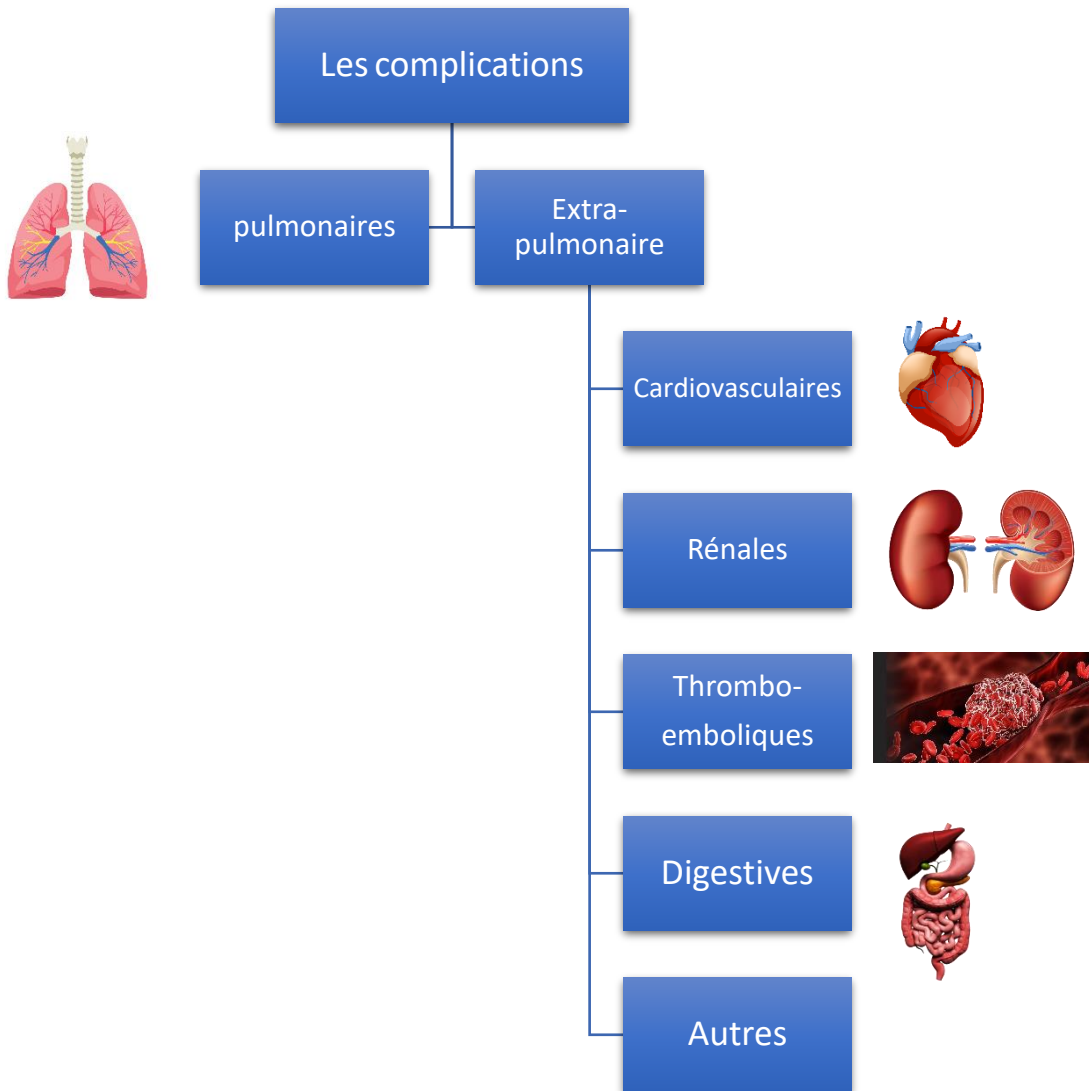


Figure 4: Les différentes complications de la COVID-19

1. Les complications pulmonaires

Les manifestations cliniques du dysfonctionnement respiratoire lié à la COVID-19 sont souvent observées chez les personnes infectées, plus particulièrement dans les stades avancés de la maladie avec une incidence extrêmement élevée du SDRA [18].

1.1. Le syndrome de détresse respiratoire :

1.1.1. Définition :

Chez la majorité des patients, les symptômes du SDRA sont précédés par des symptômes généraux tel que la fièvre, la fatigue, la toux, la diarrhée, et à moindre degré une agueusie et une anosmie. Parmi les signes du SDR, on peut trouver : une dyspnée, une hypoxémie, et des infiltrats pulmonaires [19].

L'hypoxémie provoquant SDRA peut être la conséquence de l'effet cytopathique du virus qui induit la diminution des niveaux du surfactant, entraînant une atélectasie ; d'autres anomalies peuvent aussi provoquer une hypoxémie pulmonaire comme les hémorragies alvéolaires et la formation des membranes hyalines [20].

Les lésions des cellules épithéliales et endothéliales du poumon déclenchent une destruction apoptotique de ces cellules, ce qui entraîne des modifications au niveau du tissu alvéolaire, en augmentant la perméabilité vasculaire et provoquant une fuite du liquide alvéolaire conduisant à un œdème. Cet œdème est parfois compliqué par un remodelage déréglé des cellules épithéliales contribuant à la fibrose pulmonaire [21].

1.2. La fibrose pulmonaire :

Chez certains patients qui ont développé un SDRA, il y avait un passage au stade de prolifération cellulaire incontrôlée avec l'accumulation de fibroblastes et le dépôt excessif du collagène dans la matrice extracellulaire, ce qui entraîne une fibrose pulmonaire progressive. La FP peut se former suite à la libération déréglée de métalloprotéinases matricielles pendant la phase inflammatoire de SDRA. Des rapports cliniques ont démontré que les patients qui développaient une fibrose pulmonaire durant leur hospitalisation, avait une capacité pulmonaire totale réduite, et une altération de la diffusion du gaz a été observée [19].

2. Les complications extra-pulmonaires de la COVID-19 :

Le corona virus peut affecter différents organes conduisant à des dysfonctionnements de plusieurs systèmes ; mis à part les complications respiratoires qui sont les plus fréquentes, la COVID-19 est associée à des complications extra-pulmonaires, notamment au niveau du système cardiovasculaire, du système digestif, neurologique, ainsi que des atteintes hépatorénales et métaboliques. Cette atteinte multi-organique est due à l'abondance des récepteurs ACE-2 dans ces organes, en effet, une étude immunohistochimique a démontré que ces récepteurs sont exprimés par plus de 150 types de cellules humaines [22].

2.1. Les complications thrombotiques :

Les complications infectieuses chez les patients COVID-19 tendent à activer des réponses systémiques inflammatoires et de la coagulation qui sont primordiales pour maintenir un état physiologique. Parfois ces réactions inflammatoires entraînent la production des cytokines d'une façon excessive, ces cytokines ayant des effets pléiotropes comme l'activation de la coagulation qui peut évoluer vers l'état pathologique ; la coagulopathie, ou il y aura la formation des immuno-thromboses qui peuvent provoquer le dysfonctionnement de plusieurs organes, comme la détresse respiratoire résultant d'une embolie pulmonaire [54].

Un état pro-thrombotique dû à l'immobilité, une inflammation systémique sévère, une hypercoagulabilité à médiation virale, une co-infection bactérienne et des cathéters à demeure peuvent expliquer la fréquence des événements thromboemboliques observés chez les patients COVID-19 [55].

La présence d'un dysfonctionnement endothélial semble être la cause de plusieurs complications extra pulmonaires de la COVID-19, notamment les événements thrombo-emboliques ; ce dysfonctionnement est associé à une vasoconstriction, une inflammation, ou une coagulation. Au niveau de l'endothélium vasculaire, les récepteurs ACE2 sont fortement exprimés par les cellules endothéliales des petites et grandes artères et veines. Les lésions endothéliales peuvent être la conséquence d'une infection directe par le SARS-CoV-2 suite à l'induction d'un stress oxydatif ou suite à une réponse inflammatoire systémique [56].

Dans des études sur les souris, il a été démontré que le SARS-COV-2 est impliqué dans l'activation des plaquettes et leur agrégation, ce qui peut

provoquer la formation des thrombus microvasculaires ainsi que des agrégats leuco-plaquettaires [53].

De nombreux signes cliniques de la perturbation hématologique sont liés à la désactivation du processus de la fibrinolyse, qui peut entraîner une thromboembolie veineuse, des microangiopathies thrombotiques médiées par le complément, et une CIVD [57].

Il est à noter que chez 20 à 50 % des malades admis à l'hôpital pour COVID-19, des taux élevés de D-dimères, des thrombocytopénies, des TP allongés, ces paramètres peuvent conduire à poser le diagnostic d'une CIVD [58].

Maintenant, il est admis que la coagulopathie associée à la COVID-19 résulte de la combinaison d'une CIVD modérée et de la microangiopathie thrombotique pulmonaire ; et sa présence (la coagulopathie) comme partie de la réponse inflammatoire systémique est une caractéristique commune chez les patients au stade sévère de la pneumonie COVID-19 [58].

Des tests sérologiques chez certains patients ont montré l'implication des anticorps (ASLO) dans la survenue des complications thromboemboliques ; de plus, les ASLO existant peuvent interagir avec l'état inflammatoire, ou l'activation de système du complément, ce qui aggrave la coagulopathie [59].

2.1.1. La thrombose veineuse (TV) :

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire sont les principales présentations cliniques de la thrombo-embolie veineuse [60].

La thrombo-embolie veineuse est fréquente dans la COVID-19 ; dans une étude, des TV profondes ont été détectées par échographie Doppler chez 15% des patients avec une pneumonie et un taux élevé des D-dimères [61].

Le dysfonctionnement endothélial conduit à la perte de la fonction fibrinolytique des cellules endothéliales et provoque la libération du facteur Von-Willbrand, prédisposant à la formation des thrombus [61].

2.1.2. La thrombose artérielle

Une étude récente a montré qu'un thrombus aortique peut être associé à une embolie pulmonaire sans athérosclérose au niveau de l'aorte, soulignant une urgence rare mais fatale dans la thrombose artérielle au cours de la COVID-19 [59].

L'atteinte thrombotique artérielle, notamment la thrombose coronarienne peut être causée par des macrophages activées ou des lésions endothéliales entraînant la formation d'un thrombus coronarien [59].

2.2. Les complications digestives :

LA COVID-19, une infection émergente qui affecte principalement le système respiratoire, mais pas seulement, en fait, le virus peut provoquer des manifestations cliniques extrêmement variées dans différents appareils comme le tractus gastro-intestinal où on a observé des diarrhées, des nausées, ou des douleurs abdominales durant les premières phases de la maladie. Des infections virales similaires à la COVID-19 (notamment le SARS-CoV) ont été associées à des symptômes de l'atteinte digestive, se présentaient essentiellement par des diarrhées qui touchaient environ 40% de la population infectée [22].

Le virus SARS-COV-2 perturbe la flore intestinale indirectement par induction d'une réaction inflammatoire conduisant à des complications gastro-intestinales, particulièrement la diarrhée [62].

2.2.1. La diarrhée

La diarrhée correspond à l'émission de plus de trois selles de consistance molle à liquide par jour, elle est observée chez 10 à 50 % des patients COVID-19. Le SARS-CoV-2 active les récepteurs ACE-2 au niveau intestinal, provoquant des entérites suivies des diarrhées qui ne sont pas sévères dans la plupart des cas mais une relation entre la diarrhée et l'aggravation des symptômes liés à la COVID-19 a été signalée. Sa durée moyenne est de 5.4 par jours avec une fréquence de défécation de 4 fois par jour [63].

2.2.2. L'ischémie gastro-intestinale et digestives

Des complications gastro-intestinales sévères sont fréquemment rapportées chez des patients COVID-19 sévèrement atteints. Des complications telles qu'une nécrose hépatique étendue, une cholécystite, des ischémies intestinales, ont été observés chez ces patients. Des événements thrombo-emboliques dans le système gastro-intestinal ont été également rapportés chez les patients

COVID-19 conduisant à des infarctus ischémiques principalement dans l'intestin grêle et le colon [64].

2.2.3. Atteinte Hépatique

En se basant sur les données d'anciennes infections par les virus de la famille Coronaviridae (SARS et MERS), il s'avère possible que le foie peut être infecté directement par le SARS-Cov-2 induisant des lésions hépatocytaires ou indirectement par l'orage cytokinique. Dans une étude sur le SARS-CoV, 66% des patients présentaient une concentration élevée des enzymes hépatiques. Les récepteurs ACE2 ne sont pas aussi fortement exprimés au niveau des hépatocytes qu'au niveau des cellules des canaux biliaires, le SARS-CoV2 provoque donc un dysfonctionnement des voies biliaires qui jouent un rôle important dans la régénération des cellules hépatiques [65].

2.2.4. Atteinte du Pancréas

Au cours de l'infection par le SARS-COV durant l'année 2003, le virus était détecté non seulement dans les tissus pulmonaire, cardiaque, rénal, et hépatique, mais aussi dans le tissu pancréatique, ce qui indique que le pancréas est parmi les cibles des virus de corona. Les récepteurs ACE2, qui sont le point d'entrée du virus SARS-CoV2, sont largement exprimés dans les cellules du pancréas. Chez certains malades COVID-19, des lésions pancréatiques ont été observés, et des taux anormaux de glycémie ont été rapportés [66].

Ces lésions peuvent être la conséquence de l'effet cytolytique direct du virus, ou secondaires à la réponse immunitaire induite par le virus [66].

2.3. Les complications rénales :

Le Sars-CoV-2 a un impact profond sur le système rénal, plusieurs études ont montré que le virus peut provoquer des lésions tubulaires aiguës et même une insuffisance rénale par l'atteinte directe des tubules rénaux et l'infiltration virale de l'épithélium tubulaire [67].

