



**République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et
de la recherche scientifique.**



UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA

FACULTE DE MEDECINE

Département de Pharmacie

Mémoire de Doctorat d'Université

Spécialité Pharmacie

Soutenu

au CHU de Douera

Par

Mlle MOUSSA Rima

**Valeur pronostique du dosage des D-dimères chez les
patients COVID-19 Positifs**

Encadré par

- Professeur AMZIANE Belkacem Maitre de conférences A en anesthésie et réanimation

Devant le jury composé de

- Docteur FERHAT Khedaouedj : Maitre-assistante en anesthésie réanimation.
- Docteur IMOUDACHE Hicham : Maitre-assistant en chimie minérale.

REMERCIEMENTS

Je ne saurais débiter ce délicat exercice que constitue la rédaction de ces traditionnels remerciements sans commencer par vous, cher Professeur. Tout d'abord parce que vous êtes un exceptionnel directeur de thèse, mais également parce que vous êtes un formidable être humain. Même si vous avez probablement dû me répéter des dizaines de fois que je ne devais ma réussite qu'à moi-même, je ne peux m'empêcher de penser que c'est aussi grâce à vous. Vous avez su me rassurer et j'en avais besoin, me conseiller, m'apprendre le métier et m'aider à grandir professionnellement, et surtout, humainement. Vous avez été d'une patience inestimable durant cette année, même quand je posais cent questions à la minute. Que la Force soit avec vous, Maître. Je tiens à vous exprimer ma plus profonde reconnaissance pour m'avoir permis de travailler sur cette passionnante thématique, pour m'avoir accompagnée avec une telle bienveillance dès mes premiers pas dans le monde de la recherche et pour votre attitude toujours enthousiaste.

Cher Professeurs, je vous remercie vivement pour votre disponibilité malgré vos très nombreux engagements. C'est un honneur pour moi que vous soyez partie prenante dans l'évaluation de mon travail.

Merci au personnel travaillant au CHU de Douera de m'avoir permis de recueillir les données nécessaires à mon travail .

A ma famille, évidemment, Mon Grand-père l'être le plus chère à mes yeux, à ma mère adorée qui a toujours été là à mes côtés, à me soutenir quoi qu'il arrive, à mon père, et à toi ma grand-mère qui n'est plus là. Si cet accomplissement vous rend fiers, alors je suis la plus heureuse des filles. A l'avenir, j'essaierai de moins vous ennuyer avec mes trucs médicaux
A Nawel, ma sœur de cœur, ma psychothérapeute a mis-temps, je ne sais pas ce que je ferais sans toi. A Naila, même si je te connais depuis peu mais tu as été la personne qui m'a apporté de l'aide sans hésitation quand j'en avais besoin et ça je ne l'oublierai jamais. A Selsabil, Nadéra, Kaouthar, Meriem Amel, mes compagnons de galère et de réussites. Je suis infiniment reconnaissante pour votre amitié et votre soutien.

GLOSSAIRE

- **ACC** : anticoagulant circulant.
- **ARN** : Acide ribonucléique.
- **BPCO**: bronchopneumopathie chronique obstructive.
- **CoV** : Coronavirus.
- **HCoV** : Coronavirus humain.
- **HCoV-OC43** : coronavirus humain OC43.
- **HCoV-229E** : coronavirus humain 229E.
- **HCoV-NL63** : coronavirus humain NL63.
- **HCoV-HKU1** : coronavirus humain HKU1.
- **Sars-CoV 1** : Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère ou SARS-CoV 1.
- **Mers-CoV** : Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient.
- **Sars-CoV-2** : Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère ou SARS-CoV 2.
- **COVID-19** : Maladie du coronavirus 2019.
- **Kpb** : Kilo bases.
- **ORF** : Cadre de lecture ouvert.
- **HE** : Hémagglutinine transférase.
- **IG** : Immunoglobuline.
- **PP1A**: polyprotéines 1a.
- **PP1B**: polyprotéines 1b.
- **IFN**: interferon.
- **NSPs**: protéines non structurales.
- **RTC** : complexe de réplication-transcription.
- **ARNg**: Acide ribonucléique génomique.
- **RBD**: domaine récepteur-grippant .
- **ACE2** : **Enzyme** de conversion de l'angiotensine 2.
- **TMPRSS2** : **Protéase** transmembranaire, sérine 2.
- **Aa** : Acide aminé.
- **SDRA** : **Syndrome** de détresse respiratoire aiguë.
- **HTA**: Hypertension artérielle.
- **INSPQ** : Institut national de santé publique du Québec.

- **NYHA:** New York Heart Association.
- **RR:** risque relatif.
- **E :** Enveloppe.
- **ELISA:** Dosage immuno-enzymatique.
- **RT-PCR :** PCR de transcription inverse.
- **GPIIb-IX-V :** Glycoprotéine Ib-IX-V complexe.
- **TCA :** Temps de céphaline active.
- **TCK :** Temps de céphaline Kaolin.
- **TQ :** Temps de Quick.
- **KDa :** Kilo dalton.
- **TS :** Temps de saignement.
- **PAR :** Récepteurs activés par les protéines.
- **HBPM :** Héparines de bas poids moléculaires
- **OMS :** Organisation mondiale de la santé

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| PARTIE THEORIQUE | 1 |
| I. La COVID-19..... | 1 |
| 1. Généralités | 1 |
| 2. Agent pathogène | 1 |
| a. Définition..... | 1 |
| b. Phénotype du Sars COV-2..... | 2 |
| c. Génotype du SARS-CoV-2..... | 3 |
| d. Pouvoir infectieux..... | 4 |
| 3. Transmission..... | 4 |
| 4. Contagion | 5 |
| 5. Symptômes et manifestations cliniques | 5 |
| 6. Complications | 7 |
| a) Une Insuffisance respiratoire aiguë | 7 |
| b) Des infections secondaires..... | 7 |
| c) Des coagulopathies..... | 8 |
| d) Une atteinte du système nerveux central..... | 8 |
| 7. Facteurs de risque..... | 8 |
| a) L'obésité | 8 |
| b) L'âge | 9 |
| c) Le sexe | 9 |
| d) Personnes avec antécédents cardiovasculaires..... | 9 |
| e) Diabétiques, non équilibrés ou présentant des complications | 9 |
| f) Personnes ayant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser | 10 |
| g) Patients ayant une insuffisance rénale chronique dialysée | 10 |

- 8. Diagnostic.....11
 - a. Test moléculaire11
 - b. Tests immunologiques ou sérologiques.....11
 - c. Tests antigéniques12
- II. Physiologie de la coagulation13
 - 1. Rappel sur l’hémostase.....13
 - a. **Hémostase primaire**.....13
 - b. **Coagulation**14
 - c. **La fibrinolyse**15
 - 2. Classification des troubles hémostatiques15
 - a. Troubles de la coagulation.....15
 - b. Troubles thrombotiques.....16
 - 3. Méthodes et tests d’exploration in vitro de la coagulation17
 - a. Numération plaquettaire17
 - b. Le temps de céphaline activée.....17
 - c. Le temps de Quick.....17
 - d. Le temps de saignement (TS).....17
 - e. Taux de fibrinogène.....18
 - f. Dosage des D-dimères18
- III. COVID-19 et coagulation**.....22
 - 1. La COVID-19 et les paramètres de l’hémostase22
 - 2. La coagulation et l’inflammation22
 - 3. Gestion des problèmes de coagulation23
 - a. La surveillance par les tests de coagulation.....23
 - b. L’intérêt du dosage des D-dimères pour les patients atteints par la COVID-1924
- PARTIE PRATIQUE25
 - MATERIEL ET METHODE25
 - I. Objectif de l’étude25
 - 1. **Objectif principal de l’étude**.....25

| | |
|---|----|
| 2. Objectifs secondaires | 25 |
| II. Schéma de l'étude..... | 25 |
| IV. Gravité de la maladie | 26 |
| V. Diagnostique positif au Sars-COV-2 | 26 |
| VI. Analyses statistiques | 26 |
| • Résultats..... | 28 |
| 1. Caractéristiques de la population étudiée selon le sexe, âge, diagnostic et comorbidités | 28 |
| 2. Dosage de D-dimères chez les patients atteints par la COVID-19 | 30 |
| 3. Répartition du taux de D-dimères selon la sévérité de la maladie COVID-19 | 30 |
| 4. Influence des différents paramètres (âge, sexe, HTA, HTA+diabète, BPCO) sur la gravité de la maladie COVID-19 | 33 |
| • Discussion | 34 |
| • Limite de l'étude : | 35 |
| • CONCLUSION..... | 36 |
| • PERSPECTIVES..... | 36 |
| Liste des tableaux | 37 |
| Liste des figures : | 38 |
| Bibliographie | 39 |
| Annexes..... | 43 |

RESUME

Introduction Depuis le début de la pandémie en décembre 2019 à Wuhan, en Chine, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a touché plus de 184 millions de personnes dans le monde, et a entraîné environ 3,99 millions de décès dans le monde. En Algérie les nombre de contamination s'est élevé à 142 000, et a entraîné 3800 décès La sévérité et la mortalité liées à la COVID-19 sont largement associées à l'hypercoagulabilité. Par conséquent, les biomarqueurs de coagulation peuvent indiquer la gravité de la maladie et la mortalité, et aider à déterminer le triage des patients, les stratégies thérapeutiques et la surveillance du pronostic. Plusieurs études ont corrélé un taux élevé de D-dimère avec une gravité accrue et des résultats défavorables du COVID-19. Ainsi, les niveaux de D-dimères devraient être surveillés chez les patients COVID tôt après l'admission. L'objectif de ce travail élaboré sous forme de thèse est d'évaluer l'intérêt pronostic du dosage des D-dimères chez les patients atteints par la COVID 19.

Matériel et Méthode étude rétrospective ayant été menée sur des patients adultes hospitalisés pour la COVID-19 dans l'hôpital de Douera. le diagnostic était basé sur une réaction RT-PCR en temps réel positive sur des échantillons nasopharyngés et sur la présence de lésions spécifiques de la COVID-19 sur le scanner thoracique. la cohorte a été divisé en deux groupes, à savoir un groupe avec cas léger et un groupe avec cas critique comprenant les patients admis en unités de soin intensif et les patients décédés On a par la suite calculé la moyenne du taux de D-dimères pour chaque groupe de patients, ainsi que la p-value pour comparer entre les moyennes des deux groupes

Résultats Un total 77 patients ont participé à l'étude, dont 47 présentant un cas critique (87%). Les valeurs moyennes du dosage des D-dimères chez les patients avec cas léger et cas critique ont été 0.38 µg/ml et 1.42 µg/ml respectivement. La p-value étant à 0.025 a permis d'expliquer que seule la variabilité des D-dimères pouvait expliquer la différence significatives entre les deux valeurs de D-dimères.

Conclusion Un taux de D-dimères supérieur à 1.4 µg/ml à l'admission pourrait prédire efficacement la sévérité ou la mortalité à l'hôpital chez les patients atteints de la COVID-19, ce qui indique que le dosage des D-dimère pourrait être un marqueur précoce et utile pour améliorer la gestion des patients atteints de la COVID-19.

Mots-clefs D-dimères, pronostic, COVID-19, Sévérité, Mortalité

ABSTRACT

Introduction Since the outbreak of the pandemic in December 2019 in Wuhan, China, coronavirus disease 2019 (COVID-19) has affected over 176 million worldwide, and resulted in approximately 3,81 million deaths. COVID-related mortality is largely associated with hypercoagulability. Therefore, coagulation biomarkers may indicate disease severity and mortality, and help determine patient triage, therapeutic strategies and prognosis supervision. Several studies have correlated elevated D-dimer with increased severity and adverse outcomes of COVID-19. . Thus, D-dimer levels should be monitored in COVID patients early after admission.

Material and Methods A retrospective study was conducted on adult patients hospitalized for COVID-19 in our hospital. Diagnosis was based on a positive real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) on nasopharyngeal samples and chest CT. The cohort was divided into two groups, one group with a less severe case and one group with a critical case, including patients admitted to the intensive care unit and deceased patients. The median d-dimer rate was then calculated for each patient group, as well as the p-value to compare the median of te two groups.

Results A total of 77 patients participated in the study, 47 of whom had a critical case (87%). Median D-dimer assay values in patients with mild and critical cases were 0.38 µg/ml and 1.42 µg/ml, respectively. The p-value being at 0.025 allowed to explain that only the variability of D-dimers could explain the significant difference between the two values of D-dimers.

Conclusion A D-dimer level greater than 1.4 µg/ml at intake could effectively predict severity or mortality in hospital in COVID-19 patients, indicating that D-dimersdimeran could be an early and useful marker to improve the management of COVID-19 patients.

Key-words D-dimers, prognosis, COVID-19, severity, mortality.

PARTIE THEORIQUE

I. La COVID-19

1. Généralités

Selon l'OMS, les coronavirus (CoV) forment une grande famille de virus qui provoquent des manifestations allant du simple rhume à des maladies plus graves tels que le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).

