

**République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche Scientifique Université Mouloud MAMMERRI**

**Faculté de Médecine Tizi-Ouzou**



**Département de Pharmacie**

**MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES**

**Présenté et soutenu publiquement**

**Le : 17 juillet 2022 en vue de l'obtention du diplôme de**

**Docteur en pharmacie**

**Thème**

**Valeur pronostique des D-Dimères chez les patients atteints par la COVID-19  
hospitalisés au service de pneumologie du CHU de Tizi-Ouzou**

**Réalisé par :**

**AIT KACI Lisa**

**BERRABAH Thinhinane Lisa**

**BENNABI Ines**

**BOUHADDA Massila**

**Encadré par :**

**Dr BERDOUS Fatiha**

**Maitre assistante en Hémobiologie & Transfusion sanguine**

**Co-encadré par :**

**Pr TIBICHE Arezki**

**Professeur en épidémiologie et médecine préventive**

**Composition du jury :**

**Pr BENALI Abdelkrim**

**Professeur en maladies infectieuses,  
CHU de Tizi Ouzou**

**Président du jury**

**Dr ARBANI Sara**

**M.A.H.U en Hémobiologie et Transfusion  
sanguine, CHU de Tizi Ouzou**

**Examinatrice**

**Dr SI SMAIL Nedjma**

**M.A.H.U en Hémobiologie et Transfusion  
sanguine, CHU de Tizi Ouzou**

**Examinatrice**

# Remerciements

*Nos remerciements à notre encadrante Dr Berdous Fatiha avec qui nous avons eu l'honneur de travailler, pour nous avoir accordé son temps, sa disponibilité et pour l'aide qu'elle nous a apporté.*

*Nous tenons à remercier notre co-encadrant Pr Tibiche Arezki pour ses précieux conseils qui nous ont été d'un grand bénéfice et tous les efforts qu'il a consacré pour la réalisation de ce travail de mémoire.*

*Nous remercions également Pr Abdelaziz, chef de service de pneumo-physiologie du CHU de Tizi-Ouzou pour nous avoir accordé l'accès aux dossiers médicaux et à la réalisation de la partie pratique de notre mémoire, ainsi qu'à tout le personnel de ce service pour leur bienveillance et professionnalisme.*

*Nous remercions aussi Dr Dahmani Dalila, chef de service du laboratoire de biochimie du CHU de Tizi-Ouzou pour nous avoir octroyé l'accès au laboratoire d'urgence.*

*Nous remercions également tout le personnel du laboratoire d'hémodiagnostic pour leur accueil et leur gentillesse*

*Nous tenons également à exprimer nos plus profonds remerciements au Pr Benali Abdelkrim de nous avoir fait l'honneur de présider le jury ainsi qu'à Dr Si Smail Nedjma et Dr Arbani Sara d'avoir consacré leur temps pour examiner notre travail et l'enrichir.*

*Nous remercions enfin tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# Dédicaces

Je dédie ce travail accompagné d'amour ;  
À toute ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait  
de moi ce que je suis aujourd'hui.

À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a épargné aucun  
effort pour me rendre heureuse et m'a toujours soutenu durant toutes ces années  
d'études, mon adorable mère Samia.

À mon père, Rabah, qui a toujours été à mes côtés pour m'encourager et me  
soutenir, que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

À mes sœurs Lilia et Cécilia, à mon frère Amokrane, qui ont toujours fait de  
moi la plus heureuse et la plus comblée des petites sœurs, qui se sont toujours  
sacrifiés pour mon bonheur et réussite.

À mes petites nièces qui ont changé ma vie vers le meilleur.

À mes grands-parents que dieu les préserve et paix à ceux qui nous ont quitté.  
À mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines.

À mon groupe de mémoire Lisa, Inès et Massila, sans qui ce travail n'aurait  
eu le jour.

À tous mes amis, en particulier mon amie d'enfance Rachida qui a su être à  
mes côtés malgré la distance.

À toutes les personnes que j'aime et qui me sont chères.

Lisa AK

# Dédicaces

Je remercie Dieu le tout puissant qui a fait de moi ce que je suis  
aujourd'hui

Je dédie ce travail à mes chers parents Ali et Nadia qui m'ont  
inculqué les valeurs du savoir, qui m'ont doté d'une éducation digne et qui  
m'ont toujours encadré avec beaucoup d'amour et de tendresse, qui m'ont  
soutenue dans chaque étape de mes études, et qui se sont sacrifiés pour  
que je puisse atteindre mes objectifs

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon amour indélébile.

A mon grand frère Adam qui a pris soin de moi et veillé sur moi depuis  
ma tendre enfance.

A mon frère Anis qui malgré la distance qui nous sépare trouve  
toujours les mots pour me rassurer et me remonter le moral dans les  
moments les plus difficiles, ainsi que sa femme Fatiha toute gentille et  
adorable.

A ma grande sœur Sérine, ma moitié, je ne te remercierai jamais  
assez pour ta bienveillance ta générosité et ta douceur toi qui m'a  
toujours épaulé et supporté durant ces longues études.

Aux membres de mon groupe Lisa thinhinane, Lisa, et Massila sans  
qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A mes meilleurs amis : B.N, A.L, B.L, L.L, N.O, B.L, A.L  
Je vous aime très fort

Inès B

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail,*

*A mes très chers parents Arezki et Samia, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible, je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien, vos encouragements et tous les sacrifices que vous avez fait pour moi depuis ma tendre enfance, je vous remercie pour tout l'amour que vous m'offrez, c'est grâce à vous que j'en suis là, j'espère aujourd'hui vous rendre fiers et je continuerai à le faire.*

*A mon frère Massi, mon modèle de détermination et de persévérance, ainsi qu'à sa femme Assia.*

*A ma tante Zahia, ma deuxième maman, pour ses prières, sa générosité et toute la tendresse qu'elle m'offre, que dieu te préserve.*

*A mes grands-parents que dieu vous donne longue vie, à mes tantes, mes oncles, à mes cousins et cousines.*

*A mes très chers amis qu'ils soient ici ou en outre-mer : M-A-A ; L-M ; I-H ; L-A-K ; I-B ; S-B ; A-Y.*

*A mes camarades Lisa, Inès et Massila, ensemble nous avons réussi à réaliser ce travail.*

*Lisa B*

# *Dédicaces*

*Je tiens à dédier ce laborieux travail,*

*À mes chers parents Tassadit et Mohammed qui n'ont jamais  
cessé de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre  
mes objectifs.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression de mes sentiments de reconnaissance  
et de respect.*

*Je remercie particulièrement mes sœurs Nassima et Cylia pour  
leurs soutiens moral et conseils tout au long de mes études.*

*Je remercie toute ma famille et tous ceux qui me sont chers.*

*Je remercie également mes camarades Inès, Lisa thinhinane  
et Lisa, ensemble nous avons pu accomplir ce travail.*

**Massila B**

## Table des matières

Table des matières .....	i
Liste des abréviations .....	ix
Liste des tableaux .....	xiii
Liste des figures .....	xv
Introduction générale et problématique.....	1
Objectifs.....	2

## Revue de la Littérature

### Chapitre I: Rappels sur l'hémostase

1. Définition .....	3
2. Hémostase primaire .....	3
2.1 Acteurs de l'hémostase primaire .....	3
2.2 Etapes de l'hémostase primaire .....	4
2.2.1 Temps vasculaire .....	4
2.2.2 Temps plaquettaire.....	4
2.2.2.1 Adhésion plaquettaire.....	4
2.2.2.2 Activation des plaquettes.....	4
2.2.2.3 Agrégation plaquettaire .....	4
3. Coagulation .....	5
3.1 Les acteurs de la coagulation.....	5
3.1.1 Les facteurs de la coagulation .....	5
3.1.2 Phospholipides et calcium.....	6
3.2 Les étapes de la coagulation.....	6
3.2.1 La phase d'initiation .....	6
3.2.2 La phase d'amplification.....	6
3.2.3 La phase de propagation .....	6
3.3 Régulation de la coagulation .....	7

4. Fibrinolyse .....	7
4.1 Rappel sur le fibrinogène .....	8
4.1.1 Généralités et structure .....	8
4.1.2 Variations physiopathologiques du taux de fibrinogène.....	8
4.2 Les acteurs de la fibrinolyse .....	9
4.2.1 Les facteurs plasmatiques .....	9
4.2.1.1 Le plasminogène .....	9
4.2.1.2 La plasmine .....	9
4.2.1.3 Les activateurs .....	10
4.3 Les inhibiteurs de la fibrinolyse .....	10
4.3.1 L'antiplasmine .....	10
4.3.2 Les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI) .....	10
4.3.3 Inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI) .....	11
4.4 Mécanisme de la fibrinolyse.....	11
4.5 Produits de la fibrinolyse .....	12
4.5.1 Les produits de dégradation de fibrine (PDF) .....	12
4.5.1.1 Définition.....	12
4.5.1.2 Variations pathologiques.....	12
4.5.1.3 Utilisation en clinique .....	12
4.5.2 Les monomères de fibrine (MF).....	12
4.5.2.1 Définition.....	12
4.5.2.2 Variations physiopathologiques.....	13
4.5.2.3 Utilisation en clinique .....	13
4.5.3 Les D-Dimères (DD) .....	13
4.5.3.1 Définition.....	13
4.5.3.2 Génération des D-dimères .....	13
4.5.3.3 Variations physiologiques .....	14

4.5.3.4	Variations pathologiques.....	15
4.5.3.5	Utilisation en clinique .....	17

## **Chapitre II : La Covid-19**

1.	Définition .....	19
2.	Agent pathogène.....	19
2.1	Origine du SARS-CoV-2 .....	19
2.2	Taxonomie, classification et structure .....	19
2.3	Génome du SARS-CoV-2.....	20
2.4	Cycle de réplication .....	20
2.5	Les principaux variants du SARS-CoV-2.....	21
3.	Epidémiologie .....	22
3.1	Réservoir et origine zoonotique.....	22
3.2	Contagiosité.....	22
3.3	Transmission.....	23
3.3.1	Transmission respiratoire .....	23
3.3.2	Transmission via les surfaces .....	23
3.3.3	Transmission oculaire, sanguine et oro-fécale .....	23
3.3.4	Transmission verticale .....	23
3.4	Période d'incubation .....	23
3.5	Population atteinte .....	24
3.6	Taux de létalité .....	24
4.	La COVID19.....	24
4.1	Physiopathologie.....	24
4.1.1	Rôle de l'ACE 2 dans le développement de la maladie.....	24
4.1.2	Réponse immunitaire de l'organisme au cours de la COVID-19.....	25
4.2	Manifestations cliniques de la COVID-19.....	26
4.2.1	Évolution de l'atteinte clinique .....	26