Plusieurs études ont pu démontrer la présence de la protéine nucléocapsidique du SARS-CoV2 dans les tubules rénaux et des particules de type viral dans les podocytes et les cellules épithéliales des reins ; il est donc probable que le virus puisse pénétrer dans les reins en envahissant d'abord les podocytes, ce qui lui

permet d'accéder à la lumière tubulaire, et de là, aux cellules du tubule proximal où il peut se lier au récepteurs ACE2 [68].

Les récepteurs ACE2 sont fortement exprimés par les cellules du système rénal notamment, les cellules mésangiales, les podocytes, les cellules de l'épithélium pariétal de la capsule de Bowman, et les cellules des tubes collecteurs [69].

La physiopathologie du dysfonctionnement rénal causé par le SARS-COV2 est multifactorielle ; le choc (orage) cytokinique, des troubles hémodynamiques, et la microangiopathie thrombotique sont des mécanismes possibles de cette atteinte. Il a été démontré que la présence d'un dysfonctionnement rénal est un mauvais pronostic pour les patients positifs à la COVID-19, et qu'une partie non négligeable de ces patients développaient des troubles rénaux tel que la protéinurie, l'hématurie ou l'insuffisance rénale aigue durant leur hospitalisation, il est également à noter que les patients qui avaient des problèmes rénaux (traduits par l'hypercréatininémie) à l'admission sont plus susceptible d'être admis en soin intensif et qu'ils sont plus exposés à des complications plus grave allant jusqu'au décès [70].

L'atteinte rénale dans le cadre de la COVID-19 se traduit par différentes complications, tel que l'acidose, l'alcalose, des troubles électrolytiques (notamment l'hyperkaliémie), perturbation du système rénine-angiotensine-aldostérone, et des lésions rénales aiguës [69].

Plusieurs rapports ont démontré que l'insuffisance rénale (soit aigue ou chronique) est associée à des taux élevés de la troponine T et I dans le sang, cela peut être lié à différentes causes comme la myopathie urémique qui s'observe chez les dialysés, la clearance rénale réduite, ou à d'autres maladies concomitantes tel que l'hypertrophie ventriculaire [71].

2.4. Autres complications :

2.4.1. Les complications neurologiques :

Des rapports de l'atteinte neuronale par le SARS-COV2 ont été réalisés dans différents centres de recherches, le virus pénètre dans le système nerveux soit par propagation dans la voie hématogène, à travers la lame criblée, ou par les synapses du bulbe olfactif. Des cas d'encéphalopathie virale, d'hémorragie cérébrale, et de thrombose du sinus veineux cérébral ont été rapportés. L'hémorragie cérébrale semble être la conséquence de la liaison du virus aux récepteurs ACE2 au niveau de l'endothélium induisant la rupture de la barrière hématoencéphalique. Les anomalies ischémiques et les thromboses

sont probablement secondaires à un état hypercoagulable et pro-inflammatoire, hypothèse soutenue par l'élévation de la CRP et d-dimères chez ces patients [67].

2.4.2. Les complications dermatologiques

Tandis que les complications respiratoires sont les plus prononcées en cas de la pneumonie de la COVID-19, de nombreuses complications peuvent avoir lieu. Les manifestations dermatologiques au cours de l'infection par le SARS-COV-2 ont été décrites chez plusieurs patients ; de nombreux malades présentaient des éruptions cutanées, des éruptions maculopapulaires, des urticaires, des pétéchies, purpura, des engelures, et des ischémies distales [72].

2.4.3. Les complications psychiatriques :

Pour la population générale, l'impact psychologique de la COVID-19 est aussi critique à traiter que les effets physiques ; l'isolement social, l'incertitude, les déclarations ambivalentes de la santé publique, les rapports douteux des médias ont provoqué l'anxiété et la dépression parmi les différents peuples, et en particulier les personnes sensibles y compris ceux souffrant des troubles psychiatriques préexistants, les personnes à faible résilience, et les personnes vivant dans les régions à forte prévalence de COVID-19 ; les tentatives de suicides ont augmenté durant et après la crise de la COVID-19 [73].

2.4.4. Les complications endocrinologiques

Etant donné que les patients présentant des troubles endocrinologiques préexistants peuvent être disposés à des complications plus sévères de la COVID-19, des observations d'une gamme de manifestations endocrinologiques chez les patients sans pathologies préexistantes ont également été faites. Les patients atteints de diabète ou d'obésité risquent de développer une pneumonie plus grave. Des taux élevés de cytokines peuvent entraîner l'altération des cellules B pancréatiques et par conséquent une diminution de la production d'insuline et la survenue d'une cétose [53].

Chapitre III : Les complications cardiovasculaires

Les complications cardiovasculaires :

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires présentent un risque accru en ce qui concerne la gravité de l'infection par le SARS-COV-2, probablement en raison de l'abondance des récepteurs ACE2 dans le système cardiovasculaire ; raisonnablement, les patients souffrant des maladies coronariennes ou d'une insuffisance cardiaque sont susceptibles d'être atteints de lésions cardiaques graves une fois infectés par le SARS-Cov-2, ils sont exposés à des risques d'insuffisance cardiaque ou de dysfonctionnement cardiovasculaire mettant en jeu leur pronostic vital [5].

Plusieurs mécanismes de l'atteinte myocardique ont été démontrés, entre autres, l'inflammation exacerbée et l'orage de cytokines provoquant une myocardite, l'insuffisance respiratoire et l'hypoxémie, l'hypercoagulabilité et la formation de thromboses, lésions endothéliales et endothélite [21].

1. Le syndrome coronarien aigu (SCA) :

➤ Définition :

Le syndrome coronarien aigu est l'obstruction d'une (ou de plusieurs) artères coronaires qui irriguent le myocarde, ce qui diminue le flux sanguin, et par conséquent l'apport en oxygène. Le SCA est compatible avec une ischémie myocardique sévère qui peut évoluer vers une nécrose cellulaire. Toutes les formes du SCA partagent la même physiopathologie : rupture/érosion d'une plaque d'athérome et la formation d'un caillot blanc occlusif. La manifestation clinique la plus fréquente est une douleur thoracique sous forme de serrement, brûlement, ou pesanteur ; cette douleur peut s'étendre au cou, à la mâchoire, et aux épaules [23].

Le concept du SCA a évolué progressivement et faisait l'objet de plusieurs mises-à-jours, et actuellement la définition la plus retenue par les sociétés savantes en cardiologie est l'association des trois critères : des modifications de l'ECG, des symptômes de douleurs thoraciques, et l'élévation des biomarqueurs de la nécrose myocardique (la troponine) [24].

➤ Les formes du SCA :

Les formes typiques du SCA sont

- L'angor instable (l'angine de poitrine)
- L'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI)

- L'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI).[25]

L'angor instable et l'infarctus de type NSTEMI résultent de l'occlusion partielle d'une artère coronaire, tandis que l'occlusion totale provoque un infarctus de type STEMI [26].

La diminution de l'approvisionnement sanguin dans les vaisseaux coronaires est liée à la résistance vasculaire de ces artères causée le plus souvent par des plaques d'athérome [27].

➤ **Les facteurs de risque :**

Plusieurs facteurs peuvent jouer un rôle dans la survenue ou l'aggravation d'un SCA existant, notamment, les antécédents familiaux, l'hypertension, le tabac, le diabète, l'hyperlipidémie, l'inactivité physique, et l'obésité [28].

➤ **Les étiologies**

Le SCA résulte généralement d'une perturbation de la plaque d'athérome (l'athérosclérose) et la formation d'un thrombus ; mais parfois le SCA peut être secondaire à un vasospasme avec ou sans athérosclérose sous-jacente [28].

- L'athérosclérose :

L'athérosclérose est un état inflammatoire chronique caractérisé par la formation de plaques artérielles résultant de l'accumulation de stries lipidiques dans l'intima, la couche la plus interne de la paroi artérielle, et consiste principalement en lipides neutres (comme les esters de cholestérol), débris cellulaires apoptotiques, tissu conjonctif, et cellules inflammatoires et immunitaires y compris les macrophages [29].

- Physiopathologie de l'athérosclérose :
 - Les cellules impliquées

Il y a quatre types de cellules clés qui interviennent dans l'athérosclérose ; les cellules endothéliales qui forme la barrière de la paroi artérielle contre les lésions, les cellules musculaires lisses qui se divisent, se prolifèrent, et migrent de la média (la couche intermédiaire de la paroi des artères) vers l'intima pendant le développement de la plaque ; les plaquettes qui participent à la production des prostaglandines et les facteurs de croissance qui sont également impliqués dans la formation de la thrombose ; et les macrophages qui

accumulent les lipides comme LDL-c, (lipoprotéine de basse densité) et provoquent leur intrusion dans la plaque athéroscléreuse [30].

- Mécanisme de la survenue :

L'augmentation des taux de cholestérol plasmatique provoque des modifications de la perméabilité endothéliale artérielle, ce qui permet aux lipides, notamment les particules de LDL-C, de migrer facilement dans la paroi artérielle. D'autre part, les cellules de l'endothélium exprimant des molécules d'adhésion telles que VCAM-1* (molécules d'adhésion des cellules vasculaires) et les sélectines permettent aux monocytes de s'y adhérer et de migrer par diapédèse dans l'espace sous-endothélial où elles acquièrent des caractéristiques macrophagiques et se transforment en macrophages spumeux. Les particules de LDL-C présentes dans l'espace sous-endothélial s'oxydent et deviennent des agents chimio-attractifs [31].

Les cellules musculaires lisses CML suivent une transmigration de la média vers l'intima pour élaborer une matrice extracellulaire complexe. En réponse à de différents signaux oxydatifs, inflammatoires, et auto-immuns, les CML secrètent des métalloprotéinases matricielles, qui, en cas de déséquilibre, entraîne la déstabilisation de la plaque et sa rupture ce qui provoque un événement athéro-thrombotique et une occlusion de l'artère cible [32].

Autres étiologies :

Bien que l'athérosclérose soit la cause la plus fréquente du SCA, d'autres étiologies rares peuvent provoquer ce syndrome, telles que :

- Dissection des artères coronaires
- Embolisme coronaire
- Spasme des artères coronaires
- Artérite coronaire [23].

➤ Le diagnostic

La première démarche diagnostic est de différencier un SCA d'une douleur thoracique non cardiaque ; l'évaluation initiale nécessite une anamnèse (avec analyse des facteurs de risque), un ECG, un examen physique, et le dosage des marqueurs cardiaques sériques.

Tableau 1: Stratification des risques pour déterminer la probabilité d'un SC

Évaluation	Haute probabilité d'un SCA	Faible probabilité d'un SCA
Histoire	-Douleur thoracique/du bras gauche comme symptôme principale -Reproduction d'une angine antérieure documentée -ATC connus de maladie coronarienne	-Probables symptômes ischémiques -Usage récent de la cocaïne
Examen physique	Nouvelle régurgitation mitrale transitoire, hypotension, diaphorèse, œdème pulmonaire	Gêne thoracique reproduite par palpation
ECG	Déviations transitoires du segment ST ou inversion de l'onde T avec symptômes	Aplatissement/inversion de l'onde T avec onde R dominante. ECG normal
Marqueurs cardiaques	Troponine cardiaque T ou I élevée CK-MB élevée	Taux normaux de troponine et de la CK-MB

- Les marqueurs cardiaques

Puisque l'ampleur de la libération des biomarqueurs cardiaques illustre la nécrose du myocarde, ils aident non seulement à établir le diagnostic du SCA, mais aussi à estimer la taille de l'infarctus, fournissent des informations pronostiques, et servent à identifier les patients à haut risque [33].

- **La CK et CK-MB**

La CK-MB est plus spécifique du cœur que la CK seule, elle est utile dans le diagnostic précoce de l'IDM, elle est détectable 4 à 6 h après le début de l'ischémie, atteint le pic en 12 à 24 h et se normalise après 2 à 3 jours [34].

Le dosage des CK est de moins en moins utilisé pour le diagnostic de SCA, mais un taux élevé avec une positivité de la fraction MB et une augmentation de la cTnI oriente le diagnostic vers l'origine coronarienne [35].

- **La troponine**

- Structure et caractéristique :

La troponine (Tn) est une protéine complexe qui participe dans le mécanisme de contraction musculaire, elle se localise dans les muscles striés : squelettique et cardiaque, avec la tropomyosine, les deux éléments forment l'unité responsable de la régulation de la contraction musculaire en contrôlant les réactions de base au sein de l'unité fondamentale : le sarcomère (l'unité contractile de base de la fibre musculaire) [36].

De nature hétérotrimérique, la Troponine est composée de 3 sous-unités codées par 3 gènes différents, l'existence de plusieurs isotypes de chaque sous unité donne à la troponine sa spécificité tissulaire (figure 5) [36].

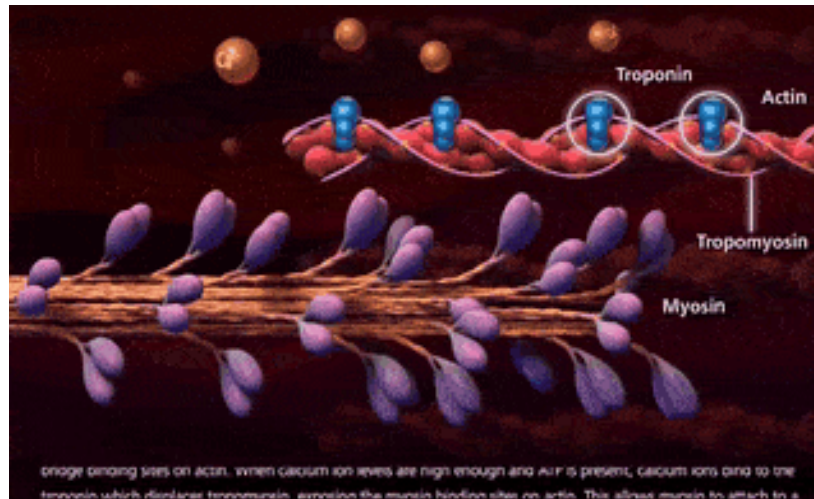


Figure 5: l'implication de la troponine dans la contraction musculaire

TnC : (PM : 18 kD) la partie responsable de la fixation du Ca^{2+} , elle possède 2 sites de fixation pour le calcium et le magnésium dans la partie C-Terminale, et deux pour le calcium dans la partie N-terminale, il existe deux gènes codant pour cette sous-unité, un isoforme pour les muscles striés à contraction rapide, et un deuxième pour les muscles striés à contraction lente et au myocarde, ce qui explique la non spécificité de cette sous-unité; elle n'est pas utilisée pour l'exploration du tissu cardiaque [36].