Quatre coronavirus sont responsables chez l'homme d'infections respiratoires fréquentes et le plus souvent bénignes, il s'agit des HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1. À côté de ces coronavirus humains endémiques, trois nouveaux coronavirus d'origine zoonotique ont émergé dans la population humaine ces vingt dernières années. Il s'agit du Sars-CoV(-1) apparu en 2003, du Mers-CoV apparu en 2012, et du Sars-CoV-2 apparu en 2019. Ces trois coronavirus sont responsables d'un syndrome respiratoire sévère. L'épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère due au Sars-CoV-1 a touché environ 8 000 individus et occasionné environ 800 décès mais a été jugulée en quelques mois. Le Mers-CoV a occasionné plus de 2 500 cas depuis 2012 avec une mortalité de l'ordre de 35 %. Le Sars-CoV-2 est actuellement responsable d'une pandémie majeure avec une mortalité importante chez les sujets âgés ou présentant des comorbidités [1].

La maladie à coronavirus 2019 est une maladie respiratoire contagieuse. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue. Elle a été identifiée pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagé à travers le monde pour devenir la première pandémie causée par un coronavirus [2].

D'abord nommé 19-nCoV, et par la suite, le 11 février 2020, cette maladie a été renommée COVID-19 par l'OMS, abréviation de « Coronavirus Disease 2019 »

2. Agent pathogène

a. Définition

Les Coronavirus sont des virus à ARN et contiennent les plus grands génomes de tous les virus à ARN. Les Coronavirus appartiennent à la sous-famille des Coronavirinae dans la famille des Coronaviridae de l'ordre des Nidovirales, et cette sous-famille comprend quatre genres α -coronavirus, β -coronavirus, γ -coronavirus et δ -coronavirus. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus, genres β -coronavirus [1].

Tableau 1. Classification des coronavirus responsables d'infections humaines [1].

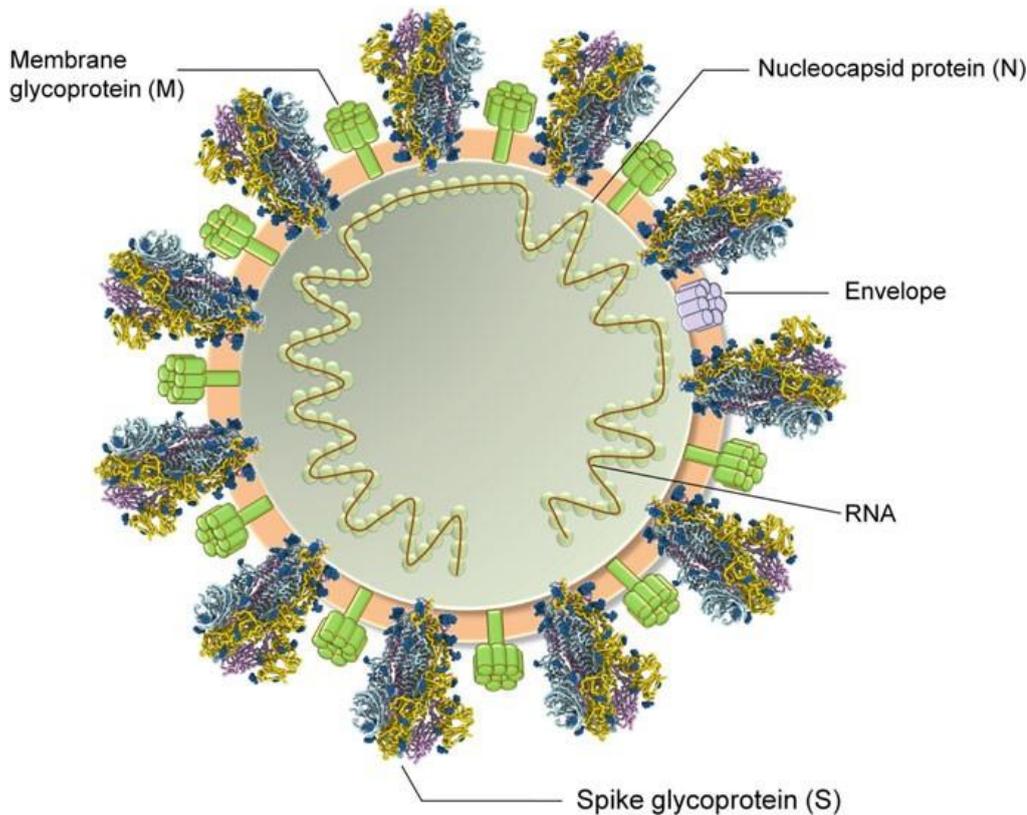
| Genres | Sous-genres | Espèces |
|---|---------------|-----------------------|
| Alphacoronavirus | Duvinacovirus | HCoV-229 ^E |
| | Setracovirus | HCoV-NL63 |
| Betacoronavirus | Embecovirus | HCoV-OC43 |
| | Merbecovirus | HCoV-HKU1 |
| | Sarbecovirus | Mers-CoV |
| | | Sars-CoV-1 |
| | Sars-CoV-2 | |
| HCoV Human coronavirus ; MERS Middle East Respiratory Syndrome ; SARS Severe Acute Respiratory Syndrome. | | |

b. Phénotype du Sars COV-2

Les coronavirus sont des particules enveloppées, pléomorphes ou sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S (figure 1). Au microscope électronique, les virions des Coronavirus ont de gros peplomères qui le font ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie « couronne ».

Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S). Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE) [4].

Le SRAS-CoV-2 possède des protéines virales de surface, à savoir la glycoprotéine de pointe (S), qui sert d'intermédiaire de l'interaction avec le récepteur de surface cellulaire ACE2. La glycoprotéine membranaire virale (M) et l'enveloppe (E) du SRAS-CoV-2 sont intégrées dans la bicouche lipidique dérivée de la membrane hôte encapsulant la nucléocapside hélicoïdale comprenant l'ARN viral [1].

Fig. 1 Structure du SRAS-CoV-2.[44]

c. Génotype du SARS-CoV-2

Le génome des coronavirus est une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN). C'est l'un des plus grands virus à ARN connus. Les protéines structurales comprennent les protéines de pointe (S), d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N).

- La glycoprotéine de surface (S) qui forme des spicules à la surface du virion, lui conférant son aspect caractéristique en microscopie électronique. C'est une glycoprotéine jouant un rôle majeur dans le pouvoir infectieux du virus car elle se lie au récepteur cellulaire, permettant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire nécessaire à la pénétration du virus dans la cellule [1].
- Les Protéines membranaires (M), responsables de la mise en forme des virions.
- Les protéines d'enveloppe (E), responsables de l'assemblage et de la libération des virions.
- Les protéines de la nucléocapside (N) sont impliquées dans l'empaquetage du génome de l'ARN et des virions et jouent un rôle dans la pathogénicité en tant qu'inhibiteur de l'interféron (IFN) [6].

Comme les autres virus à ARN, la diversité génétique du Sars-CoV2 est essentielle à sa survie et sa pathogénèse.

Dans une étude réalisée sur l'origine du SRAS-CoV-2, il a été démontré que les mutations aléatoires et la recombinaison sont deux sources principales de diversité génétique dans ce virus. À cet égard, neuf profils de recombinaison présumés ont été identifiés dans le génome du SRAS-CoV-2, y compris

six régions de recombinaison critiques dans le gène S et une dans chacun des gènes RdRp, nsp13 et ORF3a [3].

d. Pouvoir infectieux

Le SARS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface.

Lorsque la glycoprotéine S se lie à l'ACE2, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéase transmembranaire sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2) et la cathepsine. La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2.

La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes et le tropisme cellulaire et facilite l'attachement viral aux cellules cibles. La sous-unité S2 est une unité qui intervient dans la fusion des membranes virales et cellulaires, assurant l'entrée virale par endocytose.

Une étude récente a montré que l'affinité entre la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 et l'efficacité de liaison de l'ACE2 est 10 à 20 fois plus élevée que celle du SARS-CoV, ce qui pourrait expliquer la capacité hautement infectieuse du SARS-CoV-2 [6].

3. Transmission

Le caractère enveloppé des coronavirus leur confère une certaine fragilité dans le milieu extérieur, l'enveloppe virale indispensable au pouvoir infectieux étant dégradée par la chaleur, la dessiccation, les détergents et les solvants. De ce fait, la transmission de l'infection se fait essentiellement d'individu à individu par voie respiratoire [1].

Il existe trois voies de transmission principales pour la COVID-19 :

1) la transmission par gouttelettes, elle a été signalée lorsque des gouttelettes respiratoires (Produites lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue) sont ingérées ou inhalées par des personnes proches à proximité ;

2) la transmission par contact, elle peut se produire lorsqu'un sujet touche une surface ou un objet contaminé par le virus et touche ensuite sa bouche, son nez ou ses yeux.

3) la transmission par aérosol [8]. Elle peut se produire lorsque des gouttelettes respiratoires se mélangent dans l'air, formant des aérosols et peuvent provoquer une infection lors de l'inhalation de fortes doses d'aérosols dans les poumons dans un environnement relativement fermé [7].

Ces aérosols de proximité sont émis en quantité variable quand la personne respire, parle, chante, tousse, éternue, etc. La distance sur laquelle pourront se déplacer les aérosols de différentes tailles

(moins de 100 μm) varie en fonction de leur diamètre aérodynamique. Les données expérimentales et épidémiologiques disponibles soutiennent une transmission par aérosols à proximité, c'est-à-dire à moins de deux mètres, mais il n'est pas exclu que, dans certains contextes, les aérosols puissent se déplacer à distance. La distance maximale demeure imprécise, mais il est peu probable que ce soit au-delà de quelques mètres [8].

4. Contagion

La période de contagion est la période pendant laquelle la personne infectée peut transmettre la maladie à une autre personne. En se basant sur la détection de l'ARN du virus dans les échantillons respiratoires et la capacité à faire pousser le virus en culture, la période estimée de contagiosité maximale du SRAS-CoV-2 se situe autour de la journée d'apparition des symptômes ; elle débute quelques jours avant et décline de manière graduelle pendant les jours suivants. Une recension des études visant à établir la durée de la période infectieuse a montré que le virus viable a été cultivé à partir d'échantillons respiratoires de 1 à 6 jours avant le début des symptômes. Une étude épidémiologique de grande envergure réalisée à Taiwan a montré que les cas secondaires avaient été exposés pendant la période précédant l'apparition des symptômes chez les cas index et jusqu'à cinq jours après, aucune transmission n'ayant été documentée lorsque l'exposition survenait six jours ou plus après le début de la maladie chez le cas index. Une revue rapide de la littérature de l'INSPQ indique que les personnes asymptomatiques transmettent peu le SRAS-CoV-2 en comparaison avec les personnes symptomatiques [9].

5. Symptômes et manifestations cliniques

Les signes et symptômes les plus communs chez l'adulte sont

❖ Une Fièvre (71 % – 89 %)

- La fièvre peut être absente lors de l'admission du patient à l'urgence et évoluer en cours d'hospitalisation;
- Semble moins fréquente chez les enfants (42-57 %)
 - En effet, les enfants peuvent ne pas présenter de fièvre ou avoir une fièvre brève (1 à 3 jours) qui disparaît rapidement.
- Des frissons ont également été rapportés chez 11 à 18% des patients atteints de la COVID-19.

L'évolution clinique de la fièvre n'est pas encore entièrement connue, mais selon les cas rapportés jusqu'à présent, elle peut être prolongée et intermittente.

❖ Symptômes respiratoires

- Toux
- Rapportée chez 56 % à 80 % des patients adultes
- Moins fréquente chez les enfants (48-54 %)
- Généralement sèche.
 - Essoufflements
- Rapportés chez 18 à 35 % des patients
- Plus fréquents chez les patients qui ont la forme sévère de la maladie.
 - Production d'expectoration
- Rapportée chez 26 % à 42% des patients.
 - Difficulté respiratoire
- Rapportée chez 18 % à 55 % des patients
- Plus fréquente chez les patients qui ont la forme sévère de la maladie et ceux admis aux soins intensifs
- Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le développement de la dyspnée est généralement de 5 à 8 jours.
 - Une hypoxie silencieuse a également été rapportée chez certains patients

❖ **Fatigue ou asthénie**

- Rapportée chez 29 % à 46 % des patients;

❖ **Myalgie**

- Rapportée chez 15 % à 61 % des patients.

❖ **Douleurs thoraciques**

- Rapportées chez 15 % à 46 % des patients
- Peut indiquer une pneumonie.

❖ **Symptômes gastro-intestinaux ;**

- L'anorexie est rapportée chez 10 à 41 % des patients.
- Des nausées, des vomissements et de la diarrhée ont été rapportés chez 1 % à 14 % des patients.

Les patients peuvent présenter des nausées ou de la diarrhée 1 à 2 jours avant l'apparition de la fièvre et des difficultés respiratoires ;

La diarrhée et les vomissements semblent plus fréquents chez les enfants (57 %) que chez les adultes (8 %).

Des douleurs abdominales auraient été rapportées chez près de 2 % des patients.