4.2.2	Formes asymptomatiques.....	26
4.2.3	Formes symptomatiques .....	26
4.2.3.1	Forme bénigne .....	26
4.2.3.2	Forme modérée .....	27
4.2.3.3	Forme sévère.....	27
4.3	Manifestations paracliniques de la COVID-19 .....	27
4.4	Facteurs de risque de maladie sévère .....	28
4.4.1	Age $\geq$ 65ans.....	28
4.4.2	Pathologies cardiovasculaires.....	28
4.4.3	Diabète .....	29
4.4.4	Obésité .....	29
4.4.5	Pathologies respiratoires chroniques .....	29
4.4.6	Atteinte rénale .....	29
4.4.7	Atteinte hépatique .....	29
4.4.8	Cancers.....	30
4.5	Diagnostic.....	30
4.5.1	Définitions.....	30
4.5.2	Diagnostic biologique .....	30
4.5.2.1	Diagnostic direct .....	30
4.5.2.2	Diagnostic indirect : Sérologie .....	31
4.5.3	Diagnostic par imagerie médicale .....	32
4.6	Traitement .....	32
4.6.1	L’Azithromycine .....	32
4.6.2	Les corticoïdes.....	32
4.6.3	La chloroquine et l’hydroxychloroquine.....	33
4.6.4	Les antiviraux .....	33
4.6.5	Anticorps monoclonaux .....	33

4.7	Prévention.....	33
4.7.1	Les gestes barrières .....	33
4.7.2	Le développement de vaccins préventifs .....	34

### **Chapitre III : Troubles de l’hémostase chez les patients atteints par la COVID- 19**

1.	Introduction.....	35
2.	Mécanismes de la coagulopathie dans la COVID19 : au carrefour de l’inflammation et de la coagulation .....	35
3.	Facteurs de risques thromboemboliques.....	36
4.	Perturbations biologiques secondaires à la coagulopathie dans la COVID-19.....	37
5.	Prévention .....	38
5.1	Mécanisme d’action des héparines .....	39
5.2	Durée de la thrombophylaxie .....	40
5.3	Effets indésirables.....	40
5.3.1	Risque thrombotique et hémorragique.....	40
5.3.2	Thrombopénies induites par l’héparine .....	40
5.4	Surveillance des paramètres hémostatiques .....	41
5.5	Autres mesures préventives.....	41

## **Partie Pratique**

### **Chapitre I : Matériels et Méthodes**

1.	Type de l’étude.....	42
2.	Période de l’étude .....	42
3.	Population étudiée .....	42
3.1	Critères d’inclusion.....	42
3.2	Critères de non inclusion.....	42
4.	Lieux d’étude.....	43
5.	Analyse statistique .....	43
5.1	Outils statistiques.....	43

5.2	Méthode statistique .....	43
6.	Matériels .....	44
6.1	Non consommables : .....	44
6.1.1	Appareillage : .....	44
6.1.1.1	Sysmex XT 1800i .....	44
6.1.1.2	STA Start ® 4 .....	45
6.1.1.3	Mini VIDAS® .....	45
6.1.1.4	Autres automates utilisés pour le dosage des D-dimères .....	46
6.1.2	Autres matériels non consommables : .....	47
6.2	Consommables : .....	47
6.3	Réactifs.....	48
6.3.1	Bilan standard de la coagulation.....	48
6.3.2	D-dimères .....	48
7.	Méthodes.....	48
7.1	Déroulement de l'enquête .....	48
7.2	Etape pré analytique.....	49
7.2.1	Prélèvement.....	49
7.2.2	Transport et conservation.....	49
7.2.3	Traitement de l'échantillon .....	50
7.3	Etape analytique .....	50
7.3.1	Fiche d'enquête .....	50
7.3.2	Les examens biologiques .....	51
7.3.2.1	Numération formule sanguine (NFS).....	51
7.3.2.2	Bilan d'hémostase de routine .....	51
7.3.2.3	Paramètres biochimiques.....	56

## ChapitreII : résultats

1. Description de la population étudiée .....	57
1.1 Description démographique .....	57
1.1.1 Selon l'âge.....	57
1.1.2 Selon le sexe.....	57
1.1.3 Selon la durée d'hospitalisation.....	58
1.2 Selon les comorbidités .....	59
1.3 Selon la clinique .....	60
1.3.1 Selon le degré d'atteinte pulmonaire .....	60
1.3.2 Selon la saturation en oxygène (SaO <sub>2</sub> ) à l'admission .....	61
1.4 Selon les paramètres biologiques.....	62
1.4.1 Les résultats de PCR.....	62
1.4.2 Bilan standard d'hémostase.....	63
1.4.2.1 Taux de prothrombine (TP).....	63
1.4.2.2 TCA.....	63
1.4.3 D-Dimères .....	64
1.4.4 L'hémogramme à l'admission.....	65
1.4.4.1 Taux de globules blancs .....	65
1.4.4.2 Taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) .....	65
1.4.4.3 Taux de lymphocytes .....	66
1.4.4.4 Taux de plaquettes .....	67
1.4.5 La CRP .....	67
1.5 Selon la visée d'HBPM injectée.....	68
1.6 Selon l'évolution de l'état des patients .....	69
2. Etude de la relation entre les D-dimères et les autres paramètres .....	69
2.1 D-dimères et évolution.....	69
2.2 D-dimères et paramètres démographiques .....	70

2.2.1	Age.....	70
2.2.2	Sexe.....	71
2.3	D-dimères et les comorbidités .....	72
2.4	D-Dimères et clinique .....	73
2.4.1	Degré d'atteinte pulmonaire.....	73
2.4.2	Saturation en oxygène (SaO2).....	73
2.5	D-dimères et paramètres biologiques.....	74
2.5.1	D-Dimères et taux de lymphocytes.....	74
2.5.2	D-Dimères et taux de protéine C-réactive.....	75
3.	Performance des D-dimères dans la prédiction de la mortalité.....	76
3.1	Comparaison des différents paramètres en fonction du seuil des D-dimères .....	77
3.2	La relation entre les taux de D-dimères et le risque de mortalité .....	78
4.	Influence des autres paramètres sur l'évolution de l'état des patients COVID-19 .....	79

### **Chapitre III :Discussion**

1.	Biais et difficultés rencontrées .....	80
2.	Discussion des principaux résultats par rapport aux données de la littérature :.....	80

### **Conclusion et Perspectives**

### **Références Bibliographiques**

### **ANNEXES**

### **RÉSUMÉ**

## Liste des abréviations

**Ac:** Anticorps.  
**ACE2:** Angiotensin-Converting Enzyme 2.  
**ADP:** Adénosine diphosphate.  
**ADN:** Acide désoxyribonucléique.  
**Ag:** Antigène.  
**AG (1-7):** Angiotensine-1-7.  
**AGI:** Angiotensine I.  
**AGII:** Angiotensine II.  
**ALAT:** Alanine aminotransférase.  
**AMM:** Autorisation de mise sur le marché.  
**anti-hA:** Antihémophilique A.  
**anti-h B:** Antihémophilique B.  
**AOD:** Anticoagulants oraux directes.  
**ARN:** Acide ribonucléique.  
**ASAT:** Aspartate aminotransférase.  
**ATCD:** Antécédents.  
**AVK:** Anti-vitamine K.  
**BPCO:** Broncho pneumopathie obstructive.  
**CaCl<sub>2</sub>:** Chlorure de Calcium.  
**CCMH:** Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.  
**CD4<sup>+</sup>:** Cellule dendritique 4.  
**CD8<sup>+</sup>:** Cellule dendritique 8.  
**CHU:** Centre Hospitalier Universitaire.  
**CI<sub>VD</sub> :** Coagulation intravasculaire disséminée.  
**Cl<sup>-</sup>:** ion de Chlore.  
**CLIA:** Immunoanalyse par chimiluminescence.  
**CMIA:** Chemiluminescent micro particle immunoassay.  
**CoV:** Coronavirus.  
**COVID-19:** Corona Virus Disease 2019.  
**CRP:** C-Reactive Protein.  
**DAA:** Dissection aortique aiguë.  
**E:** Protéine de l'enveloppe.  
**ECMO:** Extracorporeal membrane oxygenation.  
**EDTA:** Acide éthylène diamine tétra-acétique.  
**EMIT-like:** Enzyme multiplied immuno assay technique.  
**EP:** Embolie pulmonaire.  
**FDR:** Facteur de risque.  
**FEU:** Fibrinogen Equivalent Unit.  
**F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>:** Fraction inspirée en oxygène.  
**FT:** Facteur Tissulaire.  
**GB:** Globules Blancs.  
**GIHP:** Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire.  
**GpIb:** Glycoprotéine Ib.

**GpIIb/IIIa:** Glycoprotéine IIb/IIIa.  
**GR:** Globules Rouges.  
**hACE2:** human Angiotensin-Converting Enzyme 2.  
**Hb:** Hémoglobine.  
**HBPM:** Héparines de bas poids moléculaire.  
**HCoV:** Human coronavirus.  
**HCSP:** Haut Conseil de Santé Publique.  
**Hte:** Hématocrite.  
**HNF:** Héparine non fractionné.  
**ICT:** Ion Chip Technology.  
**IFN:** Interferon.  
**IFN-I:** Interferon I.  
**IFN-II:** Interferon II.  
**IgG:** Immunoglobuline G.  
**IgM:** Immunoglobulines M.  
**IL1:** Interleukine 1.  
**IL-1 $\beta$ :** Interleukine-1 $\beta$ .  
**IL-6:** Interleukine-6.  
**IMC:** Indice de Masse Corporelle.  
**IRAS:** Infection respiratoire aiguë sévère.  
**IRC:** Insuffisance rénale chronique.  
**ISE:** Electrode sélective aux ions.  
**ISTH:** International Society of Thrombosis and Haemostasis.  
**IVSE:** Intraveineux à la seringue électrique.  
**K<sup>+</sup>:** ion de Potassium.  
**L3:** Laboratoire 3.  
**LDH:** Lactate déshydrogénase.  
**Li<sup>+</sup>:** ion Lithium.  
**LT:** Lymphocytes T.  
**Lyc:** Lymphocytes.  
**M:** Protéine de la Membrane.  
**MAI :** Maladie auto-immune.  
**MCV:** Maladie cardiovasculaire.  
**MERS-CoV:** Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.  
**MF:** Monomères de fibrine.  
**MTEV:** Maladie thromboembolique veineuse.  
**N:** Protéine de la nucléocapside.  
**Na<sup>+</sup>:** ion de Sodium.  
**NETose:** Neutrophil extracellular traps.  
**NFS:** Numération Formule Sanguine.  
**NOD-like receptors:** Nucleotid oligomerization domain.  
**OHND:** Oxygénothérapie nasale à haut débit.  
**OMS:** Organisation Mondiale de la sante.  
**ORF1a:** Open Reading Frames 1a.