TnI : (PM : 21 à 24 kD) rôle lié à la phosphorylation par ATPases, inhibe la liaison actine/myosine Mg^{2+} -ATPase ce qui initie la relaxation musculaire, son affinité à la sous-unité TnC est lié à la saturation de ce dernier en ions de Ca^{2+} , ils existent 3 isoformes pour chaque type des muscles : striés (Type I et II) et le muscle cardiaque ; donc la fraction notée (cTnI) (c : cardiaque) se trouve exclusivement dans le cœur [36].

TnT : (PM : 37 à 43 kD) la sous unité responsable de la liaison entre les deux autres sous-unités et avec la tropomyosine, il existe plusieurs isotopes dont 4 sont cardio-spécifiques (cTnT) [36].

la fixation des ions du Calcium Ca^{2+} après leurs libération par stimulus neuronal sur la sous-unité TnC augmente l'affinité entre ce dernier et la TnI, ce qui provoque une modification de la structure du complexe de la troponine et comme résultat la diminution de l'inhibition de l'ATPase liée à l'actomyosine et la libération du domaine de fixation actine/myosine, ces deux protéines en se liant causent le rétrécissement du sarcomère et comme conclusion la contraction musculaire ; le retour des ions du Ca^{2+} au sarcoplasme (cytoplasme qui entoure les fibrilles des fibres musculaires) induit le retour de

la configuration initial , l'ATPase est de nouveau inhibée, ce qui entraine la relaxation musculaire [37].

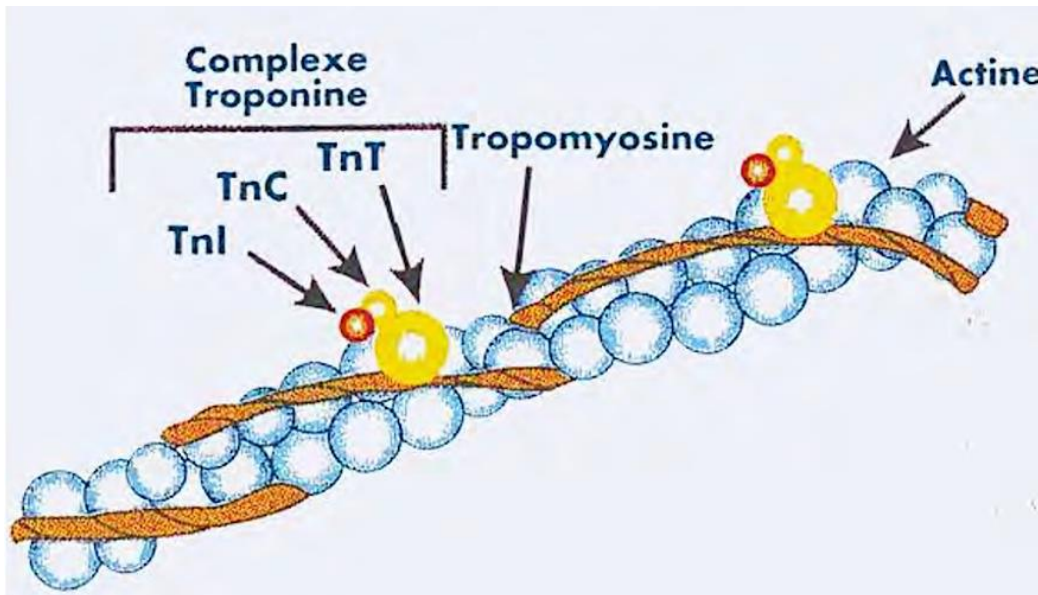


Figure 6 : Disposition moléculaire de la troponine, de la tropomyosine et de l'actine

- Dosage de la troponine cardiaque :
 - b.1- Facteur pré-analytique et analytique :
 - Facteurs Physiologiques influençant le dosage de la troponinémie :

L'hétérogénéité des formes circulantes dans le plasma rend difficile le dosage de la quantité exacte de Troponine cardiaque (cTn), car les Anticorps (Ac) (monoclonaux ou polyclonaux) à utiliser doivent reconnaître pas seulement les formes libres du cTnI et cTnT mais aussi les formes complexes et modifiées, ce problème se pose beaucoup plus avec la cTnI qu'avec la cTnT qui présente une forme plus homogène [38].

Un autre facteur qui peut interférer avec les résultats des analyses ; la cTnT est spécifique au cœur mais plusieurs études ont signalé la présence d'une cTnT fœtale dans les muscles squelettiques en régénération, cette partie fœtale a été détectée par les Ac de Première génération (Voir : méthodes de dosage), le développement des méthodes Immunologique a abouti à l'utilisation des Ac spécifiques au cTnT adulte [38].

Une dernière variation physiologique qui peut fausser les résultats de la troponinémie : l'existence dans certains cas d'Auto-Ac Anti-cTnT humains, ces Ac peuvent masquer les sites de liaison de cTnT et dans des concentrations

basses peuvent fausser les résultats, cette notion n'est pas de grande importance clinique mais avec l'augmentation de la sensibilité doit être mise en considération [38].

Certains paramètres sanguins peuvent interférer avec le dosage de la troponine : lipides, l'hémoglobine (prélèvements hémolysés), des dérivés azotés ou de la bilirubine, certains xénobiotiques peuvent aussi causer des modifications structurales qui peuvent fausser le dosage ; ces notions doivent être incluses dans la fiche des renseignements cliniques du patient [38].

b.2- Méthode de dosage :

Le dosage de la troponine cardiaque (cTn) se fait par la détection de toutes les formes cardio-spécifiques présentes dans le sang (cTnI et cTnT) par technique Immuno-enzymatique (ELISA) en utilisant des Anticorps (Ac) Monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre ces formes spécifiques de la troponine humaine,

Le dosage se fait par des automates d'immuno-analyses, ou sur des dispositifs spécialement pour la biologie délocalisée, certaines automates donnent la possibilité du dosage des marqueurs cardiaques d'une façon combinée [39].

L'idée du dosage repose sur l'action des Ac Anti-cTn qui va détecter la troponine (isoformes cardio-spécifiques) dans toutes ses formes complexes ou libres , un deuxième Ac dont le rôle est de détecter le complexe Ac-cTn, cette détection déclenche la réaction enzymatique et par extrapolation nous donnera la concentration de la troponine, certains études parlent d'une meilleure sensibilité des cTnI lors d'une atteinte cardiaque par rapport à la cTnT , mais actuellement, sur le plan pratique, la majorité des études montrent une spécificité et une sensibilité identique entre ces deux marqueurs [39].

Le développement des Ac dirigés pour le dosage de la cTn a pour but :

- D'augmenter la sensibilité à de très basses concentrations répondant aux exigences cliniques en conservant la spécificité
- Un résultat rendu dans le délai du protocole du diagnostic du syndrome coronarien.
- Une détection de toutes les formes présentes dans le plasma, sans interférence avec les autres isoformes (réactions croisés), spécialement des cTnT foetal.

Cela a abouti à la création de 3 générations de réactifs d'analyse de cTn en essayant d'améliorer le rendement par modification de la nature des Ac utilisés [40].

➤ Interprétation des résultats :

Selon les recommandations du collège américain de cardiologie (ACC) et la société européenne de cardiologie (ESC) le résultat d'un dosage de troponine doit être rendu dans un temps < 60min.

Chez un sujet sain, la troponine dans toutes ses formes cardio-spécifiques est indétectable ; c'est le cas jusqu'au seuil < 99^{ème} percentile d'une population de référence établit au minimum pour 120 sujets sains avec un coefficient de variance <10% (pour limiter la différence liée à les variations physiologiques, l'hétérogénéité des trousse de détections et l'absence d'une standardisation (spécialement pour la cTnI)), une valeur supérieure est un indicateur d'une atteinte cardiaque.

Une valeur élevée de troponine (positive) doit être cliniquement interprétée ; Dans le cas d'un syndrome coronarien, les valeurs de troponine augmentent suivant une cinétique reconnue en marquant une augmentation (monophasique pour la cTnI et Biphase pour la cTnT) ; mais certaines pathologies qui induisent une nécrose cardiaque peuvent causer une élévation chronique de la concentration de cTn (par exemple : une insuffisance cardiaque chronique , une insuffisance cardiaque liée à une insuffisance rénale , une hypertrophie ventriculaire, une vascularite coronarienne due à une maladie inflammatoire chronique (lupus érythémateuse, Syndrome de Kawasaki...), antécédant d'une IDM..). Avec l'augmentation de la sensibilité des tests de troponine ,il est devenu important de faire la différence entre une élévation aigue et une élévation chronique des concentrations , pour cela le dosage de la troponine se fait sur 2 prélèvements avec 3 à 6 heures de temps entre eux, une variation (augmentation ou diminution) des résultats avec au moins une valeur > 99^{ème} percentile de la population de référence de cTn oriente le diagnostic vers un SCA (figure 7) [41].

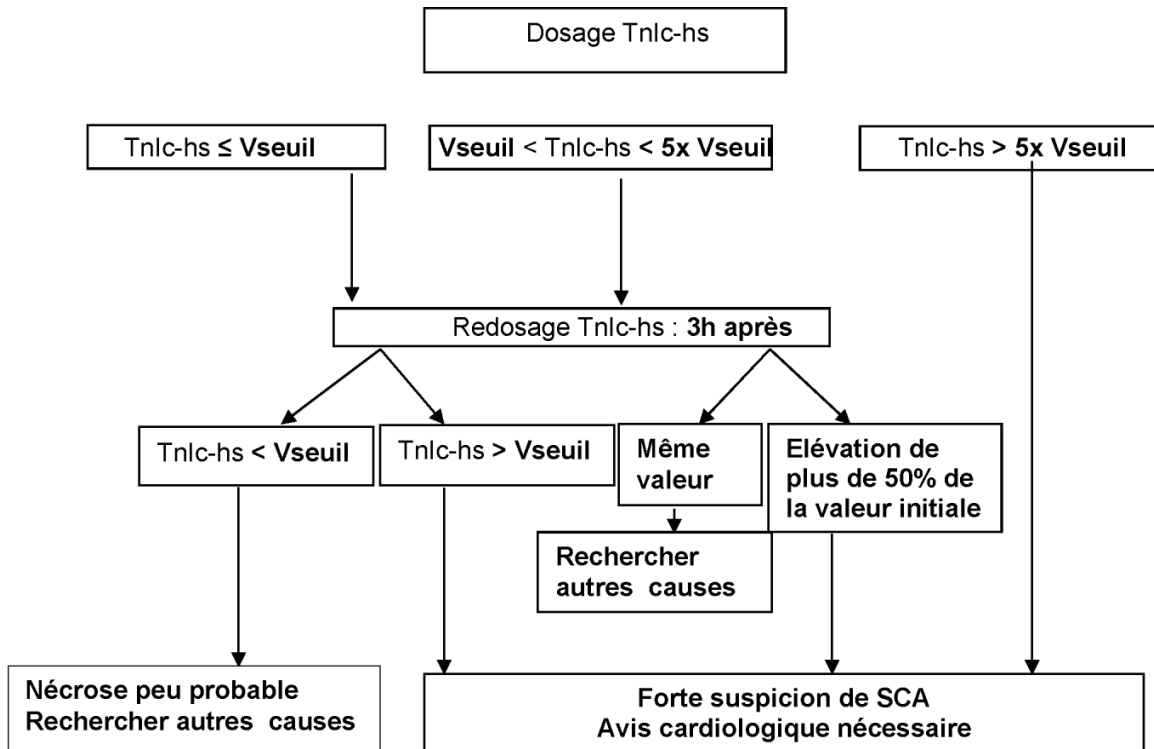


Figure 7: Interprétation des résultats de Troponine Hypersensible

- **L'électrocardiogramme ECG :**

L'ischémie myocardique résultant d'un SCA peut affecter tous les composants de l'activité électrique du cœur, y compris l'onde P, l'intervalle PR, le complexe QRS, le segment ST, et les ondes T et U [42].

Il est évident que l'ECG peut être normal ou présenter des modifications mineures, en particulier si le patient est asymptomatique lors de l'enregistrement de l'ECG [42].

Les patients chez qui les biomarqueurs cardiaques sont élevés, indépendamment de la présence ou l'absence d'un sus-décalage du segment ST, sont diagnostiqués comme ayant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q (selon l'ECG) [43].

Les tracés de l'ECG correspondant à l'ischémie cardiaque sont la dépression horizontale ou descendante du segment ST de 1 mm ou plus et l'inversion de l'onde T. Il existe une corrélation entre le nombre de dérivations de l'ECG qui présentent une déviation du segment ST et l'étendue et la gravité de la maladie

coronarienne ; si une dépression du segment ST se produit dans 8 dérivationes ou plus avec une élévation dans l'aVR (augmented Vector Right) et le V1, il y a un risque de maladie de l'artère coronaire [43].

➤ **Le SCA et infections des voies respiratoires**

Actuellement, il est bien admis que la septicémie et d'autres infections sont associées à des événements CV, en particulier le SCA ; les infections respiratoires semblent être les plus impliquées.[44]

L'insuffisance respiratoire et l'hypoxémie qui en résulte contribue à réduire l'apport en oxygène ; la situation inflammatoire de ces infections contribue aussi à la souffrance cardiaque [44].