❖ Anosmie brutale

- Plusieurs sources d'information rapportent une hausse des cas d'anosmie d'apparition brutale sans obstruction nasale et parfois accompagnée d'une anomalie du goût (dysgeusie) ou d'une disparition du goût (agueusie) chez des patients suspects ou confirmés COVID-19;
- La perte de l'odorat pourrait survenir de façon isolée sans inflammation et sans être associée aux symptômes de fièvre et toux normalement reconnus;
- La durée moyenne de l'anosmie est d'environ 9 jours et la majorité des patients récupèrent la totalité de leur fonction olfactive à l'intérieur d'une période de 28 jours

❖ Manifestations neurologiques

- Les manifestations neurologiques associées à la COVID-19 sont généralement bénignes, principalement des céphalées (maux de tête) observées en moyenne dans 25 % des cas et des étourdissements dans environ 10-15 % des cas;
- Une altération de la conscience (sommolence, confusion, coma) peut aussi être présente lors de l'admission des patients à l'hôpital, et est généralement associée à un mauvais pronostic;
- Les complications neurologiques plus sévères telles que le syndrome de Guillain-Barré, l'encéphalite, l'encéphalopathie et la méningite associés à la COVID-19 constituent quelques cas isolés dans la littérature et semblent plus rares.

Les manifestations cutanées, maux de gorge et rhinorrhée (écoulement nasal) restent rares comme symptômes [10].

6. Complications

La COVID-19 est connue pour provoquer des atteintes respiratoires parfois lourdes, mais aussi d'autres déficiences neurologiques, neurocognitives, cardiovasculaires, digestives, hépatorénales, métaboliques, psychiatriques, etc. [5].

a) Une Insuffisance respiratoire aiguë

L'atteinte pulmonaire avec insuffisance respiratoire survenant classiquement après 7 à 10 jours d'évolution est fréquente et peut s'accompagner d'une insuffisance respiratoire sévère remplissant typiquement les critères de Berlin pour le SDRA et nécessitant le plus souvent une intubation endotrachéale dans les 24-48 heures [23].

b) Des infections secondaires

Une complication possible mais pas courante. La perturbation du surfactant et des cellules dans les voies respiratoires peut fournir un accès et une riche source de nutriments, favorisant une croissance bactérienne rapide [12].

- **Des lésions rénales aiguës**

L'atteinte rénale chez les patients atteints de COVID-19 est courante et peut aller de la présence d'une protéinurie et d'une hématurie à une lésion rénale aiguë nécessitant un traitement de remplacement rénal [13].

- **Des lésions myocardiques**

Les réponses inflammatoires systémiques avec pneumonie peuvent conduire à une insuffisance myocardique non ischémique, en particulier en présence de maladies cardiovasculaires préexistantes [14].

c) **Des coagulopathies**

La coagulopathie associée au COVID-19 est caractérisée par une légère thrombocytopénie, un léger allongement du temps de prothrombine, des taux élevés de D-dimère et des taux élevés de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur Von Will brand. Les

Niveaux de D-dimère, un produit de dégradation de la fibrine réticulée, sont en corrélation avec la gravité de la maladie et prédisent le risque de thrombose, la nécessité d'une assistance respiratoire [36].

d) **Une atteinte du système nerveux central**

Outre l'insuffisance respiratoire, de nombreux patients hospitalisés présentent des manifestations neurologiques allant de maux de tête et de perte d'odorat à la confusion et aux accidents vasculaires cérébraux. La COVID-19 devrait également avoir des effets néfastes sur le système nerveux à long terme [15].

7. Facteurs de risque

Le surpoids et l'obésité, l'âge avancé, le sexe masculin, la présence d'une dyspnée, l'élévation des paramètres inflammatoires et la lymphopénie semblent être des facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 chez les patients hospitalisés. L'identification de ces facteurs de risque, facilement identifiables en pratique clinique, semble importante à la fois pour améliorer la prise en charge des patients mais également pour guider la mise en place de mesures de santé publique afin de limiter l'impact de cette pandémie dans les populations les plus fragiles [16].

a) **L'obésité**

L'obésité est classiquement, associée à différentes pathologies dont plusieurs (diabète, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires) ont été reconnues accroissant le risque de COVID-19 sévère et de décès.

Toutes les études s'accordent à dire que l'obésité représente un facteur de risque de voir la COVID-

19 évoluer vers une forme plus sévère, avec, en particulier, la nécessité de transférer le patient en USI pour recourir à une assistance mécanique ventilatoire pour un SDRA et une incidence accrue de décès [17].

b) L'âge

Bien que toutes les tranches d'âge soient exposées au risque de contracter la COVID-19, les personnes âgées sont nettement plus susceptibles d'en mourir ou d'attraper une maladie grave à cause de l'infection, puisque le taux de mortalité des plus de 80 ans est cinq fois plus élevé que la moyenne. D'après les estimations, 66 % des personnes âgées de 70 ans ou plus présentent déjà au moins une pathologie qui les expose à un risque accru d'être gravement touchées par la COVID-19 [18].

c) Le sexe

À travers tous les âges les hommes risquent plus d'être hospitalisés, d'entrer en service de réanimation et de décéder que les femmes. Les hypothèses mises en avant pour expliquer ces différences sont souvent d'ordre comportemental. Rien actuellement ne permet d'infirmer ou de confirmer ces hypothèses, ni d'ailleurs d'en évaluer la plausibilité [19].

d) Personnes avec antécédents cardiovasculaires

Selon les données de Santé publique France :

- HTA 36 % des patients admis en réanimation du 6 avril au 18 mai avaient une HTA, qui représente en fréquence la deuxième (25%) des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique.

- Antécédents cardiaques 19 % des patients admis et 31 % de ceux décédés en réanimation du 16 mars au 17 mai 2020 avaient une pathologie cardiaque antérieure. Une pathologie cardiaque antérieure est la première, en fréquence (34 %), des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique.

Données de la cohorte anglaise

En termes de risque de décès hospitalier

- Le RR rapporté pour les maladies cardio-vasculaires chroniques, (définies comme l'insuffisance cardiaque chronique, l'ischémie myocardique, les maladies valvulaires ou congénitales sévères nécessitant un suivi à vie) est de de 1,27 (1,20-1,35).

- Le RR observé pour les maladies cérébro-vasculaires /démences est de 1,79 (1,67-1,93).

- L'HTA n'apparaît pas comme un facteur de risque (RR 0,95 (0,89-1,01)).

e) Diabétiques, non équilibrés ou présentant des complications

Données de Santé publique France le diabète, sans autre précision, est listé d'une part comme présent chez 25% et 31 % des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, d'autre part comme

la troisième (16 %), en fréquence, des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique.

Données de la cohorte anglaise le ratio de risque est décrit comme variant en fonction du niveau de contrôle du diabète avec un RR de 1,50 (1,40-1,60) pour le diabète contrôlé (HbA1c < 58 mmol/mol), et de 2,36 (2,18-2,56) en cas de non contrôle glycémique (HbA1c > 58 mmol/mol).

f) Personnes ayant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser

BPCO, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose

Données de Santé publique France cette pathologie est listée comme présente chez 16 % et 22 % des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, et comme la troisième (16 %), en fréquence, des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique.

Données de la cohorte anglaise le risque est rapporté et précisé pour les maladies respiratoires chroniques autres que l'asthme (BPCO, maladies fibrosantes pulmonaires, dilatation des bronches, mucoviscidose), avec un RR de 1,78 (1,67- 1,90), et pour l'asthme avec un RR de 1,11 pour l'asthme sans traitement corticoïde récent, et de 1,25 (1,08-1,44) en cas de traitement corticoïde récent . L'analyse multivariée de Cummings et al. Menée chez 1 150 adultes avec COVID-19 confirmé, dont 22 % avec forme critique, observe un RR ajusté pour les maladies respiratoires chroniques de 2,94 (1,48–5,84).

g) Patients ayant une insuffisance rénale chronique dialysée

Données de Santé publique France l'existence d'une maladie rénale chronique est répertoriée chez 6 % et 9 % des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, et représente 12 % des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique.

D'après les données de la cohorte anglaise le RR associé à cette comorbidité, définie par un débit de filtration glomérulaire estimé de moins de 60 ml/mn/1,73 m², est de 1,72 (1,62-1,83). Une étude portant sur 3 391 patients avec COVID-19 confirmé, dont 210 (6,2 %) étaient porteurs d'une maladie rénale chronique rapporte que la proportion de patients âgés était plus élevée dans ce groupe de population, et que dans une analyse sans ajustement sur l'âge, les risques de décès et d'intubation sont plus élevés (risque relatif [IC 95 %]. 2,51 [1,82–3,47]., p < 0,001 et 2,05 [1,40–3,01]., p < 0,001, respectivement). En stratifiant la population de l'étude par classes d'âge, les auteurs ont observé un risque significativement plus élevé de décès chez les patients âgés de 60 ans à 79 ans, mais pas chez ceux de 80 ans ou plus. Ils rapportent aussi un risque plus élevé de décès par fibrillation auriculaire, défaillance cardiaque, et ischémie myocardique en cas de maladie rénale chronique. Une autre étude, portant sur 197 patients rapporte qu'une maladie rénale préexistante ou aiguë est un critère prédictif indépendant d'évolution vers une forme grave de COVID-19 [20].

Une autre étude qui semble montrer que le groupe sanguin O serait associé à un risque plus faible d'infection par le SARS-CoV-2 ainsi qu'à un risque plus faible de développer une forme sévère ou de décéder suite à l'infection au COVID-19. Le statut Rhésus semble également influencer cette relation, les sujets négatifs ayant moins de risque d'infection ou de forme grave. Ces données sont issues d'une étude observationnelle en population générale. Les résultats ont été analysés après ajustement sur les paramètres sociodémographiques (hors ethnicité) et les comorbidités [21].

8. Diagnostic

Le diagnostic du COVID-19 repose sur un ensemble de critères épidémiologiques (contact pendant la période d'incubation), de symptômes cliniques ainsi que sur des examens biologiques (tests d'amplification des acides nucléiques) et d'imagerie [22]. Le scanner thoracique est indiqué pour guider la prise en charge et le suivi des symptômes pulmonaires chez un patient suspect ou atteint du COVID-19. L'expérience du CHU de Lyon (étude sur 697 patients, prévalence de 41 % (preuve virologique), soumise pour publication) qui incluait des patients nécessitant une hospitalisation pour une pathologie liée ou non au COVID-19, a retrouvé une sensibilité du scanner de 90,2 %, une spécificité de 88 %, une valeur prédictive positive de 84,1 % et une valeur prédictive négative de 92,7 % (gold standard virologique) [20].

La qualité de la réalisation des prélèvements (écouvillon nasal profond) et la durée de transport vers les laboratoires sont des points essentiels pour éviter les faux négatifs [22].

Les principaux moyens de diagnostic de la COVID-19 sont :

a. Test moléculaire

La réaction en chaîne par transcription inverse-polymérase (RT-PCR) : La RT-PCR est un test de diagnostic qui utilise des échantillons de prélèvement nasal, d'aspiration trachéale ou de lavage broncho alvéolaire (LBA). La principale méthode de diagnostic étant le prélèvement d'échantillons des voies respiratoires supérieures par écouvillonnage nasopharyngien et oropharyngien [24].

b. Tests immunologiques ou sérologiques

Des tests immunologiques permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID-19. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests immunochromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène. La question qui se pose est celle de l'utilisation de ces tests comme outil épidémiologique. La réponse à cette question dépend de leur fiabilité en termes de spécificité (éviter les faux positifs)

et de sensibilité (éviter les faux négatifs). A ce jour, de très nombreux tests sont proposés, dont de nombreux tests chinois, avec des spécificités et des sensibilités variables mais globalement élevées. La variabilité des résultats dépend de la fenêtre immunitaire. Elle doit être adéquate, ni trop tôt ni trop tard, afin de générer un résultat qui soit interprétable [25].

c. Tests antigéniques

Ces tests détectent la présence de protéines virales (antigènes) exprimées par le virus SARS-COV-2 dans un échantillon prélevé au niveau des voies respiratoires (écouvillonnage oro ou nasopharyngé, crachats) [26].

Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en usage clinique dans le cadre du COVID-19, comme l'a souligné l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans sa position du 08 avril.

II. Physiologie de la coagulation

1. Rappel sur l'hémostase

L'hémostase est un processus physiologique déclenché par une lésion vasculaire. Elle implique des mécanismes biochimiques intracellulaires et l'activation des facteurs plasmatiques de la coagulation, circulant sous forme de précurseurs inactifs dans le sang.

L'hémostase physiologique comporte quatre étapes

1. vasoconstriction (temps vasculaire) ;
2. formation du thrombus blanc (temps plaquettaire) ;
3. coagulation sanguine plasmatique (hémostase secondaire) ;
4. fibrinolyse.

Les deux premières étapes constituent l'hémostase primaire par opposition à la 3^{ème}, la coagulation, qui est qualifiée d'hémostase secondaire. Vient ensuite la fibrinolyse.

L'équilibre entre tous les mécanismes biochimiques intracellulaires, les facteurs pro-coagulants et les mécanismes anticoagulants (système fibrinolytique, facteurs et système de l'anticoagulation naturelle...) est fondamental. Cet équilibre assure le maintien de l'état liquide du sang dans l'appareil cardiovasculaire. La rupture de cet équilibre entraîne l'apparition d'un processus hémorragique ou thrombotique [28].

a. Hémostase primaire

Il s'agit de l'ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire. Le clou plaquettaire, ou thrombus blanc, est le produit final de l'hémostase primaire qui est secondairement consolidé par la mise en œuvre des processus de la coagulation. Quatre acteurs principaux dominent cette phase : les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur Will-brand (VWF) [29].

- **Temps vasculaire**

Après une lésion vasculaire, l'hémostase primaire est favorisée par une vasoconstriction immédiate du vaisseau lésé, réduisant ainsi son calibre, ralentissant le débit sanguin et diminuant les pertes sanguines, ce qui favorise les interactions entre plaquettes et endothélium.