**ORF1b**: Open Reading Frames 1b.  
**PAI**: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène.  
**PAI-1**: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène I.  
**PAI-2**: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène II.  
**P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>**: Pression partielle d'oxygène.  
**PDF**: Produits de dégradation de la fibrine.  
**PEP**: Pression expiratoire positive.  
**PGE2**: Prostaglandine E2.  
**PLQ**: Plaquettes.  
**PM** : Poids Moléculaire.  
**PNB**: Polynucléaires basophiles.  
**PNE**: Polynucléaires éosinophiles.  
**PNN**: Polynucléaires neutrophiles.  
**PP1a**: Protein Phosphatase 1a.  
**PP1b**: Protein Phosphatase 1b.  
**PRR**: Pattern Recognition Receptor.  
**R0**: Taux de reproduction.  
**RNL**: Rapport Neutrophiles/Lymphocytes.  
**RT-PCR**: Reverse Transcriptase Polymérase Chain Reaction.  
**RPL**: Rapport Plaquettes/ Lymphocytes.  
**S**: Protéine de Spicule (Spike).  
**SaO<sub>2</sub>**: Saturation en Oxygène.  
**SARS-CoV-2**: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.  
**SDRA**: Syndrome de détresse respiratoire.  
**SIT** : Société d'imagerie thoracique.  
**SPSS 22**: Statistical Package for the Social Sciences.  
**SRAA**: Le système-rénine-angiotensine-aldostérone.  
**TAFI**: Inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine.  
**TCA**: Temps de Céphaline Activée.  
**TCK**: Temps de Céphaline Kaolin.  
**TCMH**: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.  
**TDM**: Tomodensitométrie.  
**TFPI**: Tissue factor pathway inhibitor.  
**TLR**: Toll Like Receptors.  
**TMPRSS2**: Transmembrane protease serine 2.  
**TNF**: Tumor Necrosis Factor.  
**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ .  
**TP**: Taux de Prothrombine.  
**TQ**: Temps de Quick.  
**TVP**: Thrombose veineuse profonde.  
**t-PA**: Activateur tissulaire du plasminogène.  
**TIH**: Thrombopénie Induite par l'héparine.  
**TxA<sub>2</sub>**: Thromboxane A<sub>2</sub>.  
**u-PA**: Activateur urinaire du plasminogène.

**VGM:** Volume Globulaire Moyen.  
**VIH:** Virus de l'immunodéficience humaine.  
**Vit K dép:** Vitamine K dépendance.  
**VPN:** Valeur Prédictive Négative.  
**VPP:** Valeur Prédictive Positive.  
**VPM:** Volume plaquettaire moyen.  
**vWF :** Facteur Von Willebrand.  
**WCC:** Numération des globules blancs.

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01:</b> Acteurs de l'hémostase primaire .....	3
<b>Tableau 02:</b> Facteurs de coagulation, adapté à partir de .....	5
<b>Tableau 03:</b> Origines et demi-vies des facteurs anticoagulants .....	7
<b>Tableau 04:</b> Taux de D-dimères en fonction de l'âge, adapté de .....	15
<b>Tableau 05:</b> Score de diagnostic de la CIVD.....	18
<b>Tableau 06:</b> Les variant du SARS-COV2 .....	21
<b>Tableau 07:</b> Manifestations paracliniques dans la COVID-19, adapté de .....	28
<b>Tableau 08:</b> Définitions de cas de COVID-19 de l'OMS .....	30
<b>Tableau 09:</b> Vaccins autorisés/approuvés dans au moins un pays .....	34
<b>Tableau 10:</b> Classification des risques thrombotiques selon le GIHP. ....	36
<b>Tableau 11:</b> Anticoagulation prophylactique (dose, posologie) selon l'indice de masse corporelle et la clairance de la créatinine .....	38
<b>Tableau 12:</b> Durée de l'anticoagulation prophylactique, adapté de .....	40
<b>Tableau 13:</b> Surveillance biologique de l'hémostase chez les patients COVID-19 .....	41
<b>Tableau 14:</b> Caractéristiques techniques du MINI VIDAS® concernant les D-dimères.....	46
<b>Tableau 15:</b> Autres automates utilisés pour le dosage des D-dimères. ....	46
<b>Tableau 16:</b> Numération globulaire normale en fonction de l'âge et du sexe.....	51
<b>Tableau 17:</b> Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.....	57
<b>Tableau 18:</b> Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	57
<b>Tableau 19:</b> Répartition de la population selon la durée d'hospitalisation. ....	58
<b>Tableau 20:</b> Autres comorbidités retrouvées chez les patients. ....	60
<b>Tableau 21:</b> Répartition de la population selon le degré d'atteinte pulmonaire. ....	60
<b>Tableau 22:</b> Répartition de la population selon la saturation en oxygène à l'admission. ....	61
<b>Tableau 23:</b> Répartition de la population selon les résultats de PCR.....	62
<b>Tableau 24:</b> Répartition de la population selon les résultats du TP. ....	63
<b>Tableau 25:</b> Répartition de la population selon les valeurs de TCA.....	63
<b>Tableau 26:</b> Répartition de la population selon les résultats des D-dimères. ....	64
<b>Tableau 27:</b> Répartition de la population selon les taux de globules blancs. ....	65
<b>Tableau 28:</b> Répartition de la population selon les résultats des PNN.....	65
<b>Tableau 29:</b> Répartition de la population selon les taux de lymphocytes. ....	66
<b>Tableau 30:</b> Répartition de la population selon les taux de plaquettes.....	67
<b>Tableau 31:</b> Répartition de la population selon les valeurs de CRP. ....	67

<b>Tableau 32:</b> Répartition de la population selon la visée d'HBPM injectée.....	68
<b>Tableau 33:</b> Répartition de la population selon l'évolution. ....	69
<b>Tableau 34:</b> Evolution de l'état des patients selon les taux de D-dimères.....	69
<b>Tableau 35:</b> Taux de D-dimères selon l'âge des patients.....	70
<b>Tableau 36:</b> Taux des D-dimères selon le sexe.....	71
<b>Tableau 37:</b> Répartition des taux de D-Dimères selon les comorbidités.....	72
<b>Tableau 38:</b> Répartition des taux de D-Dimères selon le degré de l'atteinte pulmonaire.....	73
<b>Tableau 39 :</b> Répartition des taux de D-Dimères selon les classes de SaO2. ....	74
<b>Tableau 40 :</b> Tableau de corrélation des variables D-Dimères et lymphocytes.....	74
<b>Tableau 41:</b> Tableau de corrélation des variables D-Dimères et CRP.....	75
<b>Tableau 42:</b> Seuil et performance des taux de D-dimères dans la prédiction de la mortalité liée au COVID-19.....	76
<b>Tableau 43:</b> Comparaison des différents paramètres en fonction du seuil des D-dimères.....	77
<b>Tableau 44:</b> Etude de la relation des autres paramètres et l'évolution.....	79

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> Etapes de l'hémostase primaire .....	5
<b>Figure 02:</b> Etapes de la coagulation .....	7
<b>Figure 03:</b> Structure du fibrinogène . .....	9
<b>Figure 04:</b> Activateurs et inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse .....	11
<b>Figure 05:</b> formation des D-dimères .....	14
<b>Figure 06 :</b> Evolution des D-dimères durant la grossesse, l'accouchement et le post-partum	15
<b>Figure 07:</b> Stratégie diagnostique recommandée pour le diagnostic d'une EP (38). .....	17
<b>Figure 08 :</b> Structure du Coronavirus . .....	20
<b>Figure 09:</b> Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus . .....	20
<b>Figure 10 :</b> Cycle de vie du Coronavirus . .....	21
<b>Figure 11:</b> Représentation schématique de trois HCoV, transmission à l'homme de la chauve-souris via des hôtes intermédiaires .....	22
<b>Figure 12:</b> Période de contagiosité .....	23
<b>Figure 13:</b> Interaction entre le SARS-CoV-2 et le SRAA .....	25
<b>Figure 14:</b> Physiopathologie et chronologie de la virémie, de l'antigénémie et de la réponse immunitaire lors d'une infection aiguë par le SARS-CoV-2 . .....	32
<b>Figure 15:</b> Activation et modulation des voies de coagulation suite à une infection par le SRAS-CoV-2 . .....	36
<b>Figure 16:</b> Sysmex XT 1800i.....	44
<b>Figure 17:</b> Semi automate STA Start ® 4.....	45
<b>Figure 18:</b> Mini VIDAS®.....	45
<b>Figure 19:</b> COBAS INTEGRA ® 400 plus Roche .....	46
<b>Figure 20:</b> ichroma™ II.....	46
<b>Figure 21:</b> Architect Plus Ci 4100 .....	47
<b>Figure 22:</b> MAGLUMI™ 800.....	47
<b>Figure 23:</b> Tube EDTA.....	49
<b>Figure 24:</b> Tube citaté.....	49
<b>Figure 25:</b> courbe de Thivolle.....	52
<b>Figure 26:</b> Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.....	57
<b>Figure 27:</b> Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	58
<b>Figure 28:</b> Répartition de la population selon la durée d'hospitalisation.....	58
<b>Figure 29:</b> Répartition de la population selon la présence ou l'absence de comorbidités.....	59

<b>Figure 30:</b> Répartition de la population selon la nature des antécédents. ....	59
<b>Figure 31:</b> Répartition de la population selon le degré d'atteinte pulmonaire. ....	61
<b>Figure 32:</b> Répartition de la population selon la saturation en oxygène à l'admission. ....	62
<b>Figure 33:</b> Répartition de la population selon les résultats de PCR. ....	62
<b>Figure 34:</b> Répartition de la population selon les résultats du TP. ....	63
<b>Figure 35:</b> Répartition de la population selon les valeurs de TCA. ....	64
<b>Figure 36 :</b> Répartition de la population selon les D-dimères à l'admission. ....	64
<b>Figure 37:</b> Répartition de la population selon les taux de globules blancs. ....	65
<b>Figure 38:</b> Répartition de la population selon les résultats des PNN. ....	66
<b>Figure 39:</b> Répartition de la population selon les taux de lymphocytes. ....	66
<b>Figure 40:</b> Répartition de la population selon les taux de plaquettes. ....	67
<b>Figure 41:</b> Répartition de la population selon les valeurs de CRP. ....	68
<b>Figure 42:</b> Répartition de la population selon la visée d'HBPM injectée. ....	68
<b>Figure 43:</b> Répartition de la population selon l'évolution. ....	69
<b>Figure 44:</b> Evolution de l'état des patients selon les taux de D-dimères. ....	70
<b>Figure 45:</b> Taux de D-dimères selon l'âge des patients. ....	71
<b>Figure 46:</b> Taux des D-dimères selon le sexe. ....	71
<b>Figure 47:</b> Répartition des taux de D-Dimères selon les comorbidités. ....	72
<b>Figure 48:</b> Répartition des taux de D-Dimères selon le degré de l'atteinte pulmonaire. ....	73
<b>Figure 49:</b> Répartition des taux de D-Dimères selon les classes de SaO2. ....	74
<b>Figure 50:</b> Répartition des taux de D-Dimères selon le taux des lymphocytes. ....	75
<b>Figure 51:</b> Répartition des taux de D-Dimères selon les taux de CRP. ....	75
<b>Figure 52:</b> Courbe ROC des taux de D-dimères pour la prédiction de la mortalité liée au COVID-19. ....	76
<b>Figure 53:</b> Courbe de Kaplan-Meier pour la mortalité en fonction du seuil de D-dimères chez les patients COVID-19. ....	78

## **Introduction générale et problématique**

Jusqu'à l'heure actuelle, le monde est bouleversé par la persistance d'une nouvelle maladie infectieuse, la COVID-19, dont l'émergence remonte à Décembre 2019, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. En janvier 2020, il a été confirmé que ces dernières étaient causées par un nouveau coronavirus qui a été ultérieurement nommé SARS-CoV-2 (1). En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus (2). L'épidémie s'est étendue en quelques semaines à l'ensemble de la Chine et ne tarda pas à se propager dans tous les pays y compris l'Algérie qui est touchée à son tour en Février 2020 (3).