➤ **Le SCA et La COVID-19**

Le SCA dans l'infection à la COVID-19 est essentiellement attribué au déséquilibre entre l'approvisionnement et la demande en oxygène, mais la déstabilisation des plaques d'athérome chez les patients présentant des signes d'athérosclérose peut également y contribuer [45].

Dans une étude cohorte en Chine, environ 3.36 % des patients COVID-19 ont développé des ischémies cardiaques correspondant à un infarctus du myocarde [44].

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la physiopathologie du SCA dans la COVID-19, certains ressemblent aux mécanismes d'autres infections tels que la situation inflammatoire et l'orage des cytokines, des états prothrombotiques et l'hypoxémie résultant de l'insuffisance respiratoire. D'autre part, certains rapports de patients présentant des symptômes cardiaques, des modifications de l'ECG, peuvent suggérer d'autres mécanismes comme la myocardite virale et la cardiomyopathie de stress [44].

L'Infarctus du myocarde (IDM), est une atteinte d'une ou de plusieurs artère(s) qui alimente(nt) le cœur après la formation des plaques sur les parois internes des vaisseaux sanguins qui réduisent le flux sanguin, d'où la nécrose partielle du muscle cardiaque suite au manque d'approvisionnement en oxygène [44], [46].

Les symptômes sont des douleurs thoraciques irradiant dans les bras (gauche beaucoup plus) essoufflement, battements cardiaque anormaux, nausée,

vomissement, et la fatigue. Plusieurs facteurs peuvent aggraver ou déclencher un IDM, notamment l'âge (>60), le tabac, l'HTA, le diabète, des taux élevés de cholestérol et de LDL, l'obésité et la consommation excessive d'alcool [46].

Dans une étude sur les patients COVID-19 présentant des manifestations cardiaques, l'infarctus du myocarde était le premier signe clinique chez un grand nombre d'entre eux, avant même la confirmation du diagnostic de la COVID-19 [46].

2. Myocardite :

La myocardite est une maladie inflammatoire du cœur, elle est caractérisée par des infiltrats inflammatoires et une lésion myocardique sans cause ischémique ; le plus souvent d'origine virale (notamment due aux virus infectant l'appareil respiratoire et le tube digestif). Sa physiopathologie consiste en une combinaison des lésions cellulaires et la cytotoxicité médiée par les LT [47].

Plusieurs infections virales y compris MERS-CoV ont été associées à des lésions cardiaques et à des myocardites avec augmentation des taux de la troponine, probablement dues au stress cardiaque physiologique, à une hypoxie ou à des lésions myocardiques directes [48].

La myocardite secondaire à des infections virales peut être fulminante et parfois imite un IDM aigue provoquant des arythmies ; les patients atteints de COVID-19 et une myocardite sous-jacente peuvent présenter des défaillances de plusieurs organes et leur état se détériore rapidement [49].

La clinique des patients présentant une myocardite au cours de la COVID-19 varie de symptômes légers tels que des douleurs thoraciques, des palpitations à des situations potentiellement mortelles, en effet la myocardite peut évoluer vers un choc cardiogénique ou même une mort cardiaque subite suite à des arythmies ventriculaires [50].

L'électrocardiogramme (ECG) est généralement perturbé chez les patients atteints de myocardite, mais ces anomalies manquent de sensibilité et de spécificité ; des changements dynamiques de l'ECG ont été observés chez des patients diagnostiqués positifs à la COVID-19 [50].

3. L'arythmie

Avec la propagation de cette pandémie, les manifestations cardiovasculaires, en particulier, les arythmies sont devenues plus évidentes ; ces arythmies sont variées, allant de bénignes à potentiellement mortelles [51].

Les arythmies cardiaques y compris les arythmies ventriculaires potentiellement mortelles peuvent être la conséquence des effets directs de l'infection à la COVID-19, mais aussi des effets délétères de la maladie systémique et des effets indésirables des médicaments utilisés dans le traitement de cette pneumonie. Les mécanismes de l'arythmogenité chez les patients COVID-19 comprennent : des lésions cardiaques et des myocardites, l'hypoxie, l'inflammation systémique, déséquilibre autonome (lésion au niveau du nerf vagal induite par le virus), les médicaments prolongeant l'espace QT, et les comorbidités cardiovasculaires (HTA, cardiomyopathie, maladie des artères coronaires) [52].

Selon une enquête récente, la fibrillation atriale est l'arythmie la plus fréquente chez les patients infectés, la pathogenèse de cette anomalie peut s'expliquer par plusieurs mécanismes ; une lésion cardiaque induite par le virus entraînant une péri myocardite, une hypoxémie, l'infection systémique, et une hyperactivité du système nerveux sympathique [52].

Dans les épidémies de SARS-CoV et de MERS-CoV, les arythmies cardiaques sont aussi fréquentes, ces arythmies comprenaient des fibrillations atriales, des blocs de branches (au niveau du faisceau de His), des battements prématurés, des allongements de l'intervalle QT, et des morts cardiaques subites [53].

Chez les patients COVID-19, des changements de la fréquence cardiaque (FC) ont été mis en évidence par plusieurs études, des fréquences cardiaques relativement élevées allant de 80 à 88 battements par minute, ces FC sont plus élevées chez les patients admis en soin intensif [53].

Partie Pratique

Partie pratique

1. Objectifs :

L'objectif de ce travail est d'étudier la valeur pronostic de la troponine hypersensible chez les patients atteint de COVID-19 et admis en soin intensif.

2. Matériel et méthodes :

2.1. Type et cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective menée entre le 06 Juillet et le 15 août 2020 au niveau du service de réanimation et d'anesthésie du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon.

2.2. Population :

- Critère d'inclusion :
 - Tous les patients sévèrement affectés par la COVID-19, admis au niveau du service de réanimation-anesthésie et suivi biologiquement au niveau du laboratoire des UMC.
- Critère d'exclusion :
 - Age < 18 ans.
 - Décès ou transfert des patients dans les 48 heures suivant l'admission.
 - Grossesse.
 - Une malignité en cours

2.3. Diagnostic de confirmation, définition de la gravité et critère d'évaluation :

Au début de cette pandémie et pendant la période de cette étude le diagnostic de la COVID-19 a été réalisé à l'Institut Pasteur d'Alger par la technique de réaction en chaîne par polymérase de transcription inverse en temps réel (RT-PCR).

Conformément au protocole de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), des échantillons prélevés sur des écouvillons nasaux et pharyngés. Ces prélèvements ont été réalisés par les médecins traitants.

Le critère de jugement final était la progression vers la forme sévère définie par l'un des critères suivants :

- Admission en unité de soin intensif
- Recours à la ventilation mécanique
- Décès

Cette définition a été utilisée par des études antérieures [74].

Partie pratique

Dans notre étude, les patients ont été divisés en deux groupes : sévère et non sévère. Le critère final était la mortalité au milieu hospitalier dans les 28 jours suivant l'admission.

2.4. Paramètres étudiés :

Tous les patients ont été testés à l'admission puis périodiquement toutes les 48 heures pour les paramètres biologiques suivants :

- 1) - Troponine hypersensible.
- 2) - Glycémie.
- 3) - Les marqueurs inflammatoires
 - Protéine C-réactive (CRP).
 - Numération sanguine totale
- 4) - Les marqueurs de la fonction rénale :
 - Urée sanguine.
 - Créatinine sérique.
- 5) - Enzymes et marqueurs hépatiques :
 - Lactate déshydrogénase (LDH).
 - Alanine amino transférase (ALAT),
 - Aspartate amino transférase (ASAT),
 - Gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT).
 - Phosphatases alcalines (PAL).
 - Cholestérol total (CT).
- 6) - Marqueurs immunologiques :
 - Numération des globules blancs
 - Numération lymphocytaire
 - Taux des neutrophiles
 - NLR (neutrophil-lymphocyte ratio)
- 7) -Autres :
 - Albumine
 - Protéine totale

Partie pratique

2.5. Méthodes de dosages :

2.5.1. Troponine

Méthode Immuno-enzymatique :

Principe :

Dosage quantitatif; l'échantillon réagit avec la solution contenant des microparticules recouvertes d'Ac monoclonaux Anti-cTnI, un deuxième Ac Anti-cTnI marquée par une enzymes fluorescente qui a pour rôle la révélation du complexe. La lecture se fait par un immuno-analyseur

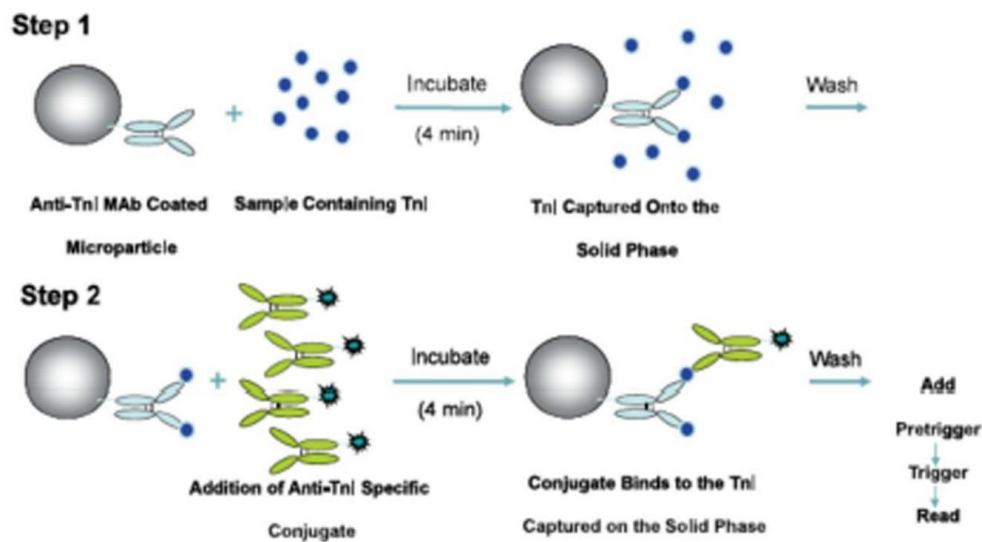


Figure 8: Principe de dosage Immuno-enzymatique de la cTnI-hs

- Echantillon : sérum, plasma sur héparine de lithium
- Temps nécessaire pour l'analyse : 30 min
- Intervalle de mesure : 1,5 - 40000 ng/ml

Valeurs de référence :

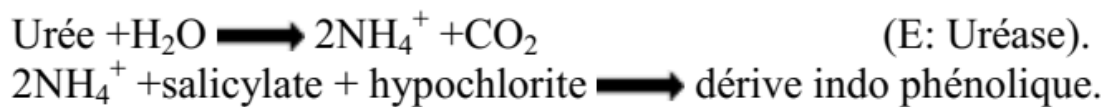
Les valeurs normales dépendent de la population de référence (99^{ème} de la population avec CV<10%). En se référant à l'algorithme diagnostique fourni

Partie pratique

par le manuel d'utilisation ; une valeur 100 ng/ml permet de poser le diagnostic d'un IDM.

2.5.2. Dosage de l'urée :

Principe : Méthode Berthelot. L'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon est catalysée par l'uréase, en présence de nitroprussiate, les ions ammonium formés réagissent avec le salicylate pour donner un dérivé indo phénolique vert. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.



Longueur d'onde : $\lambda = 580 \text{ nm}$.

Valeurs de référence : 0.15-0.45 g/l.

2.5.3. Dosage de la créatinine :

Le test est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium comme décrit par Jaffé.

La créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge, la lecture est cinétique, l'intervalle de temps choisi pour les mesures 20-90 secondes, évite les interférences provenant d'autres constituants du sérum.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon.

Absorption du blanc : $\lambda = 505 \text{ nm}$.

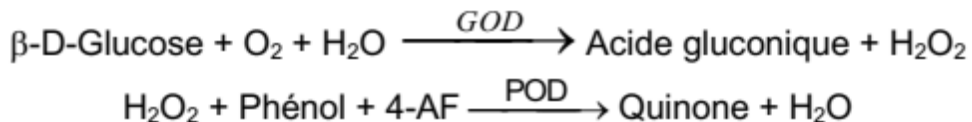
Valeurs de référence : Homme 0.7-1.4 mg/dl

Femme 0.6-1.1 mg/dl

Partie pratique

2.5.4. Dosage de glucose :

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD):



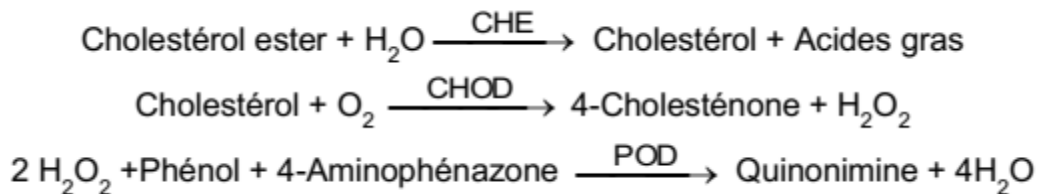
L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé

Absorbation du blanc : $\lambda = 505 \text{ nm}$

Valeurs de référence : 70-110 mg/dl.

2.5.5. Dosage de cholestérol total :

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présente dans l'échantillon testé.

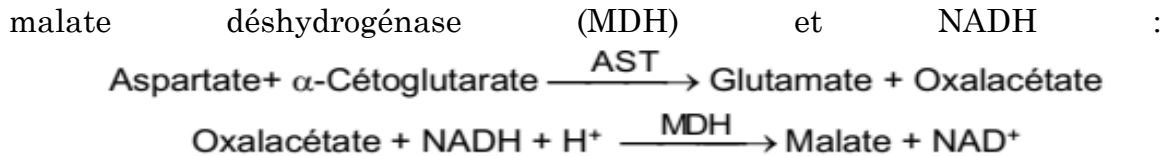
Longueur d'ondes : $\lambda = 505 \text{ nm}$ (500-550)

Valeurs de référence : < 200 mg/dl

2.5.6. Dosage de l'ASAT :

L'aspartate aminotransférase (AST), initialement appelée transaminase glutamo-oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate. L'oxaloacétate produit est réduit en malate en présence du

Partie pratique



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée par spectrophotométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique d'AST dans l'échantillon.