- **Temps plaquettaire**

L'endothélium vasculaire n'est pas thrombogène à l'état basal. Une lésion vasculaire permet le contact entre les plaquettes et le sous-endothélium, thrombogène en raison de sa composition (collagène, structures micro fibrillaires). Le facteur Willebrand est une molécule multimérique de

très haut poids moléculaire synthétisée par la cellule endothéliale et le méga caryocyte. Sa liaison au collagène induit une modification conformationnelle de ce facteur Willebrand, permettant sa liaison à la glycoprotéine plaquettaire GPIb-IX-V. Les plaquettes adhèrent ainsi au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur Willebrand. Cette adhésion déclenche leurs activations.

Le complexe GPIIb-IIIa sert de ligand au facteur Willebrand et au fibrinogène. Ces deux protéines permettent, en liant les plaquettes entre elles, la formation d'agrégats plaquettaires.

Les produits sécrétés (ADP, sérotonine), ou formés (thromboxane A₂) lors de l'activation des plaquettes ont leurs propres récepteurs spécifiques à la surface des plaquettes ils se fixent sur les plaquettes qui passent à proximité et les recrutent, amplifiant le processus d'activation plaquettaire [30].

b. Coagulation

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire par le biais d'une série de réactions enzymatiques dont le contrôle continu permet une restriction locale sans diffusion à distance de la zone lésionnelle.

Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine et assurant la rétro activation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire [29].

Initiation de la coagulation (voie extrinsèque)

Une lésion vasculaire libère le facteur tissulaire (FT) qui se fixe et active le facteur VII de la coagulation. Ce complexe FT/FVIIa active préférentiellement le facteur X, mais aussi le facteur IX (permettant une interaction entre voies extrinsèque et intrinsèque).

Amplification de la coagulation (voie intrinsèque)

Cette voie fait intervenir les facteurs contacts le facteur XII et le kininogène de haut poids moléculaire qui se fixent sur les surfaces chargées électro-négativement. La fixation du facteur XII sur ce type de surface induit son activation par protéolyse. Le facteur XIIa active le facteur XI. Celui-ci active, en présence de calcium, le facteur IX, qui lui-même, complexé avec le facteur VIIIa, active le facteur X.

Le facteur Xa est le carrefour de rencontre de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque. La prékallicroïne transformée en kallicroïne par le facteur XIIa amplifie l'activation de cette phase

contact en induisant la formation de ce facteur XIIIa.

Génération de la thrombine et formation de la fibrine

Le facteur Xa, en présence de son cofacteur d'activation, le facteur Va, transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Les traces de thrombine produites activent le facteur VIII et le facteur V, amplifiant ainsi la génération de thrombine.

La formation du caillot correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, qui forme des polymères stabilisés par le facteur XIII.

Des mécanismes de régulation

L'antithrombine inhibe les protéines activées de la coagulation IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa.

La thrombomoduline capte la thrombine libre et inhibe ses fonctions coagulantes. De plus, ce complexe active la protéine C. La protéine C activée, en présence de son cofacteur, la protéine S, inhibe par protéolyse les facteurs Va et VIIIa. La protéine C et la protéine S sont vitamine K-dépendantes.

La voie extrinsèque de la coagulation est régulée par le TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Le TFPI forme un complexe avec le complexe FT/FVIIa et le facteur Xa, limitant ainsi la génération de facteur Xa

c. La fibrinolyse

Le caillot hémostatique ne joue qu'un rôle temporaire. Lorsque la structure et la fonction tissulaire sont restaurées par le processus de cicatrisation, il doit disparaître.

La fibrine fixe de façon spécifique le plasminogène et l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Le complexe tri moléculaire accélère la vitesse de réaction entre le t-PA et le plasminogène. La plasmine, formée au contact de la fibrine, entraîne sa protéolyse en produits de dégradation de la fibrine [30].

2. Classification des troubles hémostatiques

Ils sont principalement classés comme troubles de la coagulation et troubles thrombotiques.

a. Troubles de la coagulation

Les troubles de la coagulation ou coagulopathies sont un groupe d'affections (acquises ou héréditaires) du système de la coagulation sanguine. C'est une condition dans laquelle la capacité du sang à coaguler est altérée. Elles sont la cause ou la conséquence des hémorragies obstétricales graves [36].

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

❖ Troubles de l'hémostase primaire

• Anomalies de la paroi du vaisseau

Le vaisseau sanguin est l'un des composants impliqués dans l'hémostase. Tout dommage structural de l'endothélium ou du collagène de soutien peut entraîner un saignement. Anomalies plaquettaires
 Troubles plaquettaires quantitatifs peuvent être dus à une diminution du nombre des plaquettes (thrombocytopenie) ou à une augmentation du nombre (thrombocytose).

- Thrombocytopenie diminution du nombre de thrombocytes en dessous de 150 000 / μl ($150 \times 10^9 / \text{L}$). C'est une cause importante de saignements excessifs ou anormaux. Troubles du système de coagulation (troubles de l'hémostase secondaire). Les troubles de la coagulation dus à des déficiences en facteurs de coagulation se manifestant par des hématomes ou des saignements prolongés après une laceration ou toute intervention chirurgicale. Des saignements dans les voies gastro-intestinales et urinaires sont également fréquents. Le défaut de coagulation peut être dû à des déficiences héréditaires ou acquises du facteur de coagulation et il peut être quantitatif ou qualitatif.
- Congénitale hémophilie A, B ; maladie de Von Willebrand ; autres déficits en facteurs de coagulation [XI, VII, II, V, X].
- Acquis carence en vitamine K, maladie du foie, coagulation intravasculaire disséminée.

b. Troubles thrombotiques

Trois anomalies principales qui provoquent la formation de thrombus sont

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

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

Les troubles thrombotiques dus à des anomalies de l'hémostase peuvent survenir en raison d'anomalies héréditaires et acquises de deux composants de l'hémostase normale le système de régulation de la coagulation ou le système fibrinolytique [31].

3. Méthodes et tests d'exploration in vitro de la coagulation

La coagulation plasmatique a pour but la formation d'un thrombus solide qui vient renforcer le clou plaquettaire fragile afin d'arrêter l'hémorragie. L'exploration de la coagulation se fait in vitro par plusieurs méthodes destinées à l'étude, soit d'une phase de la coagulation, soit d'un facteur particulier [32].

Les tests de coagulation les plus courants sont réalisés en routine. Ces tests comprennent la numération plaquettaire, le temps de saignement, le temps de prothrombine (TP), le temps de thromboplastine partielle avec activateur (TCA), le temps de thrombine, le dosage spécifique de l'activité du facteur plasmatique, notamment les facteurs anti hémophiliques et ceux du complexe prothrominiques PPSB, le taux de fibrinogène plasmatique et les produits de dégradation de la fibrine et les inhibiteurs de l'antithrombine 3 et les protéines C et S [29].

a. Numération plaquettaire

La détermination de la numération plaquettaire constitue une étape importante de l'exploration biologique des patients avec hémorragies excessives. Un résultat normal élimine la possibilité de thrombopénie comme cause de saignement et permet d'assurer que les tests fonctionnels plaquettaires ultérieurs ne vont pas être affectés par une thrombopénie. En effet, une faible numération plaquettaire affecte un grand nombre de tests fonctionnels des plaquettes discutés ci-dessous sauf la cytométrie en flux [29].

b. Le temps de céphaline activée

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, silice micronisée ou autre) et de calcium ajouté en excès. Le temps de coagulation mesuré est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés [33].

c. Le temps de Quick

Le temps de Quick (TQ) est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et de calcium.

Le temps de coagulation mesuré est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 11 et 13 secondes pour la plupart des réactifs. Le TQ est allongé lorsqu'il dépasse de plus de 2 secondes le temps du témoin [33].

d. Le temps de saignement (TS)

Le temps de saignement (TS) permet une exploration globale de l'hémostase primaire in vivo, nécessaire au diagnostic étiologique des syndromes hémorragiques. Le temps de saignement est le temps nécessaire à l'arrêt d'une hémorragie localisée au niveau d'une plaie cutanée superficielle [33]. L'intérêt essentiel du temps de saignement est d'évaluer les capacités fonctionnelles des plaquettes lorsque leur numération est normale [29].

e. Taux de fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie qui joue un rôle essentiel dans l'hémostase. Cette molécule homodimérique de 340 kDa, constituée de six chaînes polypeptidiques circule dans le plasma à une concentration physiologique de 1.5 à 3.5 g/L [34].

f. Dosage des D-dimères

Les D-dimères sont des produits de dégradation finale de la fibrine. Ils regroupent un ensemble de molécules de taille moléculaire variable mais qui comportent toutes un motif protéique commun le motif D-D.

Les D-dimères de masse moléculaire de l'ordre de 195 kDa. Il est cependant fréquent de rencontrer dans la circulation un mélange de fragments (dimères, trimères, tétramères) contenant un ou plusieurs motifs D-D en raison de l'action partielle de la plasmine sur le réseau de fibrine [35]

Prélèvement

Influence du type et de la taille de l'aiguille

Il est actuellement recommandé d'utiliser des aiguilles ayant un diamètre compris entre 19 et 22 G (gauges). Les échantillons doivent être obtenus par ponction veineuse la moins traumatique possible, afin de limiter le risque de développer des caillots qui peuvent avoir un impact sur la concentration mesurée de D-dimères. L'utilisation d'une aiguille de type papillon (petite aiguille fixée à des ailettes en plastique souple et connectée au tube par l'intermédiaire d'un tube flexible) est généralement déconseillée. En effet, le passage du sang dans la tubulure peut potentiellement déclencher la cascade hémostatique et engendrer de l'hémolyse. Toutefois, plusieurs études ont démontré que l'utilisation de ces dispositifs n'avait pas d'influence sur le dosage des D-dimères. En cas de prélèvement utilisant un tube « sous vide », il est important de purger la tubulure à l'aide d'un premier tube pour éliminer l'air contenu dans la tubulure, et ainsi éviter la collecte d'un volume de sang inférieur à la quantité exacte requise pour une dilution correcte par l'anticoagulant (voir plus bas). Il est cependant préférable d'utiliser une aiguille standard (19 à 22 G), surtout lorsque d'autres tests d'hémostase sont demandés.

Type d'anticoagulant ou additif utilisé L'utilisation de tubes collecteurs contenant 3,2 % (105-109 mmol/L) de citrate de sodium est recommandée par le « CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) » et par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour la grande majorité des tests d'hémostase.

Concernant la mesure des D-dimères, les tubes contenant de l'EDTA (acide éthylènediamine-tétracétique) et héparinés ont été montrés comme équivalents aux tubes citratés. Ces anticoagulants sont néanmoins à proscrire pour les autres tests d'hémostase, notamment lorsque le principe de mesure est basé sur la formation d'un caillot. Le sérum ne peut pas être utilisé pour le dosage des D-dimères car des résultats faussement positifs ont été observés chez des patients sous anticoagulants, alors que des valeurs faussement négatives ont été observées car les PDF peuvent être piégés dans le caillot.

Quantité d'anticoagulant

Un ratio sang/anticoagulant de 9:1 est recommandé. En effet, un mauvais remplissage du tube peut prolonger les temps de coagulation [TQ (temps de Quick), TCA (temps de céphaline activée) et TT (temps de thrombine)], et également induire une sous-estimation des D-dimères et du fibrinogène. Enfin, il est important que le tube soit rapidement mélangé pendant 30 secondes après la ponction veineuse (c'est-à-dire de 3 à 6 inversions complètes), assurant ainsi la distribution homogène et complète de l'anticoagulant dans le tube.

Utilisation d'un garrot

Il est recommandé que le garrot soit retiré dès que l'aiguille se trouve dans la veine ou lorsque le premier tube commence à se remplir, et il ne doit jamais rester en place plus de 1 à 2 minutes. Les principaux inconvénients liés à la présence prolongée d'un garrot sont l'hémoconcentration et la formation de caillots pouvant compromettre la qualité des tests de coagulation. Plus spécifiquement, Lippi et al. ont observé que les valeurs de D-dimères (Immunoanalyseur Mini VidasVR) étaient significativement augmentées de 13,4 % sur des échantillons prélevés après 3 minutes de stase veineuse. Des différences plus faibles ont également été observées après une stase de 1 minute (augmentation moyenne de 7,9 %). Transport Les STP (systèmes de transport par tubes pneumatiques) pourraient théoriquement favoriser une activation plaquettaire ainsi qu'une hémolyse. Néanmoins, pour les D-dimères, la littérature se montre rassurante. En effet, un faible impact des STP sur les résultats des mesures de D-dimères a été rapporté². Il est cependant conseillé que chaque laboratoire évalue son propre STP car ces systèmes sont hétérogènes en termes de longueur, de diamètre, d'accélération maximale et de vitesse

Traitement de l'échantillon

Avant d'être analysés, les échantillons doivent être minutieusement vérifiés. Une erreur d'identification, l'utilisation d'un anticoagulant/additif inapproprié, un volume insuffisant et la présence d'un caillot doivent mener à rejeter ces échantillons [46]

Le D-dimère a une sensibilité très élevée aux maladies thrombotiques, mais sa spécificité est médiocre. La sensibilité est en lien avec la sécurité du test et doit être proche de 100% pour réduire le nombre de faux négatifs. La spécificité est quant à elle liée à son utilité pour la pratique clinique, puisque sa valeur

conditionne la nécessité de recourir à d'autres examens pour confirmer le diagnostic.