Le caractère pandémique de cette maladie est déclaré ouvertement le 11 mars 2020 par le directeur général de l'OMS (4).

A ce jour, plus de 552 millions de cas confirmés de COVID-19, dont plus de 6 millions de décès, ont été signalés à l'OMS (5).

Bien que le tableau respiratoire de la COVID-19 soit au premier plan, des manifestations extra pulmonaires ont rapidement été observées, avec un impact significatif sur le système hématopoïétique et hémostatique (6). Cette pathologie est associée à une réponse anti-inflammatoire intense entraînant entre autres une coagulopathie reflétée par des perturbations sur le plan biologique dont une élévation marquée des taux de D-dimères. Celle-ci est associée dans plusieurs études à la mortalité chez les patients COVID-19 (7). En effet, une vaste étude multicentrique réalisée en Chine par Guan et *al.* qui a inclus 1095 patients COVID-19 a affirmé que les taux de D-dimères étaient 4 fois plus élevés chez les patients avec des manifestations sévères que ceux non gravement atteints (8). Ceci démontre que cette élévation des D-dimères est un biomarqueur potentiel de mauvais pronostic dans la COVID-19, bien qu'en Algérie il n'existe pas encore de valeur seuil optimale des D-dimères pour prédire la mortalité.

Cela nous a donc poussé à explorer ce paramètre plus que d'autres dont la surveillance contribuerait à la prédiction de la gravité de la maladie ainsi que son évolution afin d'identifier les patients à risque et ainsi optimiser la prise en charge.

A travers une étude observationnelle rétrospective réalisée au niveau du service de pneumologie de l'ex-sanatorium Belloua (CHU) de Tizi Ouzou sur une période d'un peu plus d'une année, nous avons voulu nous pencher sur la question de la valeur pronostique des D-dimères chez les patients atteints par la COVID-19.

## **Objectifs**

### **Objectif principal**

Déterminer la valeur pronostique des D-Dimères et définir un seuil optimal prédictif de la mortalité chez les patients atteints par la COVID-19 hospitalisés au service de pneumologie du CHU de Tizi-Ouzou entre Août 2020 et Décembre 2021.

### **Objectifs secondaires**

- Déterminer d'éventuelles corrélations entre les valeurs des D-dimères et les différents paramètres tel que :
  - L'âge ;
  - Les comorbidités ;
  - La CRP ;
  - Le taux de lymphocytes ;
  - L'étendue des lésions pulmonaires ;
  - La SaO<sub>2</sub>.
- Déterminer d'éventuelles corrélations entre les différents paramètres et l'évolution.

*Revue de la*

*Littérature*

*Chapitre I:*

*Rappels sur*

*l'hémostase*

## 1. Définition

L'hémostase est un processus physiologique impliquant tous les mécanismes qui assurent l'arrêt des hémorragies apparues lors de la rupture de la continuité de la paroi vasculaire et la prévention des saignements spontanés et des thromboses. Ceci aboutit à la formation d'un caillot sanguin et ainsi l'obturation de la brèche vasculaire. Par la suite, le caillot va subir une dissolution (9).

Les étapes de l'hémostase sont:

- Hémostase primaire: Première étape du contrôle hémorragique, aboutit à la formation du thrombus plaquettaire. Sa durée est de 3 à 5 minutes.
- Hémostase secondaire, ou coagulation plasmatique: Conduit à la formation de fibrine qui renforce le thrombus plaquettaire. Sa durée est de 5 à 10 minutes.
- Fibrinolyse : Cette étape assure la dégradation enzymatique du caillot à l'issue de la réparation vasculaire. Sa durée est de 48 à 72 heures (10).

## 2. Hémostase primaire

### 2.1 Acteurs de l'hémostase primaire

Les principaux acteurs sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 01:** Acteurs de l'hémostase primaire (10).

Les acteurs	Particularités
Paroi vasculaire	Composition: Endothélium non thrombogène et sous endothélium thrombogène. Rôle: maintien de l'équilibre physiologique des mécanismes de l'hémostase.
Plaquettes	Anatomie: cellules anucléées de 2 à 3µm de diamètre. Production: dans la moelle osseuse à partir du mégacaryocyte. Taux sanguin: 150 à 400 G/L. Durée de vie: 8 à 10 jours.
Les protéines adhésives	<b>Facteur Von Willebrand :</b> Synthèse: par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Stockage: dans la cellule endothéliale ou dans les granules des plaquettes. Rôle: permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium. <b>Fibrinogène:</b> Rôle: il assure les ponts moléculaires inter-plaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires. <b>Autres protéines adhésives:</b> Fibronectine, thrombospondine.

## **2.2 Etapes de l'hémostase primaire**

### **2.2.1 Temps vasculaire**

Constitue la première étape, il survient suite à la brèche vasculaire et aboutit à une vasoconstriction diminuant le calibre vasculaire. Ceci ralentit le débit sanguin, permettant par là une diminution des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la réalisation des différents stades de l'hémostase (10).

### **2.2.2 Temps plaquettaire**

#### **2.2.2.1 Adhésion plaquettaire**

Phénomène passif dans lequel les plaquettes adhèrent au collagène via le vWF, celui-ci se fixe à la membrane plaquettaire par son récepteur, la GpIbIX. Ainsi se déclenchent les différentes réactions métaboliques d'activation cellulaire (10).

#### **2.2.2.2 Activation des plaquettes**

Caractérisée par deux grands phénomènes, une modification de forme et une activation métabolique. A l'état activé, les plaquettes deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion. Le contenu des granules intra-cytoplasmiques est déversé dans le plasma, libérant ainsi plusieurs substances pro-agrégantes, pro-coagulantes ou vasomotrices (10). Cette activation provoque également la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) à partir de l'acide arachidonique de la membrane plasmique des plaquettes. Ce dernier est un puissant vasoconstricteur qui stimule localement la libération du contenu des vésicules plaquettaires. La vasoconstriction locale est renforcée, ce qui favorise l'activation des plaquettes circulantes qui adhèrent les unes aux autres (11).

#### **2.2.2.3 Agrégation plaquettaire**

L'ADP et les traces de thrombine initialement produites par les premières étapes de la coagulation sont les principaux agonistes de l'agrégation plaquettaire, qui est ensuite renforcée par d'autres substances telles que la TXA<sub>2</sub>, l'adrénaline ou la sérotonine (Figure 01). Le fibrinogène crée des ponts adhésifs inter-plaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire la GpIIb/IIIa assurant ainsi l'agrégation plaquettaire. Il s'agit d'un phénomène actif requérant énergie et disponibilité de Ca<sup>++</sup> (10).

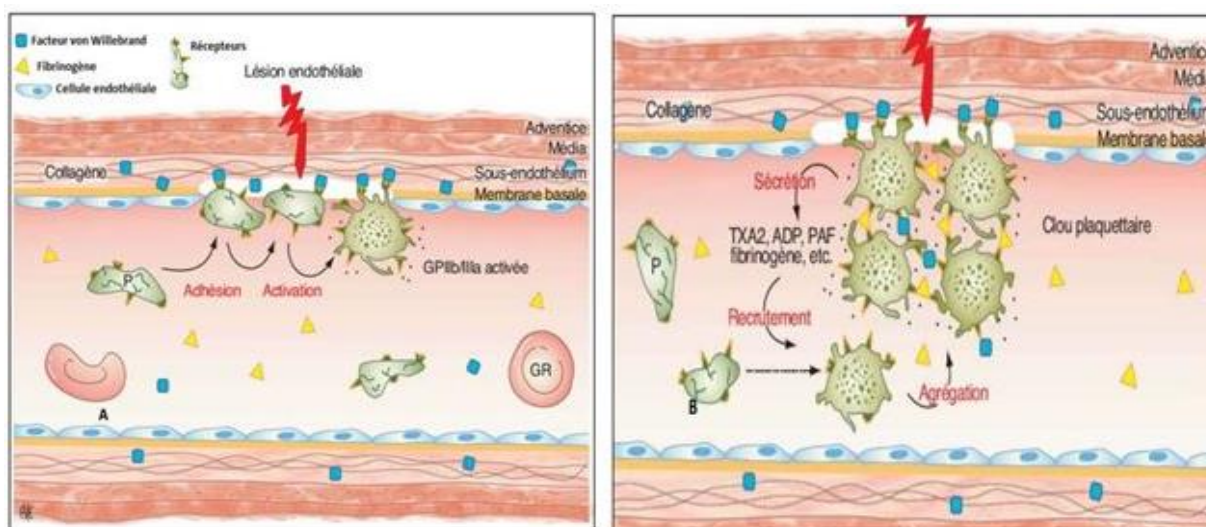


Figure 01: Etapes de l'hémostase primaire (12).

### 3. Coagulation

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée en transformant le fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire par le biais d'une série de réactions enzymatiques. La thrombine est l'enzyme clé de la coagulation qui permet cette transformation (10).

#### 3.1 Les acteurs de la coagulation

##### 3.1.1 Les facteurs de la coagulation

Tableau 02: Facteurs de coagulation, adapté à partir de (11).

Facteur	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendance
<b>Facteurs de la coagulation</b>				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccélélerine	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
	Facteur tissulaire	Récepteur VIIa	Multicellulaire	

### **3.1.2 Phospholipides et calcium**

Ils constituent une surface moléculaire catalytique permettant le déclenchement de la coagulation par l'activation des facteurs procoagulants. En effet, la coagulation est un processus de surface dont le déclenchement, la rapidité d'exécution et la restriction locale sont assurés par ces phospholipides membranaires (10). Le calcium est nécessaire à la plupart des étapes d'activation enzymatique de la coagulation à l'exception du facteur XII (13).

## **3.2 Les étapes de la coagulation**

### **3.2.1 La phase d'initiation**

Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire (FT) présent dans la couche externe du vaisseau est mis en contact avec le sang circulant qui contient à la fois le facteur VII et des traces de facteur VIIa, ces derniers seront captés par le FT et il en résultera une auto activation immédiate du facteur VII. Le complexe binaire facteur tissulaire/VIIa active ensuite les facteurs IX et X (14). Cette phase génère une petite quantité de thrombine insuffisante pour produire la fibrine nécessaire à la formation du caillot (15).

### **3.2.2 La phase d'amplification**

La thrombine générée sur le site de coagulation clive le FVIII et forme le FVIIIa. Après ça, celui-ci se sépare du vWF pour se lier aux phospholipides plaquettaires où se produit la phase d'amplification : le FIXa généré pendant la phase d'initiation se lie au FVIIIa pour créer le complexe ténase. En parallèle, la thrombine active le (FV) en (FVa) qui se fixe lui aussi à la surface des plaquettes où il se lie au (FXa) pour former le complexe prothrombinase. (15).

### **3.2.3 La phase de propagation**

À la surface des plaquettes, le complexe ténase génère des quantités importantes de FXa et le complexe prothrombinase clive la prothrombine en thrombine. La présence à la surface des plaquettes de concentrations élevées de facteurs activés permet la génération explosive de quantités importantes de thrombine (thrombinburst) qui convertit le fibrinogène en monomères de fibrine solubles qui se polymérisent en un réseau de fibrine insoluble, ce dernier est stabilisé par le facteur XIII. Ainsi, à la fin de la phase de propagation, de fortes concentrations de facteurs de coagulation activés sont présentes à la surface des plaquettes activées (Figure 02) (15,16).