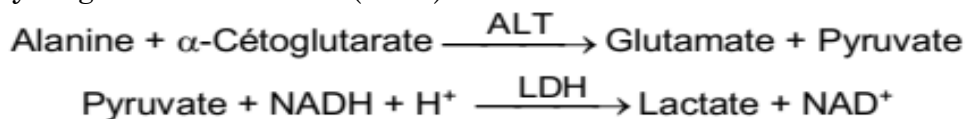
Longueur d'ondes : $\lambda = 340 \text{ nm}$.

Valeurs de référence : Homme < 38 U/L.

Femme < 31 U/L.

2.5.7. Dosage de l'ALAT :

L'alanine aminotransférase (ALT) initialement appelée transaminase glutamo-pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate avec formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de la lactate déshydrogénase (LDH) et NADH :



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon.

Longueur d'ondes : $\lambda = 340 \text{ nm}$.

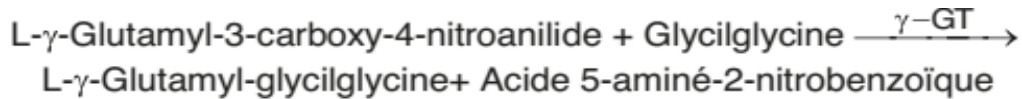
Valeurs de référence : Homme < 40 U/L.

Femme < 32 U/L.

Partie pratique

2.5.8. Dosage de la GGT :

La gamma-glutamyl transférase (γ -GT) catalyse le transfert d'un groupe γ -glutamyl de la glutamyl-p-nitro-anilide au dipeptide accepteur glycylglycine, d'après la réaction suivante :



La vitesse de formation de l'acide 5-aminé-2-nitrobenzoïque déterminé par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de la γ -GT dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : $\lambda = 405 \text{ nm}$.

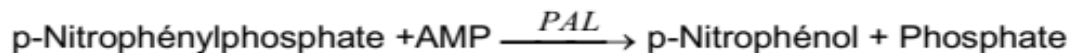
Valeurs de référence : Homme 11-50 U/L.

Femme 7 -32 U/L.

2.5.9. Dosage de la PAL :

Test photométrique, conformément à l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicines (IFCC).

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse le transfert du groupe phosphate depuis le p-nitrophénylphosphate (pNPP) vers le 2-amino-méthyle-1-propanol en libérant du p-nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :



La vitesse de formation du p-Nitrophénol, déterminé de manière photométrique est proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : $\lambda = 405 \text{ nm}$.

Valeurs de référence : 26-117 U/L.

2.5.10. Dosage de la CRP

Le CRP-Turbilatex est un test turbidimétrique quantitatif pour la mesure de Protéine C-réactive (CRP) dans le sérum ou le plasma humain.

Partie pratique

Les particules de latex enrobées de CRP humaine spécifique sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées à des échantillons contenant de la CRP

L'agglutination provoque une variation d'absorbance, qui dépend de la teneur en CRP de l'échantillon du patient et qui peut être quantifiée par comparaison avec un calibrateur dont la concentration en CRP est connue.

2.5.11. Dosage d'albumine

Se fait par une méthode colorimétrique. L'albumine se combine au vert de bromocrésol, à pH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert bleuté, et proportionnel à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : $\lambda=630\text{nm}$.

Valeur de référence : 35 – 55 g/l.

2.5.12. Numération sanguine :

Pour chaque malade recruté nous avons recueillis les résultats de leurs FNS fait par les automates suivants : Sysmex Kx 21 et ABACUS. Tout au long de leur séjour, réalisé au niveau du laboratoire des UMC du CHU unité Frantz Fanon Blida.

Partie pratique

2.6. Analyse statistique :

Pour les variables continues, la normalité de la distribution a été analysée à l'aide du test de Shapiro-wilk. Ensuite, ces variables ont été présentés sous forme de moyennes \pm écart-types ou médianes (interquartile).

Les variables qualitatives ont été décrites sous forme de pourcentages.

Pour comparer entre les deux groupes prédéfinis, nous avons utilisé selon les cas :

- Le test de χ^2 de Pearson pour comparer des variables qualitatives.
- Le test t Student ou Mann-Whitney pour comparer les variables quantitatives, selon la normalité de la distribution.

Les taux de survie et de mortalité hospitalière cumulée ont été comparés entre les groupes, en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes ont ensuite été comparées à l'aide du test de Log Rank. L'association entre ces deux variables et la mortalité hospitalière a été évaluée par une analyse de régression proportionnelle de Cox univariée et multivariée.

Pour tous les tests statistiques, une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 25.0.

3. Résultats :

3.1. Analyse descriptive :

3.1.1. Caractéristiques de la population étudiée :

Un total de 120 patients sévèrement atteints de COVID-19 ont été inclus dans cette étude, ils ont été suivis biologiquement au niveau du laboratoire des urgences médico-chirurgicales du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon, entre le 7 Juillet et le 15 Aout 2020.

Les sujets étaient majoritairement des hommes (69,2%). L'âge moyen de la population était de 62.3 ± 17.6 ans.

Au cours de leur suivi, environ 25% des patients ont développé une IRA, 19,2% ont développé des atteintes cardiaques et 30,8% d'entre eux n'ont pas survécu.

La durée moyenne entre l'admission en unité de soin intensif (USI) et le décès était de 7,7 jours, intervalle de [03–28] jours.

3.1.2. Les données démographiques

a. Répartition des patients selon le sexe

La répartition de la population selon le sexe (tableau 2 ; figure 9) montre une nette prédominance masculine avec un sex-ratio = 2.24 (H/F)

- Le nombre de patients de sexe masculin était de 83 avec un pourcentage de 69.2%
- Le nombre de patients de sexe féminin était de 37 avec un pourcentage de 30.8%

Tableau 2: Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Homme	Femme	TOTAL
N	83	37	120
%	69.2	30.8	100

Partie pratique

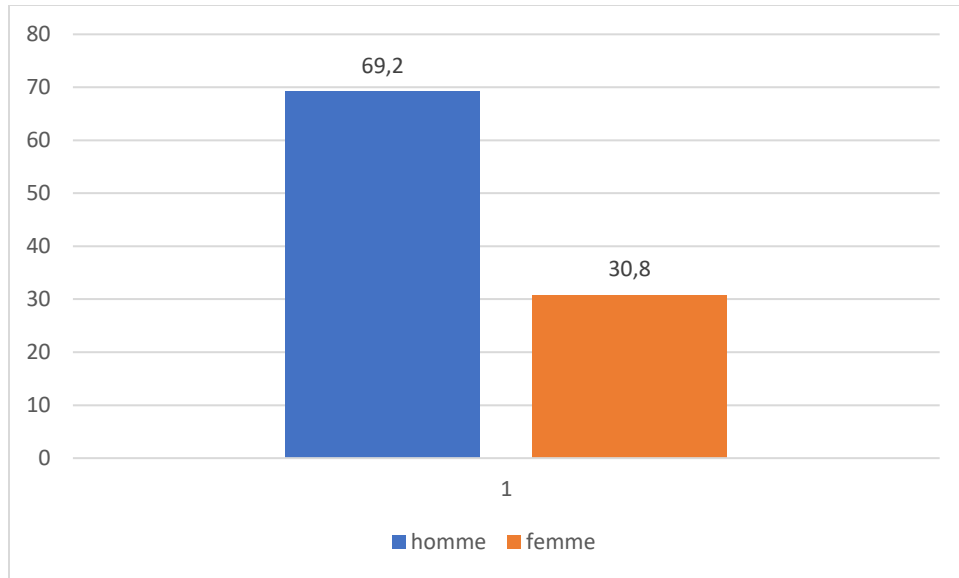


Figure 9: Réparation des patients en fonction du sexe

b. Age des patients inclus :

Le tableau 3 présente une comparaison de l'âge entre les sujets décédés et survivants, les résultats sont présentés en moyens et écart-types

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 62.3 ± 17.6 ans.

- L'âge moyen des patients décédés était de 68.6 ± 18.4 ans.
- L'âge moyen des patients survivants était de 59.5 ± 16.6 ans.

Tableau 3: âge des patients inclus

	Non survivants	Survivants	TOTAL	P
L'âge (années)	68.6 ± 18.4	59.5 ± 16.6	62.3 ± 17.6	0.008

Partie pratique

c. Comparaison de la mortalité chez les deux sexes :

Le tableau 4 présente la répartition des patients selon le taux de survie chez les deux sexes, les résultats sont présentés en nombre et pourcentage %.

On note qu'il n'existe aucune différence significative dans la mortalité entre les deux sexes $p=0.26$

Tableau 4: La mortalité chez les deux sexes

		Homme	Femme	P
Survivants (%)	Oui	60 (72.3%)	23 (27.7)	0.26
	No	23 (62.2%)	14 (37.8%)	

3.1.3. Les données cliniques

Une analyse bivariée a été effectuée pour les différents paramètres cliniques et biologiques. Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants (5 et 6)

a. Incidence des complications rénales :

Le tableau 5 présente le taux de survie chez les patients développant une complication rénale, les résultats sont présentés en nombre et pourcentage %.

Par rapport aux patients qui n'ont pas développé de complications rénales, les patients avec des complications rénales avaient un taux de mortalité significativement très élevé (40.5% vs 18.1%, et $p=0.09$).

Tableau 5: La mortalité en fonction de l'IRA

	Non survivants	Survivants	TOTAL	P
IRA	15(40.5%)	15(18.1%)	30 (25%)	0.009
non IRA	22(59.5%)	68(81.5%)	90 (75%)	

b. Incidence des complications cardiaque :

Le tableau 6 montre le taux de survie chez les patients avec des complications cardiaques, les résultats sont présentés en nombre et pourcentage %.

Par rapport au patients survivants, les patients décédés avaient un taux de mortalité significativement très élevé (32.4% vs 13.3% avec $P=0.014$)

Partie pratique

Tableau 6: La mortalité chez les patients développant des lésions cardiaques

		Non survivants	Survivants	Total	P
Lésion cardiaque	Oui	12 (32.4%)	11(13.3%)	23 (19.2%)	0.014
	Non	25 (67.6%)	72 (86.7%)	97 (80.8%)	

3.1.4. Comparaison des paramètres biologiques des survivants et des décédés :

a. Taux de troponine :

Le tableau 7 présente une comparaison des taux de troponinémie entre les sujets décédés et les sujets survivants, les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm écarts types.

La moyenne des taux de la troponine hypersensible chez les patients décédés était de 63.6 ± 115 comparé avec les taux chez les patients survivants $21.0 \text{ ng/ml} \pm 39.8$; Les sujets décédés avaient significativement des taux plus élevés de troponinémie comparés aux sujets non décédés ($p=0.003$)

Tableau 7 : Comparaison des taux de troponine hypersensible (hsTn) chez les patients survivants et non survivants

Les patients	Non survivants	Survivants	TOTAL	P
Taux hsTr(ng/ml)	63.6 ± 115	21.0 ± 39.8	34.1 ± 74.1	0.003

b. La glycémie :

Le tableau 8 présente une comparaison des taux de la glycémie entre les sujets décédés et les sujets survivants, les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm écarts types.

Partie pratique

Les sujets décédés avaient significativement des taux plus élevés de glycémie comparés aux sujets non décédés (14.5 ± 8.9 mmol/l vs 10.7 ± 6.4 mmol/l ; $p=0.013$)

Tableau 8 : Comparaison des taux de glycémie chez les patients survivants et non survivants

Les patients	Non survivants	Survivants	TOTAL	P
Glycémie(mmol/l)	14.5 ± 8.9	10.7 ± 6.4	11.8 ± 7.4	0.013

c. Albumine :

Le tableau 9 présente une comparaison des taux d'albuminémie entre les sujets décédés et les sujets survivants, les résultats sont présentés sous forme de médiane et interquartile, puisque la distribution était anormale.

Les sujets décédés avaient significativement des taux plus bas d'albuminémie comparés aux sujets non décédés (37g/l vs 39g/l ; $p=0.007$)

Tableau 9 : Comparaison des taux d'albumine chez les patients survivants et non survivants

Les patients	Non survivants	Survivants	TOTAL	P
Taux d'alb (g/l)	37 (09)	39 (10)	39 (09)	0.007

d. Taux des protides

Le tableau 10 présente une comparaison des taux de protides entre les sujets décédés et les sujets survivants, les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm écarts types.

Les sujets décédés avaient significativement des taux de protides plus bas comparés aux sujets non décédés (66.6 ± 9.9 g/l vs 70.8 ± 8.1 g/l; $p=0.015$)

Tableau 10 : Comparaison des taux des protides chez les patients survivants et non survivants

Les patients	Non survivants	Survivants	TOTAL	P
Taux des prt (g/l)	66.6 ± 9.9	70.8 ± 8.1	69.5 ± 8.9	0.015

Partie pratique

e. Taux de l'urée et créatine :

Le tableau 11 présente une comparaison des taux de l'urée et créatine entre les sujets décédés et les sujets survivants, les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm écarts types.

Les sujets décédés avaient significativement des taux d'urée et créatine plus élevés comparés aux sujets non décédés (16.3 ± 10.6 mmol/l vs $10.8 \pm 7.0/238 \pm 187$ vs 160 ± 150 mmol/l ; $p=0.001/0.016$ respectivement)

Tableau 11 : Comparaison des taux des marqueurs rénaux chez les patients survivants et non survivants

Les patients	Non survivants	Survivants	TOTAL	P
Taux de l'urée(mmol/l)	16.3 ± 10.6	10.8 ± 7.0	12.5 ± 8.6	0.001
Taux de créat(μ mol/l)	238 ± 187	160 ± 150	184 ± 165	0.016

f. Taux des enzymes et marqueurs hépatiques :

Le tableau 12 présente une comparaison des taux d'enzymes hépatiques entre les sujets décédés et les sujets survivants, les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm écarts types.