La présence des D-dimères témoigne d'une activation concomitante des étapes de coagulation et de fibrinolyse. Le caillot hémostatique, résultat de la coagulation, ne joue qu'un rôle temporaire. Lorsque la structure et la fonction tissulaire, endommagée lors d'une brèche vasculaire, sont restaurées le caillot est progressivement éliminé sous l'action du système fibrinolytique. Les D-dimères sont ainsi produits par l'action séquentielle de trois enzymes

- La thrombine, enzyme clé de la coagulation ;
- Le facteur XIII activé (FXIIIa) sous l'action de la thrombine ;
- La plasmine, enzyme de la fibrinolyse.

Durant l'étape de coagulation, la thrombine transforme le fibrinogène circulant en monomère de fibrine, en libérant à partir de la molécule de fibrinogène quatre fragments deux fibrinopeptides A et deux fibrinopeptides B.

La présence de fibrine déclenche alors un processus de fibrinolyse réactionnelle conduisant à la génération de plasmine, enzyme protéolytique de la fibrinolyse. La plasmine dégrade la fibrine en des dérivés stabilisés de fibrine parmi lesquels on trouve les D-dimères, spécifique de l'action de la plasmine sur la fibrine.

Les D-dimères sont les produits de dégradation hétérogènes de la fibrine mais possédant toujours l'épitope D-D formés par deux monomères de fibrine continus qui ont été liés de manière covalente par le facteur XIIIa. Ils se distinguent ainsi des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF) qui peuvent être des produits de dégradation de la fibrine et donc contenir le motif D-D, Mais également des produits issus du fibrinogène sans motif D-D [35].

• Variations physiologiques

Les D-dimères augmentent avec l'âge et sont élevés au cours de la grossesse. Le seuil de 500 ng/ml peut être retenu pour exclure une thrombose veineuse périphérique ou une embolie pulmonaire jusqu'à 59 ans, puis il pourrait être augmenté de 100 ng/ml par tranche de 10 ans d'âge à partir de 60 ans (600 ng/ml pour les patients âgés de 60 à 69 ans..). Concernant la femme enceinte, physiologiquement, la grossesse est associée à un syndrome d'activation de la Coagulation dont témoigne l'augmentation des D-dimères. Le diagnostic d'embolie pulmonaire pose problème chez la femme enceinte car la clinique est peu discriminante. Les D-dimères pourraient être utiles, en augmentant le Seuil de décision clinique en fonction de l'évolution de la grossesse, même si aucune valeur seuil n'est actuellement validée.

• Variations pathologiques

Une concentration de D-dimères inférieure au seuil déterminé par la technique utilisée permet d'exclure avec une sensibilité proche de 100% le diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse. Mais les D-dimères augmentent dans de nombreuses situations de façon non spécifique ce qui explique que la

spécificité du dosage des D-dimères dans la maladie thromboembolique veineuse soit Faible. Les causes d'augmentation non spécifiques des D-dimères sont variées : femmes enceintes, Patients âgés de plus de 80 ans, patients hospitalisés, patients atteints de cancer, état infectieux ou inflammatoire ou après une chirurgie ou un traumatisme récent .Une concentration élevée de D-dimères ne permet en aucun cas de conclure l'existence d'une thrombose veineuse périphérique ou d'une embolie pulmonaire. À l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude validée établissant une relation entre le taux de D-dimères et l'existence d'une TVP (Seule l'imagerie, écho doppler, Scanner hélicoïdal, scintigraphie... permet alors de poser le diagnostic avec certitude) [45].

III. COVID-19 et coagulation

Depuis le début de l'épidémie de COVID-19 en décembre 2019, de plus en plus de données s'accumulent identifiant un risque thrombotique majeur chez les patients atteints, qui pourrait expliquer une part substantielle de la morbidité et de mortalité associée à l'infection. Les premières observations en Chine ont fait état d'une élévation marquée de la concentration plasmatique des D-dimères, associée à un pronostic défavorable et un risque thrombotique majeur [36].

En effet, la COVID-19 est associée à une coagulopathie thrombogène. Des complications thrombotiques sévères surviennent jusqu'à 85% des patients en soins intensifs. Des thromboses peuvent survenir dans toutes les sévérités de COVID-19 et s'étendre de petits à grands de vaisseaux (thromboses micro vasculaires, embolies pulmonaires, aorte - thrombus iliaques et mésentériques et accidents vasculaires cérébraux). Cependant, les mécanismes qui interviennent dans cette coagulopathie restent inexplicables. Il existe un lien bien connu entre l'inflammation chronique et la coagulation, mais d'autres processus viraux spécifiques peuvent être mis en jeu. Par exemple, le SRAS-CoV-2 peut infecter et endommager les cellules endothéliales et causer des tempêtes de cytokines et des syndromes inflammatoires systémiques, qui favorisent tous deux la coagulation. De plus, la relation entre la dysfonction hépatique liée à la COVID-19 et la coagulopathie n'a pas été encore clarifiée [37].

1. La COVID-19 et les paramètres de l'hémostase

La COVID-19 s'accompagne d'une coagulopathie biologique qui se manifeste cliniquement par une majoration importante du risque thrombotique. Les tests hémostatiques de routine temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de Quick, mesure de la concentration plasmatique de fibrinogène et des D-dimères ; sont utilisés pour l'évaluation du risque thrombotique et pour le suivi de la coagulopathie [36].

Les anomalies hémostatiques les plus fréquentes avec la COVID-19 comprennent une thrombopénie légère et une augmentation des taux de D-dimères, qui sont associées à un risque plus élevé de gravité c'est-à-dire l'admission à l'unité de soins intensifs (USI); ou à un décès. D'autres anomalies de la coagulation telles que l'allongement du temps de Quick, du rapport normalisé international (INR), l'augmentation des produits de dégradation de la fibrine et de manière variable à une tendance vers un temps de thromboplastine partielle activée raccourcie. (TCA). Ils conduisent à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) potentiellement mortelle, qui nécessite une vigilance continue et une intervention rapide [38][39].

2. La coagulation et l'inflammation

L'infection due à des agents pathogènes viraux, bactériens ou fongiques déclenche des réponses

inflammatoires systémiques complexes dans le cadre de l'immunité innée. L'activation des systèmes de défense de l'hôte entraîne l'activation ultérieure de la coagulation pendant la réponse immunitaire à l'infection, une surproduction de cytokines pro-inflammatoires conduisant à des lésions de plusieurs organes et la génération de thrombine en tant que composants de communication critiques entre les voies d'amplification humorale et cellulaire.

La coagulation est activée par la réponse inflammatoire à travers plusieurs voies pro coagulantes. Les polyphosphates, dérivés de micro-organismes, activent les plaquettes, les mastocytes et le facteur XII (FXII) dans la voie de contact de la coagulation, et jouent d'autres rôles en aval dans l'amplification de la réponse pro coagulante de la voie intrinsèque de la coagulation. Le système de complément contribue également à l'activation de la coagulation. Bien que la fonction principale de la thrombine soit de favoriser la formation de caillots en activant les plaquettes et en convertissant le fibrinogène en fibrine, la thrombine exerce également de multiples effets cellulaires et peut encore augmenter l'inflammation via les récepteurs activés par les protéines (PAR), principalement PAR-1. La génération de thrombine est étroitement contrôlée par boucles de rétroaction négatives et anti thrombotiques physiologiques, tels que l'antithrombine III, l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire et le système de la protéine C. Au cours de l'inflammation, ces trois mécanismes de contrôle peuvent être altérés, avec des concentrations réduites en raison d'une production réduite et d'une consommation croissante. Cet équilibre pro coagulant-anticoagulant défectueux prédispose au développement de la micro thrombose, de la coagulation intravasculaire disséminée mis en évidence dans la pneumonie sévère à COVID-19 avec des concentrations élevées de D-dimères.

Les mécanismes moléculaires associés aux agents pathogènes sont des aspects importants des interactions complexes entre la réponse immunitaire et la coagulation et dans la septicémie. Les effets inflammatoires des cytokines se traduisent également par des cellules endothéliales vasculaires activées et des lésions endothéliales avec des propriétés pro thrombotiques résultantes. Les patients gravement malades à haut risque de mortalité peuvent bénéficier de stratégies pour inhiber ces réponses, mais le succès des interventions peut dépendre de l'évolution dans le temps et de l'évolution de l'infection. Les inhibiteurs de sérine protéase circulants, y compris l'antithrombine, l'inhibiteur de la C1 estérase et la protéine C, sont diminués dans le cadre de la réponse inflammatoire à l'infection [40] [41].

3. Gestion des problèmes de coagulation

a. La surveillance par les tests de coagulation

Une surveillance régulière au laboratoire chez les patients atteints de COVID-19 est importante pour diagnostiquer une coagulopathie aggravée. Les patients hospitalisés avec une infection au COVID-19 nouvellement confirmée ou présumée doivent subir des tests de coagulation à l'admission, y compris les D-

dimères, TQ, TCA, fibrinogène et numération plaquettaire, tests qui peuvent fournir des informations pronostiques utiles [40].

Il est indispensable de subir une évaluation répétée (tous les 2 à 3 jours) de :

- D-dimère
- Temps de Quick
- Numération plaquettaire

b. L'intérêt du dosage des D-dimères pour les patients atteints par la COVID-19

La mesure du D-dimère avait été recommandée pour les patients atteints par la COVID-19. D-dimère = 2,0 µg / ml à l'admission pourrait être le seuil optimal pour prédire la mortalité à l'hôpital pour COVID-19. La mortalité hospitalière est significativement plus élevée chez les patients avec D-dimère $\geq 2,0$ µg / ml que ceux qui avaient D-dimère $< 2,0$ µg / ml à l'admission. Parmi les tests de routine, les D-dimères pourraient être le meilleur marqueur pour améliorer la prise en charge des patients COVID-19. En effet, les D-dimères sont des marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse. La coagulation entraîne la formation d'un caillot de fibrine, tandis que la dégradation ultérieure par le système fibrinolytique génère un mélange de produits de dégradation de la fibrine dont les D-dimères. Dans de rares situations il n'y a pas d'élévation du taux de D-Dimères, notamment en cas de petits thrombus, de traitements anticoagulants ou d'anomalies de la fibrinolyse. Néanmoins, de petites quantités de D-dimères sont présentes dans le plasma de patients sains, en raison du renouvellement physiologique du fibrinogène plasmatique. Une augmentation des taux de D-dimères chez les patients atteints de COVID-19 a soulevé des questions concernant la coexistence d'une thromboembolie veineuse exacerbant l'inadéquation de la perfusion de ventilation [42] [43].

PARTIE PRATIQUE

MATERIEL ET METHODE

I. Objectif de l'étude

1. Objectif principal de l'étude

Evaluer la valeur pronostique du dosage des –dimères chez les patients COVID-19 positifs.

2. Objectifs secondaires

Mettre en évidence l'influence des facteurs (sexe, âge, Comorbidités) sur le pronostic de la maladie de la COVID-19

II. Schéma de l'étude

1. Site de l'étude

Le centre hospitalier universitaire de Douera (CHU Douera) est un hôpital situé au sud-ouest de la ville d'Alger.

Moyens de diagnostics disponible à l'hôpital : Tomodensitométrie(TDM) thoracique

2. Méthodologie de l'étude

C'est une étude de cohorte rétrospective monocentrique intéressant tous les patients admis à l'hôpital pour la COVID-19. La période d'inclusion s'est étalée sur 6 mois, du 1^{er} Octobre 2020 au 1^{er} Mars 2021.

L'exactitude des données a été vérifiée sur des dossiers tirés au sort.

Cette vérification a été réalisée par Professeur Ameziane Belkacem Maitre de conférences A en anesthésie et réanimation au CHU de Douera.

3. Population étudiée

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Tout patient hospitalisé pour la COVID-19 dont le diagnostic a été fait par la méthode RT-PCR ou par TDM thoracique

Les critères d'exclusion ont été les suivants

- Dossier non renseigné.
- les patients traités en ambulatoire.

III. Saisie des données : pour la saisie des données nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel

version 2013, les paramètres étudiés sont

- ✓ Le sexe
- ✓ L'âge
- ✓ Les antécédents
- ✓ La réalisation ou non d'une TDM thoracique
- ✓ La réalisation ou non d'une RT-PCR et son résultat
- ✓ La valeur du dosage des D-dimères
- ✓ Saturation en O₂(SaO₂)
- ✓ Admission en USI
- ✓ Mortalité

IV. Gravité de la maladie

à partir de 3 paramètres, on a pu déterminer la gravité (pronostic) de la maladie

- ✓ Une SaO₂ inférieure à 88 %.
- ✓ Une admission en USI.
- ✓
- ✓ Un décès.

V. Diagnostique positif au Sars-COV-2

- ✓ Positivité des tests RT-PCR au SRAS-CoV-2.
- ✓ Présence de lésions spécifique de la COVID-19 (aspect en verre dépoli) au TDM thoracique.

VI. Analyses statistiques

1. Echantillonnage

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé en prenant en considération un taux de D-dimères, ce nombre est 3 fois plus élevé chez les patients de réanimation avec un taux d'exposition en réanimation aux alentours de 87%.