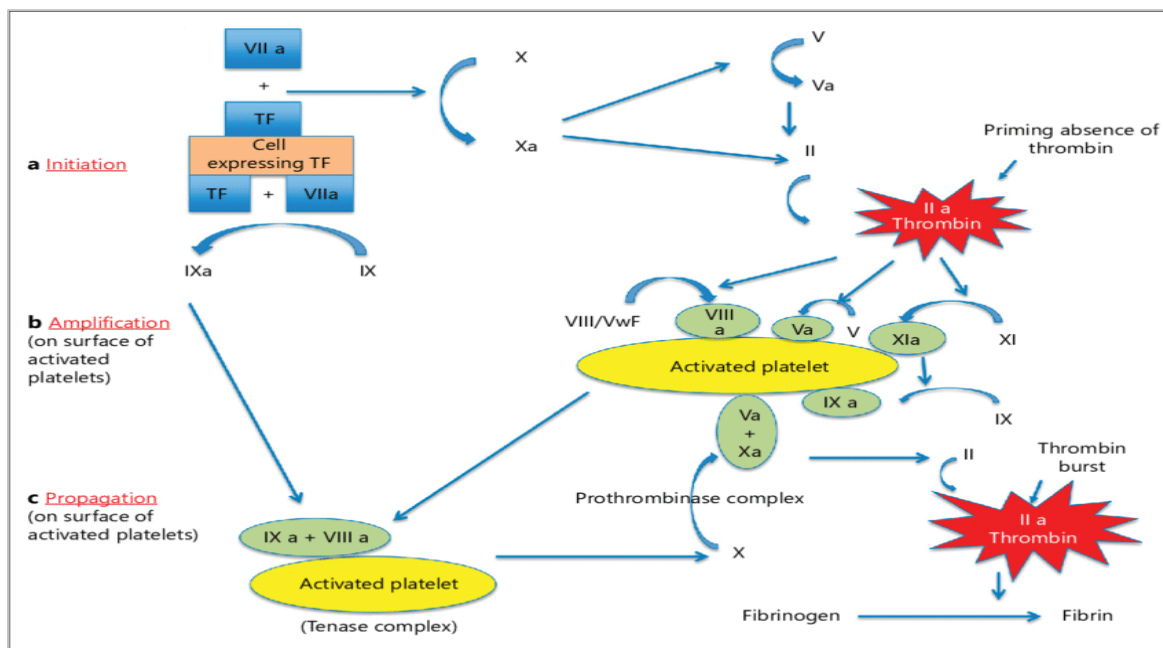


Figure 02: Etapes de la coagulation (17).

### 3.3 Régulation de la coagulation

L'extension des réactions de la coagulation à distance de la brèche vasculaire est limitée par l'effet de dilution, dû au flux sanguin, et par différents systèmes physiologiques, qui sont tous sous le contrôle de la cellule endothéliale (14).

Tableau 03: Origines et demi-vies des facteurs anticoagulants (11).

Substance / Enzyme	Origine	Demi-vie	Fonction
Antithrombine	Foie et plasma	50 à 70 heures	Inhibe le FIIa, FXa et d'autres facteurs de la coagulation
Protéine C	Foie et endothélium	5 heures	Inactive Va et VIIIa
Protéine S	Foie et endothélium	40 heures	Cofacteur de la protéine C activée
TFPI	Endothélium		Inhibe le FT-VIIa et Xa

### 4. Fibrinolyse

La fibrinolyse est un phénomène physiologique localisé ayant pour rôle la dissolution du caillot de fibrine afin de rétablir le flux sanguin initial, mais aussi la prévention de son extension évitant par-là l'occlusion de la lumière vasculaire (10). La plasmine est l'enzyme protéolytique responsable de cette activité (17).

## **4.1 Rappel sur le fibrinogène**

### **4.1.1 Généralités et structure**

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique qui joue un rôle essentiel dans l'hémostase, de synthèse hépatique codée par un gène situé sur le chromosome 4. Sa demi-vie est de 3 à 4 jours environ et son taux plasmatique est de 2 à 4 g/l. Le niveau minimum requis pour assurer l'hémostase est de 1 g/L mais, cela peut être augmenté dans certaines circonstances (18).

Structurellement, il est constitué de 2 monomères identiques, constitués de 3 chaînes polypeptidiques non identiques  $A\alpha$ ,  $B\beta$  et  $\gamma$  enroulées en spirales et liées par des ponts disulfures. Il comporte 3 domaines : la partie centrale appelée domaine E est formée de parties NH<sub>2</sub>-terminales des chaînes polypeptidiques et les parties distales constituées des parties COOH-terminales forment les deux domaines D (Figure 03) (19).

### **4.1.2 Variations physiopathologiques du taux de fibrinogène**

#### **▪ Variations physiologiques**

Le taux plasmatique du fibrinogène augmente progressivement avec l'âge et au cours de la grossesse (20).

#### **▪ Variations pathologiques**

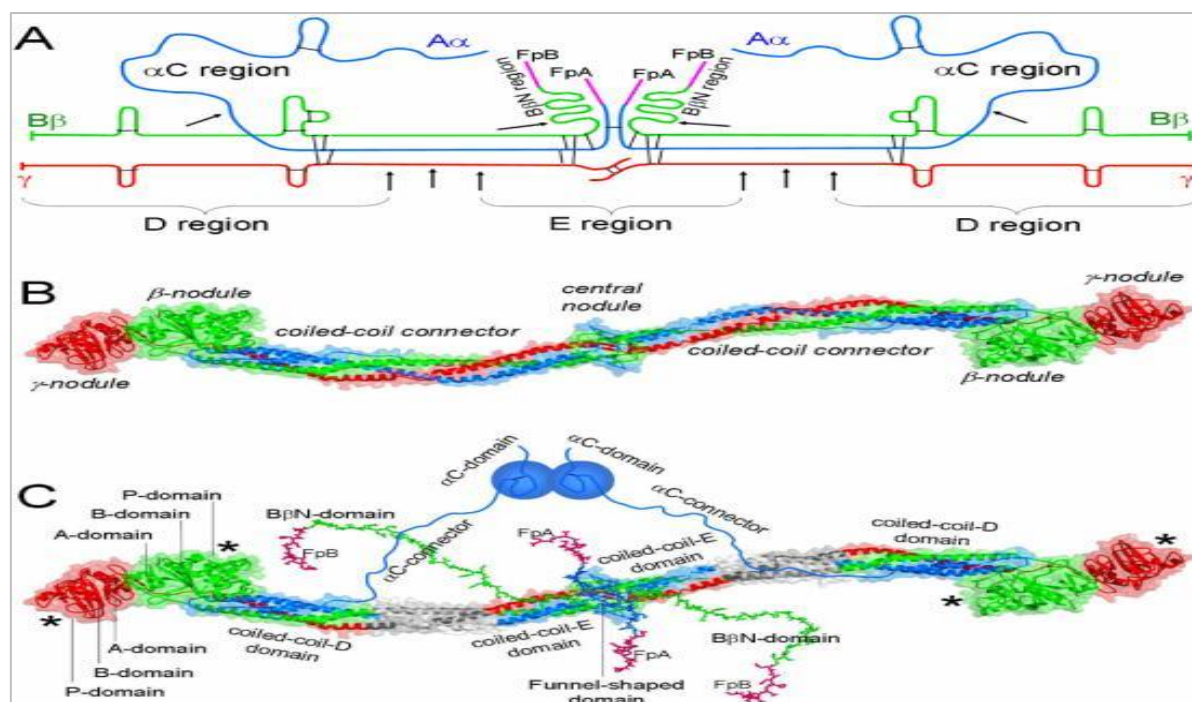
##### **Hyperfibrinogénémies acquises**

Cancers, syndrome inflammatoire, syndrome néphrotique, certaines affections virales comme le VIH ainsi que le tabac (21).

##### **Hypofibrinogénémies**

**Déficits congénitaux:** Afibrinogénémies, hypofibrinogénémies et dysfibrinogénémies(22).

**Déficits acquis:** principalement associés à des situations hémorragiques majeures (chirurgie, obstétrique, ou traumatologie sévère) et à la CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), en dehors d'une diminution de sa synthèse ou d'une insuffisance hépatocytaire (13).



**Figure 03:** Structure du fibrinogène (23).

## 4.2 Les acteurs de la fibrinolyse

### 4.2.1 Les facteurs plasmatiques

#### 4.2.1.1 Le plasminogène

Glycoprotéine de synthèse hépatique représentant le précurseur inactif de la plasmine. De structure particulière, par arrangement d'une longue chaîne polypeptidique en cinq boucles ou « kringles » portant des sites lysine de liaison à la fibrine et à l'antiplasmine. Les récepteurs au plasminogène sont portés par de nombreux types cellulaires: leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales, hépatocytes. Ils permettent de focaliser l'activité du plasminogène sur les surfaces cellulaires (24).

#### 4.2.1.2 La plasmine

Sérine protéase obtenue par clivage protéolytique du plasminogène sous l'action des activateurs du plasminogène. Elle dégrade la fibrine, le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation (V, VIII, XIII). L'action de la plasmine sur le fibrinogène et sur la fibrine conduit à de nombreux produits de dégradation. Grâce à des mécanismes inhibiteurs puissants, la quantité de plasmine circulante reste réduite et la dégradation des facteurs de coagulation n'est pas observée en physiologie (17,25).

### **4.2.1.3 Les activateurs**

#### **4.2.1.3.1 t-PA (activateur tissulaire du plasminogène)**

Sérine protéase synthétisée par les cellules endothéliales et sécrétée par la suite par de nombreux stimuli d'activation de la cellule endothéliale dont la thrombine. Son activité protéolytique sur le plasminogène est déclenchée lors de son adsorption sur la fibrine (10). En effet, l'efficacité du t-PA sur le plasminogène est fortement augmentée en présence de fibrine, ce qui favorise la focalisation de la réaction fibrinolytique à proximité du caillot (10,26).

#### **4.2.1.3.2 La pro-urokinase ou activateur urinaire du plasminogène (u-PA)**

Synthétisée par diverses cellules, notamment les fibroblastes mais aussi par les cellules épithéliales. Elle est présente dans le plasma, l'urine et dans de nombreux tissus et organes, surtout les reins (11). A la différence du t-PA, l'u-PA est capable de cliver le plasminogène efficacement en l'absence de fibrine (13).

#### **4.2.1.3.3 Streptokinase**

C'est un activateur non physiologique (exogène), dérivé des streptocoques, qui peut jouer un rôle important dans certaines infections bactériennes (11).