Les sujets décédés avaient significativement des taux de LDH plus élevés comparés aux sujets non décédés (464 ± 205 UI/l vs 322 ± 188 ; et 199 ± 117 UI/l vs 162 ± 94.7 UI/l ; avec $p<0.0001$ et $p=0.07$ respectivement), au contraire pour les autres paramètres (ASAT, ALAT, PAL et GGT) qui ne présentent aucune différence significative ($p=0.27$, $p=0.98$, $p=0.07$, $p=0.78$ respectivement).

Partie pratique

Tableau 12 : Comparaison des taux d'enzymes hépatiques chez les patients survivants et non survivants

Les patients	Non survivants	Survivants	TOTAL	P
Taux de LDH(UI/l)	464 ± 205	322 ± 188	365 ± 203	<0.0001
Taux d'ASAT (UI/l)	66 ± 39.6	56.9 ± 47	59.7 ± 45	0.27
Taux d'ALAT (UI/l)	51.1 ± 39	51.0 ± 40.7	51.0 ± 40.1	0.98
Taux de GGT(UI/l)	56.8 ± 44.9	54.0 ± 52.7	54.9 ± 50.3	0.78
Taux de PAL(UI/l)	199 ± 117	162 ± 94.7	174 ± 103	0.07

g. Taux des marqueurs inflammatoires :

Le tableau 13 présente une comparaison des taux des marqueurs inflammatoire entre les sujets décédés et les sujets survivants, les résultats sont présentés sous forme de moyennes ± écarts types.

Les sujets décédés avaient significativement des taux de CRP et de PNN plus élevé comparés aux sujets non décédés (74.8 ± 33.8 mg/l vs 26.3 ± 33.5 mg/l / $11.6 \pm 5.8 \cdot 10^9$ e/l vs $9.2 \pm 5.7 \cdot 10^9$ e/l ; $p < 0.0001/0.035$ respectivement), et des taux significativement plus bas en termes de taux des lymphocytes et de taux des plaquettes $0.72 \pm 0.32 \cdot 10^9$ e/l vs $1.46 \pm 0.65 \cdot 10^9$ e/l ; $249 \pm 111 \cdot 10^9$ e/l vs $313 \pm 117 \cdot 10^9$ e/l avec $p < 0.0001$; 0.007 respectivement

Au contraire pour les taux de GB qui ne présentent aucune différence significative ($13.0 \pm 6.2 \cdot 10^9$ e/l vs $11.5 \pm 5.9 \cdot 10^9$ e/l avec $p=0.19$).

Partie pratique

Tableau 13 : Comparaison des taux des marqueurs inflammatoires chez les patients survivants et non survivants

	Non survivants	Survivants	TOTAL	P
CRP (mg/l)	74.8 ± 33.8	26.3 ± 33.5	43.2 ± 40.6	<0.0001
GB (10 ⁹ e/l)	13.0 ± 6.2	11.5 ± 5.9	11.9 ± 6.0	0.19
PNN (10 ⁹ e/l)	11.6 ± 5.8	9.2 ± 5.7	9.94 ± 5.8	0.035
Lymphocytes (10 ⁹ e/l)	0.72 ± 0.32	1.46 ± 0.65	1.23 ± 0.66	<0.0001
Taux des plaquettes (10 ⁹ e/l)	249 ± 111	313 ± 117	293 ± 119	0.007

Partie pratique

3.2. Performances de la troponine dans la prédiction de la mortalité :

La courbe ROC a été utilisée dans le but de définir le seuil de la troponine, à partir duquel le risque de mortalité en milieu hospitalier est plus élevé.

La courbe ROC est présentée dans la figure 10, les caractéristiques prédictives sont présentées dans le tableau 14.

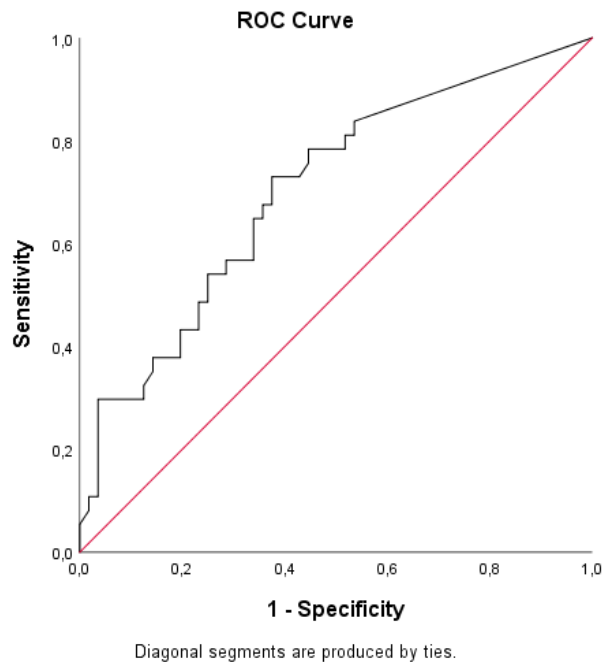


Figure 10 : Courbe ROC de la troponinémie pour la prédiction de la mortalité liée au COVID-19

Tableau 14 : seuil et performance des taux de HsTn dans la prédiction de la sévérité du COVID-19

	AUC	95%CI	P	Seuil	Se	Sp
Troponine	0.703	[0,6-0,84]	0.001	9.6	73	62.5

AUC : aire sous la courbe, 95%CI : intervalle de confiance, P : test student, Se: Sensibilité, Sp : Spécificité.

En analysant la courbe ROC, les constatations suivantes ont été tirées :

Les taux de troponine montrent des capacités prédictives satisfaisantes et comparables (AUC= 0,703, $p < 0,0001$).

Partie pratique

Le cut-off déterminé était de 9.6 ng/ml, au-dessus de cette valeur la troponine mesurée à l'admission pourrait prédire un mauvais pronostic avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 62.5%.

3.3. Comparaison de la survie entre les sujets avec une troponinémie supérieur et inférieur à 9.6 :

L'analyse de régression proportionnelle de Cox a été utilisée pour évaluer le risque relatif (RR) de la mortalité à court terme en relation avec le taux de la hsTn. Un modèle brut et un modèle ajusté ont été réalisés. (Tableau 15).

Tableau 15 : Analyse univariée et multivariée de régression de Cox des niveaux de HsTn, et de la mortalité à l'hôpital chez les patients sévères du COVID-19.

		RR	IC95%	P
Modèle non ajusté	trop<9,6	1	/	0.001
	trop>9,6	3.528	[1,7-7,3]	
Modèle ajusté	trop<9,6	1	/	0.02
	trop>9,6	6.0	[13-27]	

RR : Risque Relatif, **IC à 95%** : intervalle de confiance à 95%.

Modèle ajusté au : sexe, âge, IRA, CRP, et NLR

Dans l'analyse non ajustée, et en prenant le groupe avec le taux de troponine < 9.6 comme référence, les patients admis pour des taux plus élevés avaient un risque relatif de mortalité hospitalière de 3.53 plus élevés que la population référence

L'ajustement pour l'âge, le sexe, IRA, CRP, et NLR dans le second modèle avait confirmé encore une fois cette relation, et le RR avait doublé vers 6 fois plus de risque de mortalité.

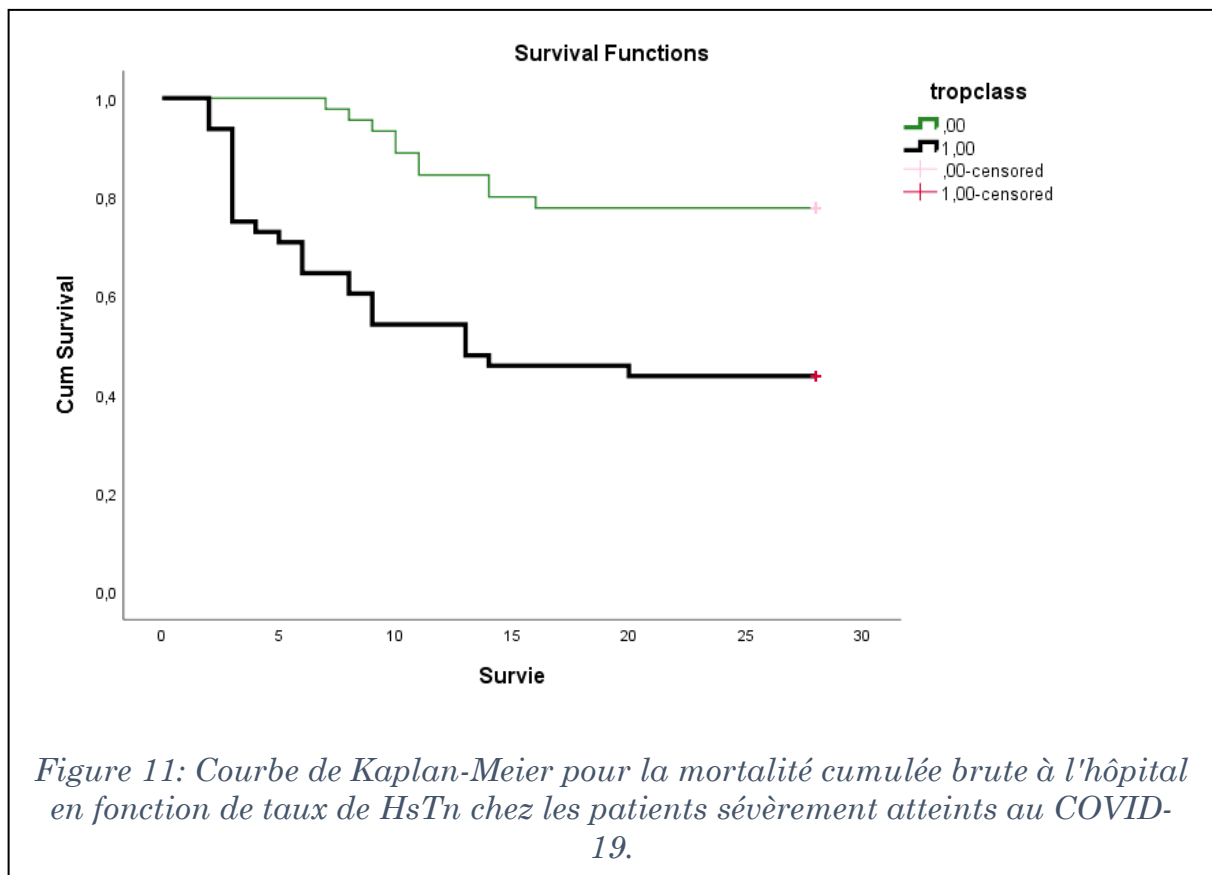
Partie pratique

3.4. La relation entre les taux de troponine et le risque de mortalité :

La courbe de survie de Kaplan-Meier a été utilisée pour confirmer la relation entre les taux élevés de la troponinémie chez les patients sévèrement atteints par la COVID-19 et le risque de mortalité.

L'analyse de la courbe a confirmé la significativité de l'association entre la troponine et la mortalité brute cumulative.

Comme le montre la figure 11, la courbe remarquablement divergente pour des taux élevés de HsTn (pLog-Rank $p < 0,0001$), indique une probabilité de survie significativement réduite dans ce groupe.



4. Discussion

La COVID-19, une nouvelle pathologie virale, qui représente un enjeu de santé publique vu ses complications potentiellement graves, son ratio de létalité élevé qui atteint 2.15 %. Selon le rapport publié le 8 juin 2021 par l'OMS, le nombre de cas affectés était de 173 millions, et le nombre de décès recensé était de 3735571 décès [74].

Dans ce contexte, l'identification des patients les plus à risque est primordial pour instaurer une prise en charge adaptée. Le dosage de la troponine est un outil pratique qui peut être utilisé dans cette identification de la population à risque.

Notre étude s'inscrit dans le cadre de stratification du risque lié à l'atteinte par la COVID-19.

Cette étude rétrospective, monocentrique est effectuée dans le but d'étudier le lien entre le taux de la troponine hypersensible chez les patients sévèrement atteints de la pneumonie COVID-19 et le risque de mortalité intra hospitalière.

Les résultats de notre étude montrent qu'un taux augmenté de la troponine est un facteur de risque de mortalité pour les patients atteints de COVID-19 avec un RR de 3.52 (IC95% 1.7-7.3 p=0.001), le cut-off, identifié par la courbe ROC, est de 9,6 ng/ml avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 62.5 %. Cette corrélation entre la troponine et la mortalité qu'on a démontré concorde avec les résultats d'autres études similaires comme celle de Shi et al qui suggéraient dans leur étude portant sur 416 patients hospitalisés pour COVID-19 que l'ampleur de l'augmentation de la troponine pouvait être corrélée à la sévérité et au mauvais pronostic[75]. Le lien entre la mortalité par la COVID-19 et la troponine était également constaté par Du et al dans leur étude transversale prospective effectuée dans l'objectif d'identifier les prédictors potentiels de la mortalité chez les patients atteints de pneumonie COVID-19 incluant 179 patients [76] ; dans cette étude les auteurs ont observé qu'un taux de TnI > 0.05 ng/ml était un prédicteur d'une mortalité élevée due à la COVID-19 avec un OR de 7.31, il est à noter que les auteurs ont dosé la cTnI mais pas la troponine hypersensible, ce qui explique les différences entre les résultats trouvés. Une autre étude cohorte rétrospective incluant 191 patients a démontré que l'augmentation de la troponine cardiaque I hypersensible (>28 pg/ml) avec un HR de 80.07 (IC95% 10.34-620.36 p<0.0001) pendant l'hospitalisation a été observée chez plus de la moitié des personnes décédés, établissant ainsi un lien entre troponine élevée et la mortalité hospitalière [77].