2. Méthodologie Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel XLSTAT.

Le test de corrélation de Pearson a permis d'évaluer la dépendance des variables (valeurs de D-dimères et gravité de la maladie COVID-19).

- ✓ **Significativité statistique**

Hypothèse de départ la variabilité des D-dimères explique la différence observée.

Une valeur inférieure à 0.05 (0.05 étant le risque d'erreur) de petit p veut dire qu'il y'a moins de 5% de chance pour que seule la variabilité puissent expliquer la différence observée entre les deux groupes.

Donc on a une probabilité de 5% pour rejeter l'hypothèse de départ.

On conclue alors que la différence est statistiquement significative si la variabilité seule puisse expliquer les différences observées

✓ **Codage des données**

- Pour les **variables qualitatives** ; On a attribué le nombre 1 pour la présence de la modalité et 0 pour son absence effectué par le test de Khi-deux.
- Pour la **variable Gravité**, on a attribué le nombre de 2 pour la présence de la modalité « cas sévère » et 0 pour la modalité « cas non sévère ».

Résultats

Parmi les 91 dossiers étudiés, 77 dossiers de patients ont été retenus dans cette étude

1. Caractéristiques de la population étudiée selon le sexe, âge, diagnostic et comorbidités

Tableau 2. Caractéristiques démographiques.

| Caractéristiques | Catégories | Effectifs |
|------------------|------------|-----------|
| Sexe | Homme | 49 (64%) |
| | Femme | 28 (36%) |
| Diagnostic | TDM | 72 (92%) |
| | PCR | 05 (08%) |
| Comorbidités | HTA | 13 (18%) |
| | Diabète | 7 (09%) |
| | BPCO | 5 (07%) |

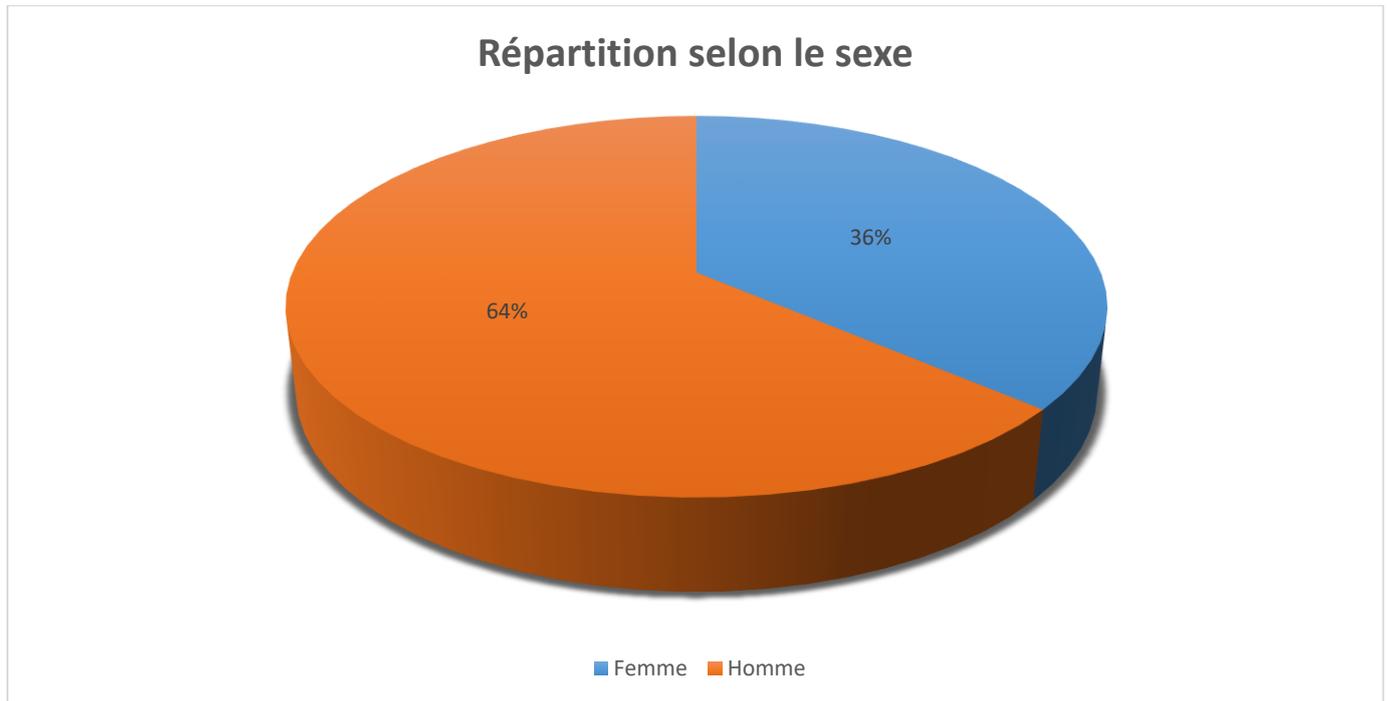
Tableau 3. Répartition de la population selon l'âge.

| Statistique | Age |
|--------------------|-----|
| Nb. d'observations | 77 |
| Minimum | 28 |
| Maximum | 88 |
| Médiane | 68 |

Le tableau 2 résume les caractéristiques des patients retenus. Cette population était hétérogène avec une répartition différente selon le sexe (un odd ratio de 0.64), 25% de la population présentaient un âge supérieur à 70. 92% du diagnostic était réalisé par la TDM thoracique. L'HTA représentait 18% des comorbidités.

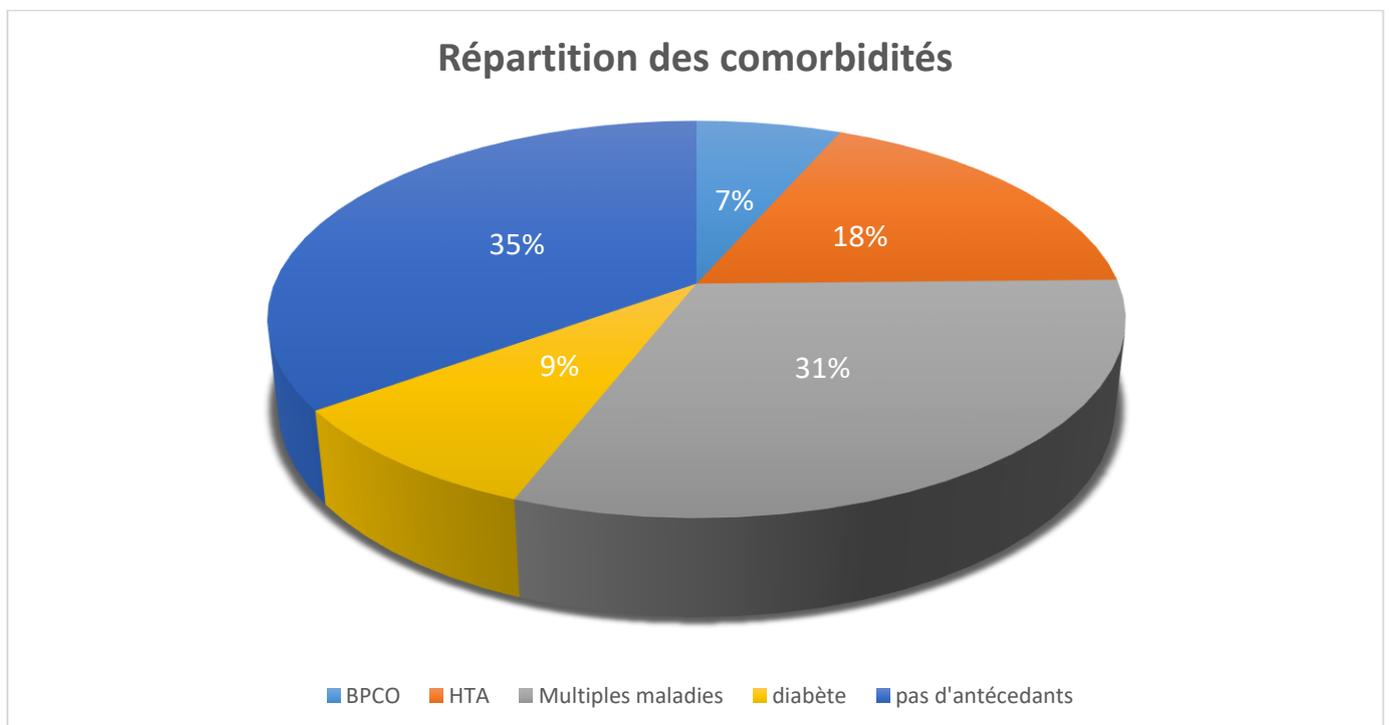
Dans le tableau 3, un âge médian de 68 ans a été constaté pour nos patients hospitalisés pour la COVID-19 avec un minimum de 28 ans et un maximum de 88 ans.

Fig. 2 Répartition de la population selon le sexe



La figure 2 représente la répartition de la population selon le sexe, avec un pourcentage de 64% pour les hommes et de 36% pour les femmes.

Fig. 3 Répartition des comorbidités.

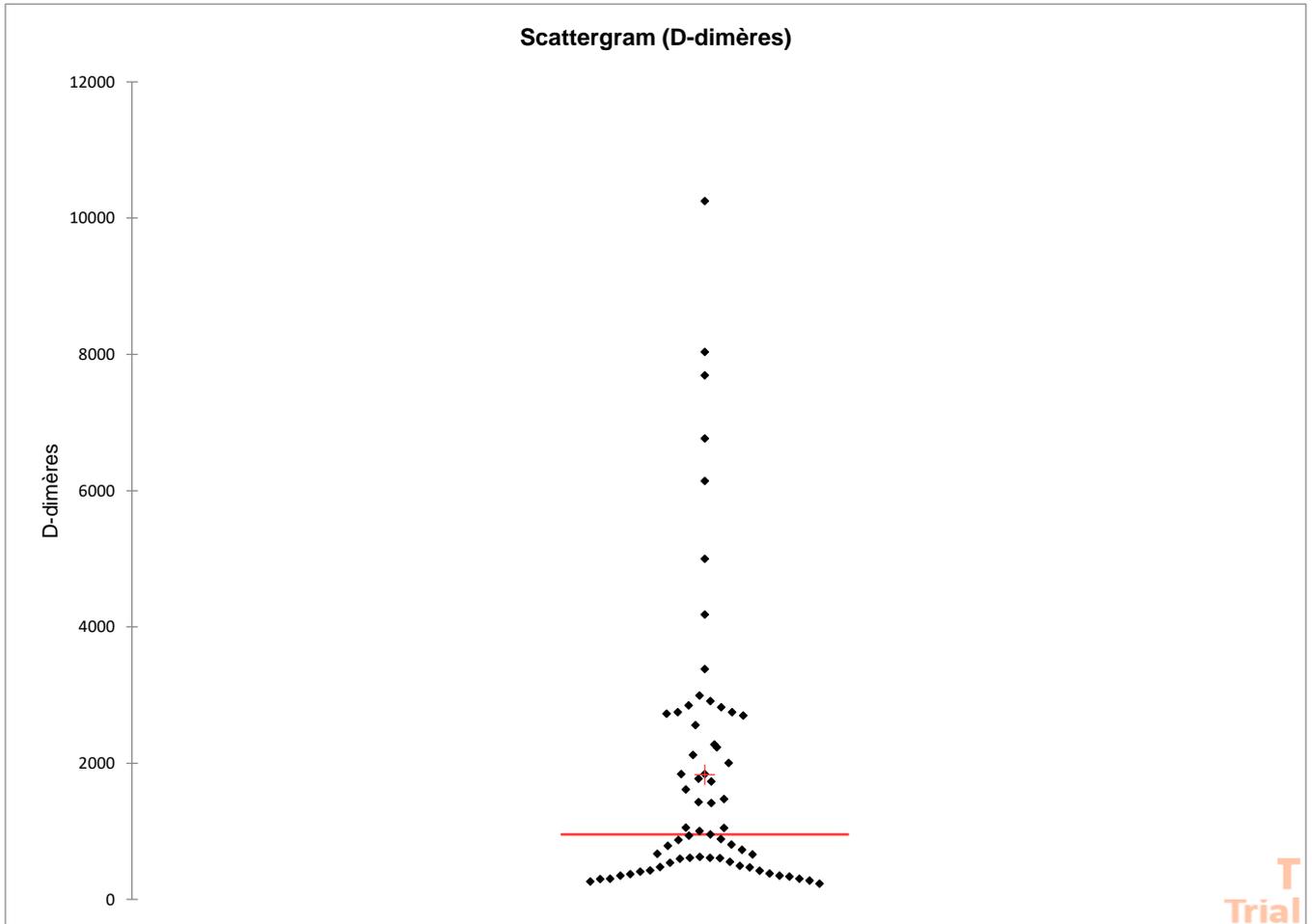


La figure 3 représente la répartition des comorbidités avec 18% de malades ayant l'HTA ,9% des malades étaient des diabétiques ,5% souffrant de BPCO, et 31% avec des maladies multiples (HTA, diabète, BPCO,

IRC).

2. Dosage de D-dimères chez les patients atteints par la COVID-19

Fig. 4 Dispersion des D-dimères au sein de la population totale.



La figure 4 présente la dispersion des points de D-dimères au sein de la population totale, avec un minimum de 232 et un maximum de 10249.