## **4.3 Les inhibiteurs de la fibrinolyse**

### **4.3.1 L'antiplasmine**

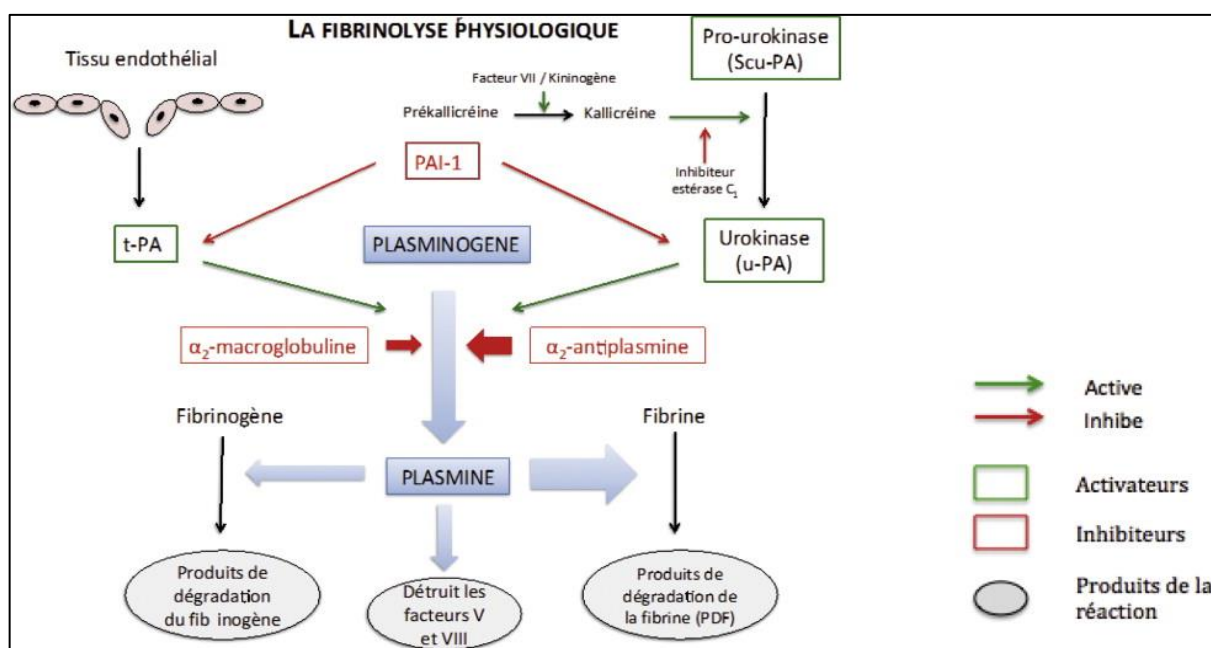
Glycoprotéine sécrétée par le foie qui inhibe la plasmine. Son mécanisme d'inhibition consiste en une liaison covalente forte, spécifique et rapide avec la plasmine. Elle inhibe également la fibrinolyse en bloquant la liaison du plasminogène aux résidus lysine de la fibrine de façon compétitive (17).

### **4.3.2 Les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI)**

Le PAI-1 est le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène, il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par la cellule endothéliale qui inhibe le t-PA et l'u-PA par formation d'un complexe covalent sous l'action du facteur XIIIa. Le PAI-1 est majoritairement localisé dans les granules  $\alpha$  des plaquettes, et est libéré lors de l'activation plaquettaire qui initie le processus de l'hémostase (10). Le PAI-2 est une protéine qui s'oppose essentiellement à l'action de l'urokinase, plus faiblement à celle du t-PA. Il est essentiellement produit par le monocyte mais aussi par le placenta au cours de la grossesse (10,26).

### 4.3.3 Inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI)

Le TAFI est une carboxypeptidase synthétisée par le foie et activée par la thrombine liée à la thrombomoduline ainsi que par la plasmine. Son mécanisme d'action principal consiste à éliminer les résidus lysine en position C terminale de la fibrine en cours de dégradation, ce qui empêche la liaison du plasminogène et du t-PA à la fibrine (26). Par conséquent, l'activation du plasminogène est diminuée et l'amplification du processus fibrinolytique est inhibée (24,27).



**Figure 04:** Activateurs et inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse (28).

## 4.4 Mécanisme de la fibrinolyse

Le caillot constitue un dispositif temporaire qui est dissout par le système fibrinolytique afin de restaurer l'état vasculaire initial (11). La réaction fibrinolytique physiologique est déclenchée par la formation de la fibrine conjointement avec la libération de t-PA par les cellules endothéliales activées (17).

L'enzyme centrale est la plasmine issue d'un précurseur plasmatique inactif, le plasminogène. Celui-ci possède une grande affinité pour la fibrine, et s'y fixe par un récepteur spécifique aux côtés de son activateur, permettant ainsi la génération locale de plasmine via le démasquage des sites protéolytiques. La plasmine produite localement est d'abord inhibée par une fraction de l' $\alpha_2$  antiplasmine liée au thrombus puis elle exerce son activité sur la fibrine et le fibrinogène entraînant leur protéolyse en divers fragments de tailles variables, identifiés comme les produits de dégradation de la fibrine, ou PDF, en particulier les D-dimères. Le taux de PDF plasmatiques est ainsi un reflet de l'activité de la plasmine et donc de l'activation de la coagulation. Les PDF

sont emportés dans le courant plasmatique et épurés au niveau du foie par le système macrophagique.

La fibrinolyse est contrôlée par deux systèmes d'activation et d'inhibition. Ce système très fin de régulation de l'activité de la plasmine et de sa restriction à la surface de la fibrine explique le fait que la fibrinolyse physiologique soit un processus qui reste localisé au niveau du thrombus. Son rôle réside en effet dans la lyse progressive du caillot après la cicatrisation de la brèche vasculaire, et dans la prévention de son extension évitant par-là l'occlusion de la lumière vasculaire (10).

#### **4.5 Produits de la fibrinolyse**

##### **4.5.1 Les produits de dégradation de fibrine (PDF)**

###### **4.5.1.1 Définition**

Les PDF sont des produits hétérogènes issus de la dégradation du fibrinogène et/ou de la fibrine par la plasmine (29). Les taux sériques sont inférieurs à 5 mg/l (30).

###### **4.5.1.2 Variations pathologiques**

Un taux élevé de PDF apparaît lorsque l'activité fibrinolytique est importante, comme dans un état de CIVD et peut se rencontrer dans l'éclampsie, la cirrhose alcoolique, les tumeurs malignes, les complications post-opératoires, les atteintes cardiaques, rénales, hépatiques, l'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses (31).

###### **4.5.1.3 Utilisation en clinique**

Les PDF sont utilisés en clinique pour le diagnostic et le suivi de la fibrinolyse, qu'elle soit primitive (situation pathologique rare), ou secondaire (32). La principale indication de leur recherche reste le diagnostic et le suivi biologique des coagulopathies de consommation (CIVD) et font partie du score de l'ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) (29,32).

##### **4.5.2 Les monomères de fibrine (MF)**

###### **4.5.2.1 Définition**

Le terme « monomère de fibrine » au sens strict se réfère à la molécule qui ne diffère du fibrinogène que par le clivage des fibrinopeptides A et B (32).

#### **4.5.2.2 Variations physiopathologiques**

Il a été montré que le taux de MF ne varie pas au cours de la grossesse normale, et n'augmente pas avec l'âge. Cependant, il augmente dans de nombreuses autres situations, tels que les cancers solides, la cirrhose, etc. (32).

#### **4.5.2.3 Utilisation en clinique**

Les monomères de fibrine sont le témoin précoce d'une activation de la coagulation (32). Leur dosage est récemment introduit dans le calcul du score proposé par l'ISTH pour le diagnostic de la CIVD (33).

### **4.5.3 Les D-Dimères (DD)**

#### **4.5.3.1 Définition**

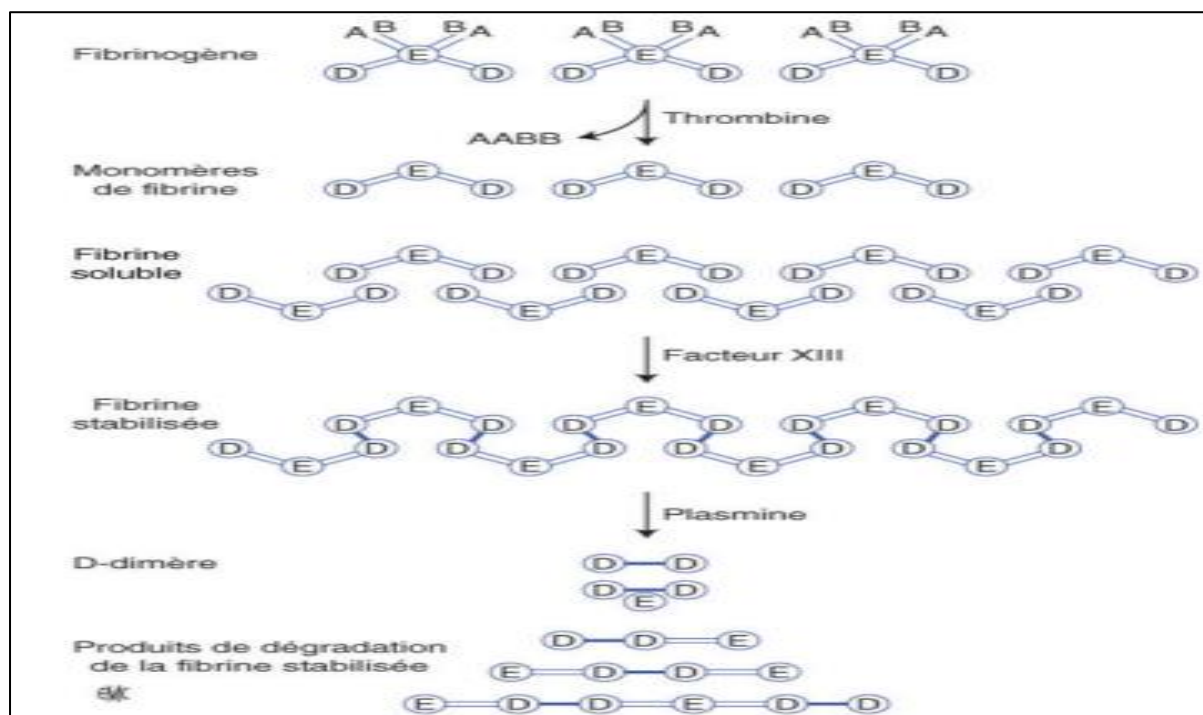
Les D-dimères représentent un groupe hétérogène de molécules résultant de la lyse de la fibrine par la plasmine. Le terme D-dimère fait référence à la présence dans ces molécules, du motif D-dimère, correspondant à 2 domaines D portés par deux monomères de fibrine adjacents, reliés entre eux par une liaison covalente due au facteur XIII (32).

#### **4.5.3.2 Génération des D-dimères**

La génération de D-dimères nécessite l'activité séquentielle de 3 enzymes : la thrombine, le facteur XIII activé (facteur XIIIa) et la plasmine. Le processus commence lorsque la thrombine clive deux sites de polymérisation cryptiques situés sur le domaine E du fibrinogène, conduisant ainsi à la génération de monomères de fibrine hautement auto-adhésifs qui se lient alors les uns aux autres formant un réseau soluble et de fibrinopeptides A et B (Figure 05) (34,35). La fibrine est ensuite renforcée par le facteur XIIIa, qui réticule les domaines D des monomères de fibrine adjacents, ainsi que les chaînes  $\alpha$  de monomères opposés pour former des D-dimères et des polymères, respectivement.

La plasmine liée à la fibrine dégrade le réseau de fibrine en fragments solubles, dont le bloc de construction est (DD)E: un complexe constitué de D-dimères liés de manière non covalente au fragment E. Une protéolyse supplémentaire médiée par la plasmine du fragment E le libère du complexe (DD)E, et le D-dimère circule ensuite dans le plasma (34).