Partie pratique

Dans le même contexte, une méta-analyse portant sur 17794 patients a démontré que les malades présentant des taux de troponine I >13.75 ng/L étaient plus susceptibles d'avoir un pronostic défavorable (OR= 5.22, IC95% 2,73-7,31 ; p<0.001) [78].

Après ajustement pour les facteurs confondants, à valeur pronostic démontré, tels que l'âge, le sexe, l'IRA, et les marqueurs inflammatoires (CRP et NLR), la corrélation entre le taux élevé de hs-Tn et la mortalité est restée significative, en effet, le modèle de régression proportionnelle de Cox ajusté a montré un risque de mortalité remarquablement plus élevé chez les patients ayant des taux de troponine >9.6 ng/ml comparativement à ceux ayant une troponinémie < 9.6 ng/ml avec un RR de 6 (IC95% 13-27, p=0.02)

Des résultats similaires ont été retrouvés dans plusieurs études, par exemple Majure et al après avoir effectué une étude cohorte conduite chez 6247 patients, ont démontré que l'augmentation excessive de la troponine I (>3 fois la valeur limite qui est 0.045 ng/ml (Siemens Dimension Vista Cardiac Troponin, Siemens Diagnostics) ou >0.056 ng/ml (Siemens Dimension EXL Systems, Siemens Diagnostics) était indépendamment associée à la mortalité hospitalière avec un OR de 4.51 (IC95% 3.66-5.54) [79].

Les différences constatées entre les résultats de notre étude et les résultats trouvés dans la littérature en termes des valeurs seuils de la troponine sont dues à la différence des méthodes de dosage.

L'âge moyen de nos patients était de 67 ans, un âge plus élevé que celui rapporté dans d'autres enquêtes comme l'étude de Bavishi [80] (où l'âge est compris entre 49 et 65 ans) et l'étude de Maurizio[81] où l'âge moyen était 63 ans, ce paramètre justifie probablement le taux élevé de mortalité dans notre population (30.8 %) vu qu'il a été constaté que l'âge avancé est significativement lié à mortalité chez les patients COVID-19 en raison d'une fréquence élevée de pathologies chroniques chez les individus de cette tranche d'âge.

Alors que la COVID-19 touche plus d'hommes que de femmes avec un rapport H/F dans notre étude d'environ 2.24, le sexe n'était pas significativement lié à la mortalité, comme démontré dans certaines études [10], [11], [77], [82].

L'élévation de la troponine est étroitement liée à l'incidence des atteintes myocardiques, ces atteintes ont été rapportées chez 19.2% des patients inclus dans notre enquête, ce résultat est superposable aux données rapportées par Bavishi et al dans leur méta-analyse portant sur 26 études réunissant 11685 patients hospitalisés pour COVID-19 où ils retrouvaient une incidence de 20%

Partie pratique

de lésions myocardiques [80]. Le lien entre l'hypertroponinémie, les atteintes cardiaques et la pneumonie de COVID-19 est constaté dans l'étude de Guo et al où ils ont noté un pronostic néfaste chez les patients qui avaient des taux élevés de troponine et qui sont atteints de maladies cardiovasculaires sous-jacentes [83]. Cette élévation de la troponine peut être due à une myocardite virale, des microangiopathies, ou des coronaropathies comme l'a montré Gregorio et son équipe dans leur étude exploratoire portant sur l'élévation de la troponine chez les patients atteints de COVID-19 [84].

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'élévation de la troponine chez les patients atteints de pneumonie COVID-19 ; principalement les atteintes myocardiques qui surviennent suite à une hypoxie tissulaire profonde provoquée par l'effet cytopathique directe du virus SARS-COV-2, à des lésions indirectes liées au syndrome inflammatoire, ou à des phénomènes thrombo-emboliques et la déstabilisation des plaques d'athérome au niveau des artères coronaires [80], [85]. D'autres mécanismes ont été proposés ; comme l'IRA provoquée par une hypertrophie ventriculaire ou une myopathie urémique [71], et le syndrome de tako-tsubo qui est lié à une décharge des cathécolamines entraînant des atteintes microvasculaires ou des vasospasme [86].

L'IRA est survenue chez environ 25% de la population totale et chez 40 % des patients qui n'ont pas survécu, et on constate qu'une corrélation entre atteinte rénale aigüe et mortalité est établie, des constatations similaires ont été faites par Paul Gabarre et son équipe [87] qui ont noté qu'environ un quart des patients ont développé une atteinte rénale. Etant donné que la troponine est éliminée en grande partie par les reins, les concentrations mesurées peuvent s'avérer plus élevées chez ces patients.

Dans notre enquête, on a constaté une élévation d'autres paramètres biologiques tels que la LDH, la CRP chez les patients qui présentaient un pronostic défavorable (les patients décédés présentaient des taux nettement élevés par rapport aux patients survivants), des conclusions similaires ont été tirées par d'autres études [12] où le mauvais pronostic des patients COVID-19 était associé à une augmentation de CRP, et LDH. Par contre on n'a pas constaté une augmentation significative de certains enzymes tels que les transaminases, PAL, et GGT chez les patients suivis biologiquement dans notre étude, des résultats similaires sont retrouvés dans la littérature, comme l'étude de Maurizio ([81] portant sur les prédicteurs précoces de la détérioration clinique dans une cohorte de 239 patients hospitalisés pour une infection au COVID-19 en Lombardie, Italie.

Partie pratique

Certains auteurs pensent que la troponinémie seule ne suffit pas pour prédire le risque de la mortalité chez les patients COVID-19 et son interprétation doit être associée à d'autres paramètres, notamment ceux de l'imagerie médicale, comme l'ont montré Giustino et al dans leur étude cohorte portant sur 305 patients où ils ont constaté, après analyse multivariée, que seuls les patients ayant une élévation de la troponinémie et des anomalies à l'échocardiographie transthoracique (ETT) avaient un sur-risque de mortalité et non ceux dont l'ETT était normale, il est à noter qu' on n'a pas les données relatives aux examens échographiques pour les patients inclus dans notre étude [88].

Notre étude présente plusieurs limites comme la taille de l'échantillon relativement réduite, son caractère monocentrique, le caractère rétrospectif du recueil des données et le manque de certains examens échographiques (comme l'ETT) qui fournissent des informations supplémentaires sur l'état du muscle cardiaque, ce qui limite la généralisabilité de ces résultats.

La découverte la plus pertinente de cette étude était la révélation d'une association significative entre un taux élevé de troponine avec la mortalité relative à la COVID-19 à court terme en soin intensif.

5. Conclusion :

La COVID-19, cette pandémie qui a touché la quasi-totalité des pays du monde, continue à poser de sérieux défis à la santé mondiale vu le lourd bilan humain qu'elle entraîne.

Chez l'homme, la COVID-19 est responsable de nombreuses complications touchant plusieurs organes vitaux, en effet, des perturbations des bilans biochimiques ont été remarquées chez les patients qui en sont atteints.

Plusieurs études ont révélé qu'il y a une association entre la COVID-19 et la survenue des lésions myocardiques, définies souvent par une élévation de la troponine sanguine, cette élévation a été corrélée à une évolution défavorable de la maladie et il a été démontré que cette élévation a une signification pronostique.

Notre étude avait pour but d'évaluer la valeur pronostique de la troponine I hypersensible chez les patients sévèrement atteints de la COVID-19.

La mortalité notre cohorte était de 30.8%, elle était associée indépendamment à l'augmentation de la hs-TnI avec un OR de 6 (IC95% 13-27, p=0.02)

On a conclu que le dosage de la troponine pourrait servir de marqueur pronostique permettant une meilleure stratification du risque et faciliter potentiellement la catégorisation des stades COVID-19

Résumé :

Objectif : Le but de notre travail est de déterminer la relation entre le dosage de la troponine cardiaque hypersensible et le risque de mortalité chez les patients sévèrement atteints de COVID-19 et admis en soin intensif.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective de 120 patients menée entre le 06 Juillet et le 15 août 2020 au niveau du service de réanimation et d'anesthésie du centre hospitalo-universitaire Blida, unité Frantz Fanon.

Le dosage de la troponine cardiaque hypersensible a été évalué par une méthode immuno-enzymatique

L'association avec la mortalité hospitalière a été évaluée à l'aide de la courbe ROC, des analyses de régression proportionnelles de Cox et de la courbe de survie de Kaplan-Meier.

Résultats : l'élévation du taux de hs-Tn a une relation directe avec un mauvais pronostic chez les patients admis en USI.

Lors de l'analyse de la survie, le taux de hs-Tn était significativement associé à la mortalité (pLog-Rank $p < 0,0001$). Une valeur seuil a été déterminée hs-Tn > 9.6 ng/ml et qui pourrait prédire un mauvais pronostic avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 62.5%. Le risque relatif était (HR 3.52, IC à 95 % [1,7-7,3], $p < 0,0001$)

Conclusion : notre étude montre la relation directe entre l'élévation des taux de troponine au-dessus d'une valeur seuil > 9.6 ng/ml et un mauvais pronostic chez les patients sévèrement atteints de COVID-19.

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, Troponine cardiaque hypersensible.

Partie pratique

Abstract:

Objective: The aim of our work is to determine the relationship between the determination of hypersensitive cardiac troponin and the risk of mortality in critically ill patients with COVID-19 admitted to intensive care.

Material and method: This is a retrospective cohort study of 120 patients conducted between July 6 and August 15, 2020 in the resuscitation and anesthesia department of the Blida university hospital, Frantz Fanon unit.

The determination of hypersensitive cardiac troponin was evaluated by an enzymatic immuno method

The association with in-hospital mortality was assessed using the ROC curve, Cox proportional regression analyses and the Kaplan-Meier survival curve.

Results: Elevation of hypersensitive cardiac troponin (hs-Tn) was associated with mortality in patients hospitalised with COVID-19 with a high male predominance.

In survival analysis, hs-Tn levels were significantly associated with mortality (pLog-Rank $p < 0.0001$). A cut-off value was determined hs-Tn > 9.6 ng/ml could predict a poor prognosis with a sensitivity of 73% and a specificity of 62.5%. The hazard ratio was (HR 3.52, 95% CI [1.7-7.3], $p = 0.001$)

Conclusion: Our study shows the direct relationship between elevated troponin levels above a threshold value of > 9.6 ng/ml and a poor prognostic in severely affected patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, hypersensitive cardiac troponin,

Bibliographie :

- [1] A. Sharma, S. Tiwari, M. K. Deb, et J. L. Marty, « Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 56, n° 2, p. 106054, août 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106054.
- [2] « The WHO Just Declared Coronavirus COVID-19 a Pandemic », *Time*. <https://time.com/5791661/who-coronavirus-pandemic-declaration/> (consulté le juin 15, 2021).
- [3] Ö. AÇIKGÖZ et A. GÜNAY, « The early impact of the Covid-19 pandemic on the global and Turkish economy », *Turk. J. Med. Sci.*, vol. 50, n° 3, p. 520-526, avr. 2020, doi: 10.3906/sag-2004-6.
- [4] C. L. Atzrodt *et al.*, « A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 », *FEBS J.*, vol. 287, n° 17, Art. n° 17, sept. 2020, doi: 10.1111/febs.15375.
- [5] A. Samidurai et A. Das, « Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic~Strategies », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 18, Art. n° 18, sept. 2020, doi: 10.3390/ijms21186790.
- [6] « COVID Live Update: 166,886,513 Cases and 3,464,997 Deaths from the Coronavirus - Worldometer », mai 22, 2021. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (consulté le mai 22, 2021).
- [7] « Ministère de la Santé », mai 22, 2021. <https://www.sante.gov.dz/> (consulté le mai 22, 2021).
- [8] E. Seyed Hosseini, N. Riahi Kashani, H. Nikzad, J. Azadbakht, H. Hassani Bafrani, et H. Haddad Kashani, « The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies », *Virology*, vol. 551, p. 1-9, déc. 2020, doi: 10.1016/j.virol.2020.08.011.
- [9] S. P. Singh, M. Pritam, B. Pandey, et T. P. Yadav, « Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review », *J. Med. Virol.*, vol. 93, n° 1, Art. n° 1, janv. 2021, doi: 10.1002/jmv.26254.
- [10] N. Chen *et al.*, « Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study »,

Lancet Lond. Engl., vol. 395, n° 10223, p. 507-513, févr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

[11] C. Huang *et al.*, « Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10223, p. 497-506, févr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[12] B. G. Marin *et al.*, « Predictors of COVID-19 severity: A literature review », *Rev. Med. Virol.*, vol. 31, n° 1, Art. n° 1, janv. 2021, doi: 10.1002/rmv.2146.

[13] Y. Chen *et al.*, « Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention », *Ageing Res. Rev.*, vol. 65, p. 101205, janv. 2021, doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.

[14] G. Xie, F. Ding, L. Han, D. Yin, H. Lu, et M. Zhang, « The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients », *Allergy*, vol. 76, n° 2, p. 471-482, févr. 2021, doi: 10.1111/all.14465.

[15] G. Cabibbo, G. E. M. Rizzo, C. Stornello, et A. Craxì, « SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver », *J. Viral Hepat.*, vol. 28, n° 1, Art. n° 1, 2021, doi: <https://doi.org/10.1111/jvh.13440>.

[16] C. Zhang, L. Shi, et F.-S. Wang, « Liver injury in COVID-19: management and challenges », *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, n° 5, p. 428-430, mai 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.

[17] J. L. Frater, G. Zini, G. d'Onofrio, et H. J. Rogers, « COVID-19 and the clinical hematology laboratory », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 42, n° S1, Art. n° S1, 2020, doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>.

[18] P. M. George, A. U. Wells, et R. G. Jenkins, « Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 8, Art. n° 8, août 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.

[19] M. A. Torres Acosta et B. D. Singer, « Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population », *Eur. Respir. J.*, vol. 56, n° 3, Art. n° 3, sept. 2020, doi: 10.1183/13993003.02049-2020.