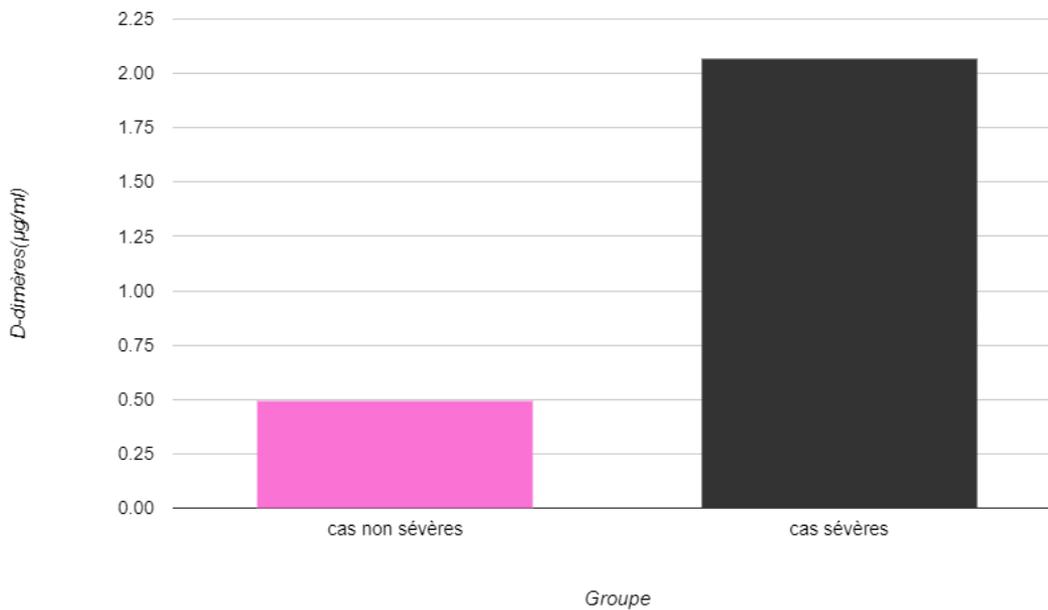
3. Répartition du taux de D-dimères selon la sévérité de la maladie COVID-19

Tableau 4. Moyennes du dosage D-dimères chez les cas non sévères et chez les cas critiques.

| Groupe patients | de Population totale. | Groupe de cas non sévères | Groupe de cas critiques | P-value |
|-----------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|---------|
| Effectif | 77 | 10 | 68 | |

| | | | | |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| D-dimères (µg/ml) | 1,83 (0.23-10.24) | 0,49 (0.26-1,05) | 2,07 (0.23-10.24) | 0.025(<0.05) |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------|

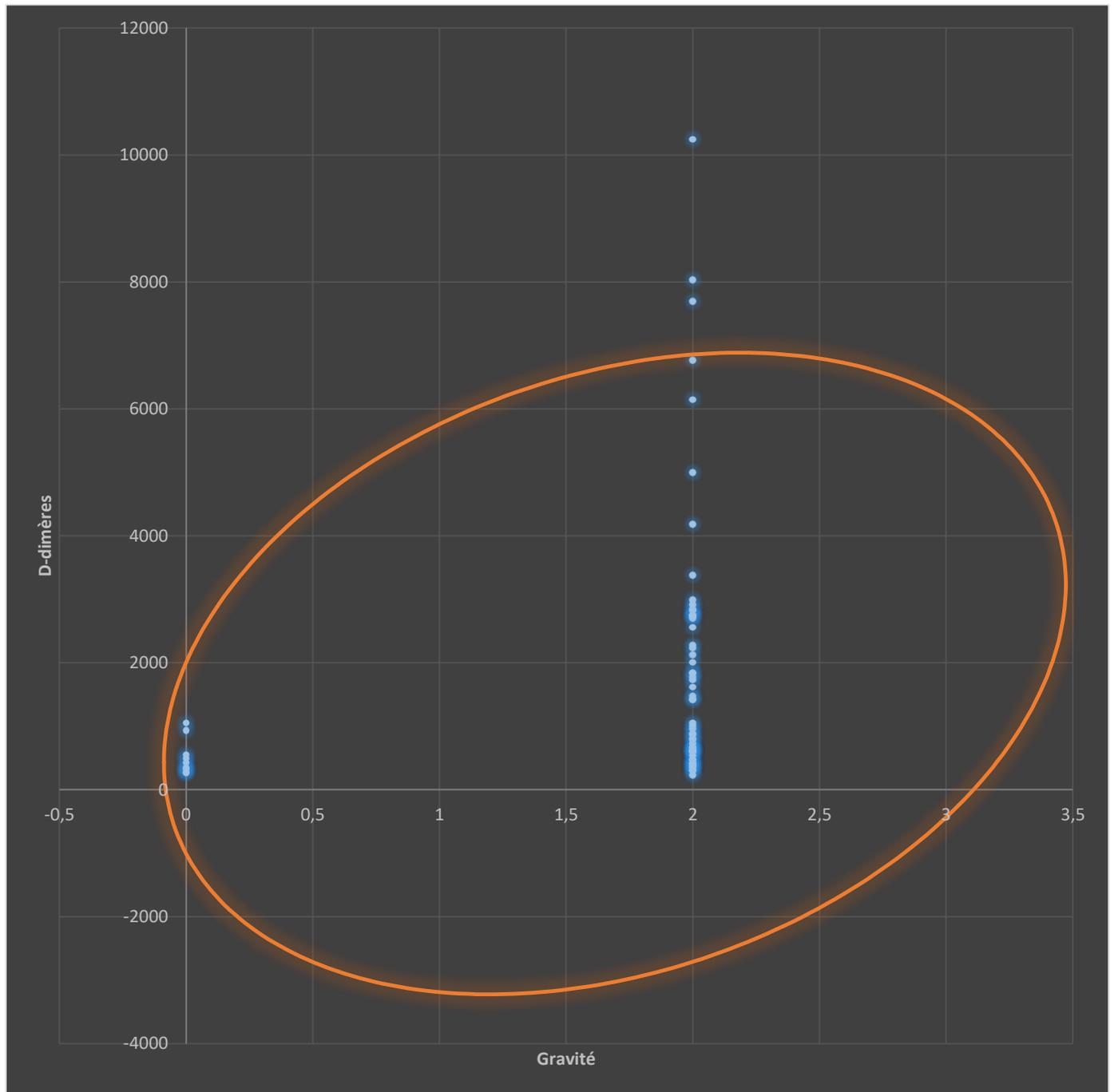
Fig. 5 Comparaison entre les moyennes des D-dimères chez les sujets avec cas sévère et chez les sujets non sévères.



Le tableau 4 et la figure 5 présentaient les résultats de l'étude examinant les valeurs moyennes de D-dimères totaux chez les patients atteints par la COVID-19, chez les cas non sévères et chez les cas critiques.

On a trouvé une valeur moyenne de 1.83 µg/ml pour tous les patients, les patients n'ayant pas fait de cas sévères avait une moyenne de D-dimères de 0.49 µg/ml contre 2.07 µg/ml pour les patients ayant fait un cas critique ($p = 0.025 < 0.05$ concluant que la différence était statistiquement significative des moyennes des D-dimères chez les patients sévères et les non sévères).

Fig. 6 Corrélation de Pearson entre la valeur des D-dimères et la gravité du COVID-19.



La figure 6 représentait par un nuage de points montrait la corrélation entre la valeur des D-dimères et la gravité du COVID-19. On a constaté que les sujets avec un taux de D-dimères excédant les 2.07 $\mu\text{g/ml}$ étaient des cas graves (2 étant un cas grave dans l'axe des x et 0 étant un cas léger sur le même axe).

4. Influence des différents paramètres (âge, sexe, HTA, HTA+diabète, BPCO) sur la gravité de la maladie COVID-19

Tableau 5. Influence des facteurs Age, Sexe et comorbidités sur la sévérité de la maladie COVID-19.

| | Cas non sévères | | Cas critiques | | P |
|---------------|-----------------|--------------|---------------|--------------|------------------------|
| D-dimères | 0.38 | | 1,42 | | 0.025(<0.05) |
| Age(médianes) | 54 | | 68 | | 0.016(<0.05) |
| Sexe | <u>Homme</u> | <u>Femme</u> | <u>Homme</u> | <u>Femme</u> | 0.63(>0.05) |
| | 3 | 7 | 25 | 42 | |
| HTA | 1 | | 11 | | 0.52(>0.05) |
| Diabetes | 1 | | 6 | | 0.92(>0.05) |
| HTA+Diabète | 2 | | 9 | | 0.69(>0.05) |
| BPCO | 0 | | 5 | | 0.36(>0.05) |

Le tableau 5 représentait l'influence des paramètres Age, sexe et comorbidités sur la sévérité de la maladie COVID-19, on a retrouvé que l'âge présentait une différence statistiquement significative avec un p a 0.016.

Discussion

Les études ont rapporté des données du dosage des D-dimères chez les patients hospitalisés avec la COVID-19. On a observé que les valeurs de D-dimères étaient plus élevées chez les cas critiques que chez les cas non critiques. Bien que les élévations des D-dimères reconnaissent une étiologie multifactorielle [16], nos résultats nous amèneraient à conclure que les élévations des D-dimères peuvent être courantes chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19. Cela rejoint les résultats de notre étude, avec des taux de D-dimères élevés dans la majorité des patients avec un cas critique.

Cependant, le dosage des D-dimères reste un test de surveillance et non pas un test de diagnostic des patients atteints par la COVID-19. Il donne des valeurs pronostiques et peut orienter les soins en fonction des risques de complication thromboembolique. En effet, le dosage des D-dimères est très sensible mais peu spécifique car il peut détecter les petites quantités de fibrine qui se forment dans diverses situations (infections inflammations, grossesse, hémorragies...)[35]. Il donne un taux élevé de faux-positifs. Demelo- Rodriguez et al ont montré dans leur étude sur une population de 156 patients atteints par la COVID-19 et qui ont bénéficié d'un test de D-dimère que .La sensibilité du test est de 95.7% et la spécificité est de 29.3%[43]. Auparavant, le manque de spécificité a été considéré comme un inconvénient de D-dimère.

Néanmoins, Il existe maintenant des preuves incontestables que l'hémostase, en particulier le dosage des D- dimères fournit une contribution essentielle à la prise de décision et aux soins de la COVID-19.

Des études ont montré que l'épidémie de la COVID-19 touchait plus durement les hommes que les femmes. La publication de l'analyse du jeu de données le plus complet sur l'épidémie vient étayer ces observations (Salje et al. 2020).En effet, à travers tous les âges les hommes risquent plus d'être hospitalisés, d'entrer en service de réanimation et de décéder que les femmes ; sur les 16.386 morts survenues dans les hôpitaux jusqu'au 7 mai 2020, 60,3 % correspondent à des hommes, ce qui implique qu'à cette date le nombre différentiel de morts entre hommes et femmes est d'environ 3.775. Les hypothèses mises en avant pour expliquer ces différences sont souvent d'ordre comportemental. Rien actuellement ne permet d'infirmer ou de confirmer ces hypothèses, ni d'ailleurs d'en évaluer la plausibilité. [19]

Dans notre étude, le sexe n'apparaît pas comme facteur de risque de la maladie COVID-19(le p à 0.63).cela peut être expliqué par l'inégalité de la répartition entre les femmes et les hommes.

Une note de synthèse faite par les nations unies a rapporté qu'un âge avancé (plus de 70 ans), était un facteur de risque de gravité de la COVID-19[18]. En effet, dans notre étude l'âge apparaît bien comme étant un facteur de risque de gravité de la COVID-19($p=0.016$).

En ce qui concerne les comorbidités, l'étude de Gan et al. Portant sur 1 590 patients, l'HTA paraît la comorbidité la plus fréquemment observée chez les patients admis en réanimation ou intubés ou décédés (16 % des cas) et après ajustement sur l'âge et le statut tabagique, le RR est de 1,58 (1,07-2,32), des données de la cohorte anglaise a rapporté des données contradictoires à cette hypothèse[20].

Dans notre cas, l'HTA n'apparaît pas comme étant un facteur de risque de gravité de la maladie COVID-19 ($p=0.52$).

D'autres études ont aussi montré que les personnes diabétiques ainsi que les personnes ayant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser avaient plus de risque de faire une forme sévère de la COVID-19, Dans l'étude de Guan et al., le diabète était la deuxième comorbidité, en fréquence, chez les patients admis en réanimation ou intubés ou décédés, et après ajustement sur l'âge et le statut tabagique le RR était de 1,59 (1,03-2,45) .

Dans notre cas, le diabète n'apparaît pas aussi comme étant un facteur de risque ($p=0.92$).

Concernant la BPCO, Bhargava et al. rapportaient une fréquence de cette pathologie plus élevée lors de formes sévères (27 % vs 18 %, $p= 0,03$) [20]. Par contre dans notre étude, la BPCO n'apparaît pas être un facteur de risque de gravité de la COVID-19($p=0.36$).

Limite de l'étude :

Cette étude comporte plusieurs limites .Premièrement, notre étude pourrait avoir biais de sélection parce qu'il s'agissait d'une étude rétrospective à un seul centre.