Les D-dimères servent donc de marqueur global d'activation des systèmes de coagulation et fibrinolytique, et servent de marqueur indirect de l'activité thrombotique (34). Leur demi-vie est de six à huit heures et leur élimination se fait par le rein et le système réticuloendothélial (36).



**Figure 05:** formation des D-dimères (36).

#### 4.5.3.3 Variations physiologiques

Physiologiquement, il existe une conversion permanente, spontanée et discrète du fibrinogène en fibrine qui concerne seulement 2 à 3% du fibrinogène plasmatique. De ce fait, et bien que faible, une certaine concentration de D-dimères est toujours présente (37). Les concentrations physiologiques circulantes sont d'environ 150 ng.mL<sup>-1</sup> (38).

Le taux de D-dimères est élevé dans certains cas où on retrouve un état physiologique d'hypercoagulabilité, c'est le cas de la grossesse et du sujet âgé (Tableau 04) (38).

#### ❖ Age

L'élévation des D-dimères liée à l'âge (résultat faussement positif) peut être partiellement attribuée à la race et la fréquence des comorbidités, notamment le diabète et les maladies cardiovasculaires (39). Pour pallier à ces faux positifs, des études ont pu mettre en place des stratégies dans lesquelles la valeur seuil des D-dimères est ajustée en fonction de l'âge à partir de 50 ans (âge × 10 µg/L) (39). Cet ajustement a permis plusieurs apports comparé aux D-dimères conventionnels (500 µg/L) :

- Spécificité plus élevée.
- Faux positifs réduits.
- Eviction des tests d'imagerie de confirmation qui sont plus lourds et plus chers.

**Tableau 04:** Taux de D-dimères en fonction de l'âge, adapté de (38).

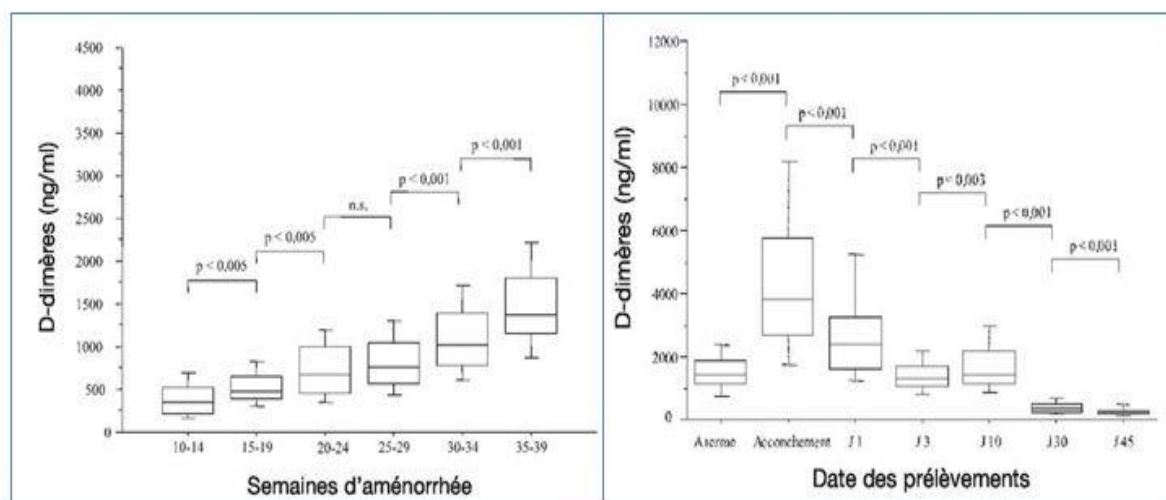
Valeurs des D-dimères en fonction de l'âge chez des volontaires sains				
Classe d'âge	11–30 ans	31–50 ans	57–70 ans	71–90 ans
Effectif	15	19	19	17
D-dimères (ng.mL <sup>-1</sup> ) (moyenne ± écart-type)	133 ± 89	193 ± 85	364 ± 247	528 ± 166

#### ❖ Grossesse

Chez la femme enceinte on retrouve une augmentation des facteurs de coagulation, une baisse de la protéine S et une inhibition de la fibrinolyse par le PAI-2 (40).

Une étude réalisée sur un effectif de 144 femmes enceintes montre que les D-dimères augmentent de façon progressive lors de la grossesse (Figure 06) (41).

D'après une autre étude effectuée sur 150 femmes en post-partum, les D-dimères restent très élevés à l'accouchement puis diminuent rapidement dans un premier temps et lentement ensuite, jusqu'à normalisation après 4 semaines de post-partum (Figure 06) (41).



**Figure 06 :** Evolution des D-dimères durant la grossesse, l'accouchement et le post-partum (41).

#### 4.5.3.4 Variations pathologiques

L'élévation des D-dimères est observée dans plusieurs circonstances pathologiques où l'activation de coagulation et de la fibrinolyse se produit (42).

- ✓ **CIVD:** Syndrome acquis caractérisé par une activation dispersée et incontrôlée de la coagulation sanguine conduisant à la formation de fibrine intravasculaire. Les mécanismes impliqués sont : la génération excessive de thrombine, l'activation plaquettaire, les voies

anticoagulantes naturelles défectueuses et une dégradation exagérée de la fibrine et du fibrinogène. Ceux-ci ont pour conséquence l'élévation du taux de D-dimère (43).

- ✓ **Thromboses:** Plusieurs anomalies hématologiques des facteurs de coagulation ou des anticoagulants naturels augmentent l'hypercoagulabilité sanguine et le risque thrombotique (44). Dans les manifestations thrombotiques, les taux de D-dimères s'élèvent au-dessus de la valeur seuil conventionnelle 500 ng/ml et jusqu'à huit fois cette valeur dans la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (38). Toutefois, les D-dimères possèdent uniquement une valeur prédictive négative permettant l'exclusion de la MTEV quand la probabilité clinique est faible ou modérée (36).
  - ✓ **Dissection aortique aiguë (DAA):** La physiopathologie de la DAA implique la formation d'un hématome intrapariétal en contact avec la circulation sanguine. Il est donc légitime de penser que les D-dimères vont s'élever dans le sérum (45). Une méta-analyse suggère qu'un résultat négatif aux D-dimères peut être utile pour aider à exclure une DAA chez les patients à faible risque (46).
  - ✓ **Infection:** Les infections systémiques ou locales peuvent entraîner l'augmentation des taux des D-dimères; la détermination de ceux-ci n'est pas concluante, car fréquemment ils peuvent être positifs en l'absence de thrombose surajoutée (47).
  - ✓ **Inflammation:** En présence d'une inflammation pulmonaire importante, des dépôts de fibrine peuvent se former dans les alvéoles. La lyse de cette fibrine pourrait contribuer à la majoration plasmatique des D-dimères. Ces derniers ne sont donc pas le reflet exclusif d'une activation intravasculaire de la coagulation (48).
  - ✓ **Cancer:** Au cours d'un cancer, les cellules tumorales ont une forte activité pro coagulante induisant une activation locale de la coagulation avec formation de fibrine jouant un rôle dans la formation du stroma tumoral et probablement dans leur dissémination hématogène. De plus, les D-Dimères ont une activité angiogénique favorisant le développement de la tumeur (49).
  - ✓ **Chirurgie:** Le taux de d-dimères élevé en post-chirurgie surtout en cas de chirurgie majeure est dû à l'activation du système fibrinolytique (50).
  - ✓ **Traumatisme:** Dans le cas de la coagulopathie traumatique aiguë, on observe au début un épuisement du fibrinogène provoqué entre autres par une hyperfibrinolyse qui survient suite à la libération accrue du t-PA et/ou la réduction du PAI-1. Ceci a donc pour conséquence une élévation des D-dimères (51).
  - ✓ **Brûlures:** L'élévation des D-dimères pourrait être liée à la présence de complications thromboemboliques chez les patients brûlés (52).
-

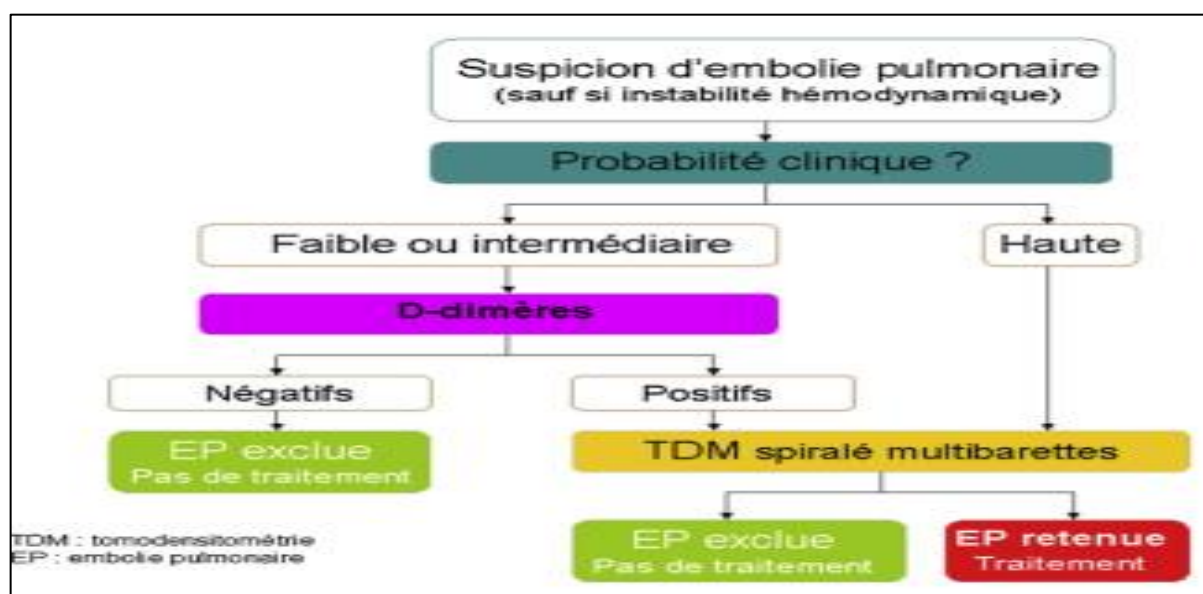
- ✓ **Insuffisance rénale:** L'insuffisance rénale chronique (IRC) se complique de troubles de l'hémostase qui font coexister une tendance hémorragique fréquente et rarement un état prothrombotique. Il semblerait que les manifestations thrombotiques soient dues à une activation de la coagulation, une diminution des taux d'inhibiteurs de la coagulation, des antiphospholipides ou une hyperagrégabilité plaquettaire. Ces événements ont été associés entre autres à l'augmentation du fibrinogène et au déficit en protéine C, ce qui serait à l'origine de l'augmentation des D-Dimères (53).

#### 4.5.3.5 Utilisation en clinique

##### 4.5.3.5.1 Diagnostic d'exclusion des maladies veineuses thromboemboliques

La MTEV comprend deux composantes cliniques : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Les D-dimères plasmatiques permettent d'exclure le diagnostic de la MTEV de probabilité clinique faible ou modérée du fait de son excellente valeur prédictive négative (VPN) (94 à 99 %). Par contre, si la probabilité clinique est élevée, la VPN est trop faible d'où l'inutilité du dosage des D-dimères.