[20] N.-B. Jr et D. R., « Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection », *BMC Anesthesiol.*, vol. 20, n° 1, Art. n° 1, juill. 2020, doi: 10.1186/s12871-020-01095-7.

- [21] C. A. Pollard, M. P. Morran, et A. L. Nestor-Kalinoski, « The COVID-19 pandemic: a global health crisis », *Physiol. Genomics*, vol. 52, n° 11, Art. n° 11, nov. 2020, doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020.
- [22] S. Villapol, « Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome », *Transl. Res.*, vol. 226, p. 57-69, déc. 2020, doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
- [23] H. D. White, *Advances in Acute Coronary Syndrome Management*. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd, 2012. doi: 10.2217/9781780840864.
- [24] H. Jneid, M. Alam, S. S. Virani, et B. Bozkurt, « Redefining Myocardial Infarction: What Is New In The ESC/ACCF/AHA/WHF Third Universal Definition Of Myocardial Infarction? », *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.*, vol. 9, n° 3, p. 169-172, 2013.
- [25] A. A. Bavry et D. L. Bhatt, *Acute Coronary Syndromes in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag, 2009. doi: 10.1007/978-1-84800-358-3.
- [26] R. R. Kasliwal, *Acute Coronary Syndrome - ECAB*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [27] « Echocardiography in Acute Coronary Syndrome | SpringerLink ». <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-84882-027-2> (consulté le juin 10, 2021).
- [28] A. Singh, A. S. Museedi, et S. A. Grossman, « Acute Coronary Syndrome », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: juin 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459157/>
- [29] S. C. Kaur, Éd., *Biochemistry of Atherosclerosis*. Springer US, 2006. doi: 10.1007/0-387-36279-3.
- [30] G. C. Descovich et S. Lenzi, Éd., *Atherosclerosis Clinical Evaluation and Therapy: Proceedings of the Fourth International Meeting on Atherosclerosis held in Bologna, Italy 23–25 November 1981*, 1982nd edition. Lancaster Lancashire ; Boston: Springer, 1982.
- [31] R. Pahwa et I. Jialal, « Atherosclerosis », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: juin 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/>

- [32] I. Zlatanova, « Macrophages, inflammation et réparation cardiaque », p. 263.
- [33] C. Barstow, M. S. Rice, et J. D. McDivitt, « Acute Coronary Syndrome: Diagnostic Evaluation », *Am. Fam. Physician*, vol. 95, n° 3, p. 170-177, févr. 2017.
- [34] « Serum marker analysis in acute myocardial infarction. American College of Emergency Physicians », *Ann. Emerg. Med.*, vol. 35, n° 5, p. 534-539, mai 2000.
- [35] « Syndrome coronarien aigu : guidelines et spécificité gériatrique », *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-204/syndrome-coronarien-aigu-guidelines-et-specificite-geriatrique> (consulté le juin 10, 2021).
- [36] M. S. Parmacek et R. J. Solaro, « Biology of the troponin complex in cardiac myocytes », *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 47, n° 3, Art. n° 3, déc. 2004, doi: 10.1016/j.pcad.2004.07.003.
- [37] P. O. Collinson, F. G. Boa, et D. C. Gaze, « Measurement of Cardiac Troponins », *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 38, n° 5, p. 423-449, sept. 2001, doi: 10.1177/000456320103800501.
- [38] M. H. M. Hessel *et al.*, « Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage », *Exp. Mol. Pathol.*, vol. 85, n° 2, p. 90-95, oct. 2008, doi: 10.1016/j.yexmp.2008.07.002.
- [39] M.-L. Piketty et J.-C. Souberbielle, « Biotin: an emerging analytical interference », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 75, n° 4, p. 366-368, juill. 2017, doi: 10.1684/abc.2017.1252.
- [40] « De. Bonnefoy et al . Cahier de formation Biologie medicale No : 27 les marqueurs cardiaque ;Bioforma 2002 ». https://www.google.com/search?rlz=1C1SQJL_frDZ956DZ956&sxsrf=ALeKk017C8KmVpJ7woqzZBeOJ-BOWCvf7w:1623364109099&q=De.+Bonnefoy+et+al+.+Cahier+de+formation+Biologie+medicale+No+:+27+les+marqueurs+cardiaque+;Bioforma+2002&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwiegMHIjo7xAhXP3oUKHVZ0CNEQBSgAegQIARAv&biw=1280&bih=552 (consulté le juin 10, 2021).
- [41] C. G. Fraser, « Reference change values: the way forward in monitoring », *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 46, n° Pt 3, p. 264-265, mai 2009, doi: 10.1258/acb.2009.009006.

- [42] Y. Birnbaum, J. M. Wilson, M. Fiol, A. B. de Luna, M. Eskola, et K. Nikus, « ECG diagnosis and classification of acute coronary syndromes », *Ann. Noninvasive Electrocardiol. Off. J. Int. Soc. Holter Noninvasive Electrocardiol. Inc*, vol. 19, n° 1, p. 4-14, janv. 2014, doi: 10.1111/anec.12130.
- [43] J. C, « ECG diagnosis of acute coronary syndrome. », *AACN Adv. Crit. Care*, vol. 19, n° 1, p. 101-108, janv. 2008, doi: 10.1097/01.aacn.0000310757.13480.b8.
- [44] M. Schiavone *et al.*, « Acute Coronary Syndromes and Covid-19: Exploring the Uncertainties », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 6, Art. n° 6, juin 2020, doi: 10.3390/jcm9061683.
- [45] S. Guha, S. Mukhopadhyay, A. Karak, B. Choudhury, A. Kapoor, et R. Yadav, « Managing ACS during COVID-19 infection: Do not follow the traditional route », *Indian Heart J.*, vol. 72, n° 2, Art. n° 2, avr. 2020, doi: 10.1016/j.ihj.2020.04.003.
- [46] L. Lu, M. Liu, R. Sun, Y. Zheng, et P. Zhang, « Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments », *Cell Biochem. Biophys.*, vol. 72, n° 3, p. 865-867, juill. 2015, doi: 10.1007/s12013-015-0553-4.
- [47] B. Siripanthong *et al.*, « Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management », *Heart Rhythm*, vol. 17, n° 9, p. 1463-1471, sept. 2020, doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
- [48] B. Long, W. J. Brady, A. Koyfman, et M. Gottlieb, « Cardiovascular complications in COVID-19 », *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 38, n° 7, p. 1504-1507, juill. 2020, doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
- [49] A. Beri et K. Kotak, « Cardiac injury, arrhythmia, and sudden death in a COVID-19 patient », *Hear. Case Rep.*, vol. 6, n° 7, p. 367-369, mai 2020, doi: 10.1016/j.hrcr.2020.05.001.
- [50] A. Pirzada, A. T. Mokhtar, et A. D. Moeller, « COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? », *CJC Open*, vol. 2, n° 4, p. 278-285, mai 2020, doi: 10.1016/j.cjco.2020.05.005.
- [51] R. Gopinathannair *et al.*, « COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies », *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, p. 1-8, juin 2020, doi: 10.1007/s10840-020-00789-9.

- [52] A. S. Manolis, A. A. Manolis, T. A. Manolis, E. J. Apostolopoulos, D. Papatheou, et H. Melita, « COVID-19 infection and cardiac arrhythmias », *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 30, n° 8, p. 451-460, nov. 2020, doi: 10.1016/j.tcm.2020.08.002.
- [53] A. Gupta *et al.*, « Extrapulmonary manifestations of COVID-19 », *Nat. Med.*, vol. 26, n° 7, Art. n° 7, juill. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- [54] J. M. Connors et J. H. Levy, « COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation », *Blood*, vol. 135, n° 23, p. 2033-2040, juin 2020, doi: 10.1182/blood.2020006000.
- [55] G. Piazza *et al.*, « Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19 », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 76, n° 18, p. 2060-2072, nov. 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.070.
- [56] M. P. Nägele, B. Haubner, F. C. Tanner, F. Ruschitzka, et A. J. Flammer, « Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications », *Atherosclerosis*, vol. 314, p. 58-62, déc. 2020, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
- [57] F. Carbone, F. Montecucco, et M. Twickler, « SARS-CoV-2: What is known and what there is to know-Focus on coagulation and lipids », *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 50, n° 7, p. e13311, juill. 2020, doi: 10.1111/eci.13311.
- [58] J. E. Gómez-Mesa, S. Galindo-Coral, M. C. Montes, et A. J. Muñoz Martin, « Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 », *Curr. Probl. Cardiol.*, vol. 46, n° 3, p. 100742, mars 2021, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.
- [59] W. Shi, J. Lv, et L. Lin, « Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events », *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 146, p. 32-40, sept. 2020, doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.07.003.
- [60] P. Demelo-Rodríguez *et al.*, « Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels », *Thromb. Res.*, vol. 192, p. 23-26, août 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018.
- [61] S. Ahmed, O. Zimba, et A. Y. Gasparyan, « Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad », *Clin. Rheumatol.*, vol. 39, n° 9, p. 2529-2543, sept. 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05275-1.

- [62] E. J. T. Aguila *et al.*, « COVID-19 and its effects on the digestive system and endoscopy practice », *JGH Open Open Access J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 4, n° 3, p. 324-331, juin 2020, doi: 10.1002/jgh3.12358.
- [63] R. H. Hunt *et al.*, « COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist », *Dig. Dis. Basel Switz.*, vol. 39, n° 2, p. 119-139, 2021, doi: 10.1159/000512152.
- [64] P. Keshavarz, F. Rafiee, H. Kavandi, S. Goudarzi, F. Heidari, et A. Gholamrezanezhad, « Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation », *Clin. Imaging*, vol. 73, p. 86-95, mai 2021, doi: 10.1016/j.clinimag.2020.11.054.
- [65] J. Wu, S. Song, H.-C. Cao, et L.-J. Li, « Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis », *World J. Gastroenterol.*, vol. 26, n° 19, p. 2286-2293, mai 2020, doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2286.
- [66] F. Wang, H. Wang, J. Fan, Y. Zhang, H. Wang, et Q. Zhao, « Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia », *Gastroenterology*, vol. 159, n° 1, p. 367-370, juill. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
- [67] M. AlSamman, A. Caggiula, S. Ganguli, M. Misak, et A. Pourmand, « Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review », *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 38, n° 11, p. 2444-2454, nov. 2020, doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.054.
- [68] I. Gagliardi, G. Patella, A. Michael, R. Serra, M. Provenzano, et M. Andreucci, « COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 8, août 2020, doi: 10.3390/jcm9082506.
- [69] S. K. Kunutsor et J. A. Laukkanen, « Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis », *Ann. Med.*, vol. 52, n° 7, p. 345-353, nov. 2020, doi: 10.1080/07853890.2020.1790643.
- [70] G. Pei *et al.*, « Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 31, n° 6, p. 1157-1165, juin 2020, doi: 10.1681/ASN.2020030276.
- [71] S. Korff, H. A. Katus, et E. Giannitsis, « Differential diagnosis of elevated troponins », *Heart*, vol. 92, n° 7, p. 987-993, juill. 2006, doi: 10.1136/hrt.2005.071282.

- [72] M. Gottlieb et B. Long, « Dermatologic manifestations and complications of COVID-19 », *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 38, n° 9, p. 1715-1721, sept. 2020, doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011.
- [73] L. Sher, « Psychiatric disorders and suicide in the COVID-19 era », *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 113, n° 8, p. 527-528, août 2020, doi: 10.1093/qjmed/hcaa204.
- [74] « WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard ». <https://covid19.who.int> (consulté le juin 11, 2021).
- [75] S. Shi *et al.*, « Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China », *JAMA Cardiol.*, vol. 5, n° 7, p. 802-810, juill. 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- [76] R.-H. Du *et al.*, « Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study », *Eur. Respir. J.*, vol. 55, n° 5, mai 2020, doi: 10.1183/13993003.00524-2020.
- [77] F. Zhou *et al.*, « Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10229, p. 1054-1062, mars 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [78] E. A. Toraih *et al.*, « Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: A meta-regression and decision tree analysis », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 11, p. 2473-2488, nov. 2020, doi: 10.1002/jmv.26166.
- [79] D. T. Majure, L. Gruberg, S. G. Saba, C. Kvasnovsky, J. S. Hirsch, et R. Jauhar, « Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients With COVID-19 and Myocardial Injury », *Am. J. Cardiol.*, vol. 138, p. 100-106, janv. 2021, doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.060.
- [80] C. Bavishi, R. O. Bonow, V. Trivedi, J. D. Abbott, F. H. Messerli, et D. L. Bhatt, « Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review », *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 63, n° 5, Art. n° 5, 2020, doi: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.
- [81] M. Cecconi *et al.*, « Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 5, mai 2020, doi: 10.3390/jcm9051548.

- [82] N. Zhu *et al.*, « A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 8, p. 727-733, févr. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [83] T. Guo *et al.*, « Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) », *JAMA Cardiol.*, vol. 5, n° 7, p. 811-818, juill. 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- [84] G. Tersalvi, M. Vicenzi, D. Calabretta, L. Biasco, G. Pedrazzini, et D. Winterton, « Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms », *J. Card. Fail.*, vol. 26, n° 6, p. 470-475, juin 2020, doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009.
- [85] G. Tavazzi *et al.*, « Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock », *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 22, n° 5, p. 911-915, 2020, doi: 10.1002/ejhf.1828.
- [86] S. Dave, J. T. Thibodeau, K. Styrvoky, et S. H. Bhatt, « Takotsubo Cardiomyopathy in a Coronavirus Disease-2019–Positive Patient: A Case Report », *AA Pract.*, vol. 14, n° 11, p. e01304, sept. 2020, doi: 10.1213/XAA.0000000000001304.
- [87] P. Gabarre, G. Dumas, T. Dupont, M. Darmon, E. Azoulay, et L. Zafrani, « Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 », *Intensive Care Med.*, p. 1-10, juin 2020, doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.
- [88] G. Giustino *et al.*, « Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19 », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 76, n° 18, p. 2043-2055, nov. 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.069.