Deuxièmement, en raison des différences dans la taille de la population, ainsi que la durée de la maladie, le début de l'admission des patients inclus dans l'étude pourrait influencer les taux de D-dimère à l'admission. En outre, la demi-vie du D-dimères était d'environ 8 heures22min; par conséquent, la mesure dynamique du D-dimères révélera plus d'information.

CONCLUSION

La COVID-19 est une infection systémique ayant un impact significatif sur l'hémostase. L'hypercoagulabilité sanguine est courante chez les patients hospitalisés atteints par la COVID-19.

Un taux de D-dimères supérieur à 2.07 µg/ml à l'admission pourrait prédire efficacement la sévérité ou la mortalité à l'hôpital chez les patients atteints de la COVID-19, ce qui indique que le dosage des D-dimère pourrait être un marqueur précoce et utile pour améliorer la gestion des patients atteints de la COVID-19.

Cependant, il reste peu spécifique et doit être complété par d'autres examens biologiques et cliniques.

L'âge, effectivement apparaît comme étant un facteur de risque de gravité à prendre en considération lors de la prise en charge.

Trois aspects importants dans la prise en charge des patients atteints par la COVID-19 sont à prendre en compte :

- Les patients hospitalisés avec une infection à COVID-19 nouvellement confirmée ou présumée doivent subir des tests de coagulation à l'admission, y compris la mesure des D- dimères, test qui peut fournir des informations pronostiques utiles.
- L'identification des patients à haut risque.
- La mesure du taux de D-dimères peut être importante pour établir une bonne attitude thérapeutique.

PERSPECTIVES

D'autres études sont nécessaires pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de limiter l'hypercoagulabilité, réduire ainsi le risque thrombotique et d'étiqueter les formes sévères chez les patients atteints par la COVID-19.

Liste des tableaux

1. **Tableau 1.** Classification des coronavirus responsables d'infections humaines. p11.
2. **Tableau 2.** Caractéristiques démographiques. P28.
3. **Tableau 3.** Répartition de la population selon l'âge.p.28.
4. **Tableau 4.** Moyennes du dosage D-dimères chez les cas non sévères et chez les cas critiques. p30.
5. **Tableau 5.** Influence des facteurs Age, Sexe et comorbidités sur la sévérité de la maladie COVID-19. P33.

Liste des figures :

1. Structure du SARS-Cov2. p12.
2. Répartition de la population selon le sexe. p29.
3. Répartition de la population selon les comorbidités. p29.
4. Dispersion des D-dimères au sein de la population totale. p30.
5. Comparaison entre les valeurs des D-dimères chez les cas sévères et chez les cas non sévères. p31.
6. Corrélation de Pearson entre la valeur des D-dimères et la gravité du COVID-19. p32.

Bibliographie

- [1] Michel Segondy, «Les coronavirus humains», *Revue Francophone des laboratoires* N° 526, 2020;p. 33-37.
- [2] R. Ait Addi, A. Benksim, M. Amine, et M. Cherkaoui, « COVID-19 out break and perspective in Morocco. *Electronic Journal of General Medicine*. 2020; 17 (4): em204 », 2020, p. 1.
- [3] Azadeh Rahimi, Azin Mirzazadeh, Soheil Tavakolpour, « Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARSCoV-2 genome detection », *Journal Pre-proof*, p. 6.
- [4] S. Kannan, P. S. S. Ali, A. Sheeza, et K. Hemalatha, « COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)-recent trends », *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020, vol. 24, n o 4, p. 2006-2011.
- [5] M. Schiller *et al.*, « Coronavirus disease (COVID-19): observations and lessons from primary medical care at a German community hospital », *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, vol. 10, n° 2, p. 81-87, 2020.
- [6] L. Alanagreh, F. Alzoughool, et M. Atoum, « The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms », *Pathogen review*, 2020, p. 3-4.
- [7] S. P. Adhikari *et al.*, « Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review », *Infect. Dis. Poverty*, vol. 9, n° 1, p. 1-12, 2020.
- [8] S. P. Adhikari *et al.*, « Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review », *Infect. Dis. Poverty*, 2020, vol. 9, n° 1, p. 8.
- [9] Cassi Bergeron-Caron; Louise Valiquette, «Fiche épidémiologique et clinique de la COVID-19», *INSPQ*, p. 5.
- [10] Florence Gaudin, COMMUNIQUÉ DE PRESSE : «La COVID-19 et ses complications : le recours à l'orthophonie peut être nécessaire » *INESSS*, 2020,p. 1-3.
- [11] Marie Krähenbühl, Mauro Oddo, Lise Piquilloud, Olivier Pantet « COVID-19 : Prise en charge aux soins intensifs » *Rev Med Suisse* 2020; volume 16. P. 5
- [12] H. Zhang *et al.* « Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients », *Emerg. Microbes Infect* 2020, vol. 9, n° 1, p. 1958-1964.

- [13] M. K. Nadim *et al.* « COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup », *Nat. Rev. Nephrol.*, oct. 2020.
- [14] S. Shi, M. Qin, et B. Yang, « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiac Injury—Reply », *JAMA Cardiol.*, juill. 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.2456.
- [15] C. Iadecola, J. Anrather, et H. Kamel, « Effects of COVID-19 on the nervous system », revue de presse Cell 183, October 1, 2020 ^a 2020 Elsevier Inc, p.16
- [16] Dr Charlotte KAEUFFER, « Caractéristiques cliniques et facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 : analyse prospective multicentrique de 1045 cas » p.1.
- [17] De Flines J. Scheen AJ, « COVID-19 sévère, une nouvelle complication à ajouter aux nombreuses comorbidités de l'obésité », *Rev Med Liege* 2020; 75 ,p149-150.
- [18] Nations Unies, « L'impact de la COVID-19 sur les personnes âgées », Note de synthèse, p.3
- [19] Yannis Michalakis, Mircea Sofonea, Samuel Alizon, « Les effets sexe spécifiques de COVID-19 en France pourraient-ils être expliqués par des comorbidités ? » Hal, p. 1-2.
- [20] Haut conseil de la santé publique « Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de COVID-19 », revue HCPS, 23 juillet 2020, p. 89-91, 100, 189.
- [21] Joel G. Ray, MD, MSc; Michael J. Schull, MD, MSc; Marian J. Vermeulen, MSc; and Alison L. Park, MSc “Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness” *Annals of Internal Medicine* .p 1.
- [22] Société française de cardiologie, « Préconisations ESC pour le diagnostic et la prise en charge des maladies cardio-vasculaires pendant la pandémie COVID-19 ». Revue Société française de cardiologie, p. 16.
- [23] J. Wang *et al.*, « Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series », *J. Thromb. Haemost.*, 2020, p. 1752-1755
- [24] Giuseppe Pascarella¹, Alessandro Strumia¹, Chiara Piliago, Federica Bruno¹, Romualdo Del Buono, Fabio Costa, Simone Scarlata & Felice Eugenio Agr « COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review », revue JIM, 2020, p. 195.
- [25] Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir, « DIAGNOSTIC TESTING FOR COVID-19 », mai 2020, p.231
- [26] Health Technology Assessment Lab, « Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19 », publication des HAS mai 2020, p. 10
- [27] « Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 ». avr. 16, 2020, p. 2

- [28] : Yassin Nizamaldin, Semaan Abi Najm, Marc El Hage, Jacky Samson, 2012, Hémostase locale en chirurgie orale 1 ère partie : physiologie de l'hémostase, *Journal Med Buccale Chir Buccale*, p119, p120.
- [29] Robert Hillman, Kenneth Ault ,Henry Rinder, Hématologie en pratique clinique - *Guide de diagnostic et de traitement, Flammarion SA France*, 2007, chap. 28,p330 et p 331.
- [30] Sébastien Dubœuf, François Pillon, « *L'hémostase, quelques notions de physiologie*», *revue actualités pharmaceutique*, décembre 2020 n 501, p. 14.
- [31] EL KETTANI Zineb ; Une méta-analyse : *L'intérêt du dosage des D-dimères dans la surveillance des patients atteints du COVID-19* ; 2020,p. 29-32.
- [32] N.Louati,I.AMOR,G.Daoued,etJ.GARGOURI,«*Effet de l'anticoagulant et de la conservation des échantillons sanguins sur les tests d'exploration de la coagulation effect of anticoagulant and storage of blood samples from clotting exploration tests* », *J. L'Information Médicale Sfax*, 2016, p. 22.
- [33] Docteur Mina BOUTGOURINE, Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine, thèse n°15 , Année 2019 p43,44 et 39,44,45.
- [34] Charles_MarcSamama BrigitteIckx²YvesOzier³AnnickSteib⁴SophieSusen, *Place des concentrés de fibrinogène dans la prise en charge des hémorragies : position du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP)*, *revue anrea*, tome 4,num6,2018,p466
- [36] B. J. Hunt, « Bleeding and coagulopathies in critical care », *N. Engl. J. Med* 2014, vol. 370, n° 9, p. 847-859.
- [36] Hardy, Michaël ; DOUXFILS, Jonathan ; Dogne, Jean-Michel ; Lessire, Sarah ; Chatelain, Bernard ; Testa, Sophie ; Gouin-Thibault, Isabelle ; Gruel, Yves ; Lecompte, Thomas ; Mullier, François "Gestion du risque thrombotique associé au COVID-19 : quel apport du laboratoire d'hémostase ? R. M. Martín-Rojas *et al.*, « *COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation 2*, no.2 (2020) .p 2
- [37] M. W. Lo, C. Kemper, et T. M. Woodruff, « COVID-19: complement, coagulation, and collateral damage », *J. Immunol.*, vol. 205, n° 6, p. 1489, 2020
- [38] B. Bikdeli *et al.*, « COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 75, n° 23, p. 2950, juin 2020.
- [39] E. Terpos *et al.*, « Hematological findings and complications of COVID-19 », *Am. J. Hematol.*, 2020.
- [40] J. M. Connors et J. H. Levy, « COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 135, n° 23, p. 2033-2040, 2020.

- [41] R. J. Jose et A. Manuel, « *COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation* », *Lancet Respir. Med.*, p. 1.2020.
- [42] L. Zhang *et al.*, « *D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19* », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 6, p. 1324-1329, 2020.
- [43] P. Demelo-Rodríguez *et al.*, « *Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels* », *Thromb. Res.*, 2020.
- [44] : Swatantra Kumar, Rajni Nyodu, Vimal K. Maurya, and Shailendra K. Saxena, « *Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* », publication 2014, p25.
- [45] : Samama M.M, Hémostasie et thrombose « d-dimères », *biomnis précis de biopathologies analyses médicales spécialisées*, 2012, p 2.
- [46] : Sottiaux, Jean-Yves et al « *Dosage des D-dimères : variables pré-analytiques, analytiques, post-analytiques et applications cliniques* » *LA REVUE TRIBUNE'K HÉMOSTASE*, 2019, p2,3.

Valeur pronostique du dosage des D-dimères chez les patients COVID-19 Positifs

Introduction Depuis le début de la pandémie en décembre 2019 à Wuhan, en Chine, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a touché plus de 184 millions de personnes dans le monde, et a entraîné environ 3,99 millions de décès dans le monde. En Algérie les nombre de contamination s'est élevé à 142 000, et a entraîné 3800 décès La sévérité et la mortalité liées à la COVID-19 sont largement associées à l'hypercoagulabilité. Par conséquent, les biomarqueurs de coagulation peuvent indiquer la gravité de la maladie et la mortalité, et aider à déterminer le triage des patients, les stratégies thérapeutiques et la surveillance du pronostic. Plusieurs études ont corrélé un taux élevé de D-dimère avec une gravité accrue et des résultats défavorables du COVID-19. Ainsi, les niveaux de D-dimères devraient être surveillés chez les patients COVID tôt après l'admission. L'objectif de ce travail élaboré sous forme de thèse est d'évaluer l'intérêt pronostic du dosage des D-dimères chez les patients atteints par la COVID 19.

Matériel et Méthode étude rétrospective ayant été menée sur des patients adultes hospitalisés pour la COVID-19 dans l'hôpital de Douera. le diagnostic était basé sur une réaction RT-PCR en temps réel positive sur des échantillons nasopharyngés et sur la présence de lésions spécifiques de la COVID-19 sur le scanner thoracique. la cohorte a été divisé en deux groupes, à savoir un groupe avec cas léger et un groupe avec cas critique comprenant les patients admis en unités de soin intensif et les patients décédés On a par la suite calculé la moyenne du taux de D-dimères pour chaque groupe de patients, ainsi que la p-value pour comparer entre les moyennes des deux groupes

Résultats Un total 77 patients ont participé à l'étude, dont 47 présentant un cas critique (87%). Les valeurs moyennes du dosage des D-dimères chez les patients avec cas léger et cas critique ont été 0.38 $\mu\text{g/ml}$ et 1.42 $\mu\text{g/ml}$ respectivement. La p-value étant à 0.025 a permis d'expliquer que seule la variabilité des D-dimères pouvait expliquer la différence significatives entre les deux valeurs de D-dimères.

Conclusion Un taux de D-dimères supérieur à 1.4 $\mu\text{g/ml}$ à l'admission pourrait prédire efficacement la sévérité ou la mortalité à l'hôpital chez les patients atteints de la COVID-19, ce qui indique que le dosage des D-dimère pourrait être un marqueur précoce et utile pour améliorer la gestion des patients atteints de la COVID-19.

Mots-clefs D-dimères, pronostic, COVID-19, Sévérité, Mort