En cas de probabilité clinique faible ou intermédiaire et de résultats de D-dimères < à 500 ng/mL, un événement thromboembolique récent peut être exclu (Figure 07). En revanche, en cas de résultats >à 500 ng.mL-1, le diagnostic de MTEV ne peut être affirmé en raison d'une valeur prédictive positive (VPP) faible (< 50 %) et d'une spécificité médiocre (38).



**Figure 07:** Stratégie diagnostique recommandée pour le diagnostic d'une EP (38).

#### 4.5.3.5.2 Diagnostic biologique de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Les D-dimères sont dans cette indication des marqueurs directs de la fibrinof formation et de la fibrinolyse qui conduisent à la formation de microthrombi fibrineux intravasculaires et viscéraux disséminés, provoquant la consommation des facteurs humoraux et cellulaires de l'hémostase, suivi d'une fibrinolyse secondaire d'intensité variable (38).

L'ITSH a établi un score permettant le diagnostic de la CIVD qui est relatif au résultat de 4 paramètres de coagulation dont les D-dimères (54) :

**Tableau 05:** Score de diagnostic de la CIVD.

Taux de prothrombine	< 3 sec : 0 point ; ≥ 3 sec : 1 point ; ≥ 6 sec : 2 points
Fibrinogène	> 1 g/L : 0 point ; ≤ 1 g/L : 1 point
Marqueurs de dégradation de la fibrine (DD, MF ou PDF)	Pas d'augmentation : 0 point Augmentation modérée : 2 points (≤ 10 fois la normale) Augmentation importante : 3 points (> 10 fois la normale)
Plaquettes	> 100 : 0 point ; ≤ 100 : 1 point ; ≤ 50 : 2 points
Total	CIVD si ≥ 5 points ; Pas de CIVD si < 5

#### 4.5.3.5.3 Évaluation du risque de récurrence de thrombose veineuse après arrêt du traitement anticoagulant

Des études suggèrent que les D-dimères ont une VPN élevée pour prédire et identifier les patients à risque de récurrence et orienter la décision quant à la durée du traitement anticoagulant (38).

*Chapitre II :*  
*La Covid-19*

## 1. Définition

Les coronavirus (CoV) appartiennent à la famille des *Coronaviridae*, ils sont appelés ainsi en raison de leur morphologie en forme de couronne observable au microscope électronique (55). Cette famille comprend un groupe de virus à ARN monocaténaire enveloppés qui hébergent le plus grand génome parmi les virus à ARN. En fonction des différences de séquences protéiques, les CoV sont classés en quatre genres ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) parmi lesquels les  $\beta$ -CoV contiennent la plupart des coronavirus humains (HCoV), et sont subdivisés en quatre lignées (A, B, C et D) (55).

## 2. Agent pathogène

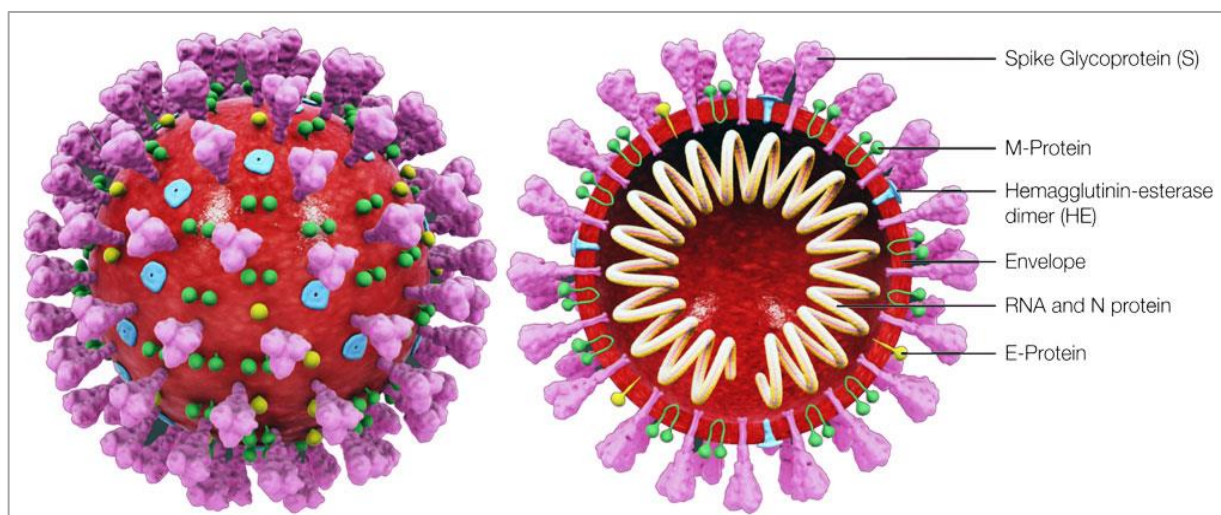
### 2.1 Origine du SARS-CoV-2

L'origine animale du virus paraît la plus plausible, même si les doutes sur l'échappement d'un virus des laboratoires chinois ont été l'objet de plusieurs controverses. Les nombreuses interactions humaines avec les chauves-souris, en particulier dans la région Indo-pacifique, renforcent bien l'idée qu'il s'agit d'une zoonose (55).

En rajoutant à cela que plusieurs patients parmi les premiers cas étaient en contact avec le marché de Wuhan qui propose des produits de la mer, d'animaux sauvages ou d'élevage (56). Il existe une homologie de 96.2% avec le Bat-CoV-RaTG13 isolé chez les chauves-souris *Rhinolophus affinis*, cette divergence de séquence pourrait évoquer la contribution d'hôte intermédiaire qui sont les animaux sauvages vendus au marché de Wuhan (57).

### 2.2 Taxonomie, classification et structure

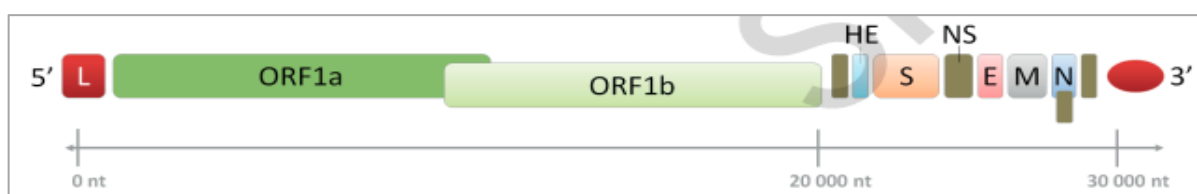
Le SARS-CoV-2 est classé dans le genre bêta-Cov (sous-genre Sarbecovirus) de la famille des *Coronaviridae*. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin, à sens positif, enveloppé avec un génome de 30 kb. Il possède un mécanisme de relecture de l'ARN polymérase qui maintient le taux de mutations relativement bas. Le génome code pour des protéines non structurales (certaines d'entre elles sont essentielles à la formation du complexe réplicase-transcriptase), quatre protéines de structure (protéine de surface (S), enveloppe (E), membrane (M) et nucléocapside (N)) et des protéines accessoires (Figure 08) (58).



**Figure 08** : Structure du Coronavirus (59).

### 2.3 Génome du SARS-CoV-2

Le génome est composé d'une séquence amont nommée ORF1ab qui représente plus des deux tiers du génome et code pour 16 protéines dont plusieurs sont des enzymes qui jouent un rôle essentiel dans la réplication et l'expression du génome. Les protéines structurales S, M, E et N associées à l'enveloppe du virion sont codées par des gènes situés vers l'extrémité 3', de même que des protéines accessoires (3, 6, 7a, 7b, 8, 9b) dont les rôles ne sont pas bien élucidés (Figure 09) (59).



**Figure 09**: Représentation schématique d'un génome de *Betacoronavirus* (60).

### 2.4 Cycle de réplication

- Les particules du virus se lient à des récepteurs cellulaires (tels que ACE2) ainsi qu'aux facteurs de l'hôte (tels que la sérine protéase de surface cellulaire TMPRSS2) favorisant la fusion virale au niveau de la membrane cellulaire (Figure 10).
- Après l'entrée, l'ARN est soumis à une traduction immédiate de deux grands cadres de lecture ouverts ORF1a et ORF1b, il en résulte des polyprotéines pp1a et pp1b qui sont transformées en plusieurs protéines non structurales qui forment le complexe de réplication et de transcription virale (55).

- La réplication du génome se fait par l'intermédiaire de la synthèse d'un brin d'ARN de polarité négative complémentaire du génome, les phases tardives de maturation se déroulent au niveau de l'appareil de golgi et du réticulum endoplasmique (58).
- Enfin les virions sont sécrétés par la cellule infectée suivant le mécanisme d'exocytose (60).

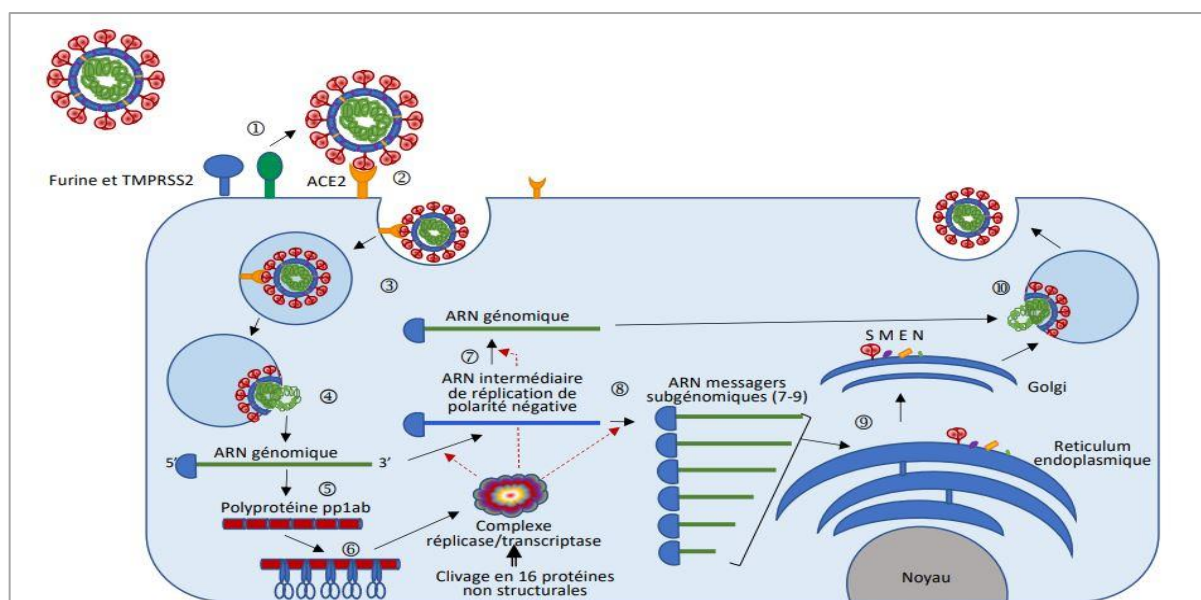


Figure 10 : Cycle de vie du Coronavirus (61).

## 2.5 Les principaux variants du SARS-CoV-2

Tableau 06: Les variant du SARS-COV2 (61).

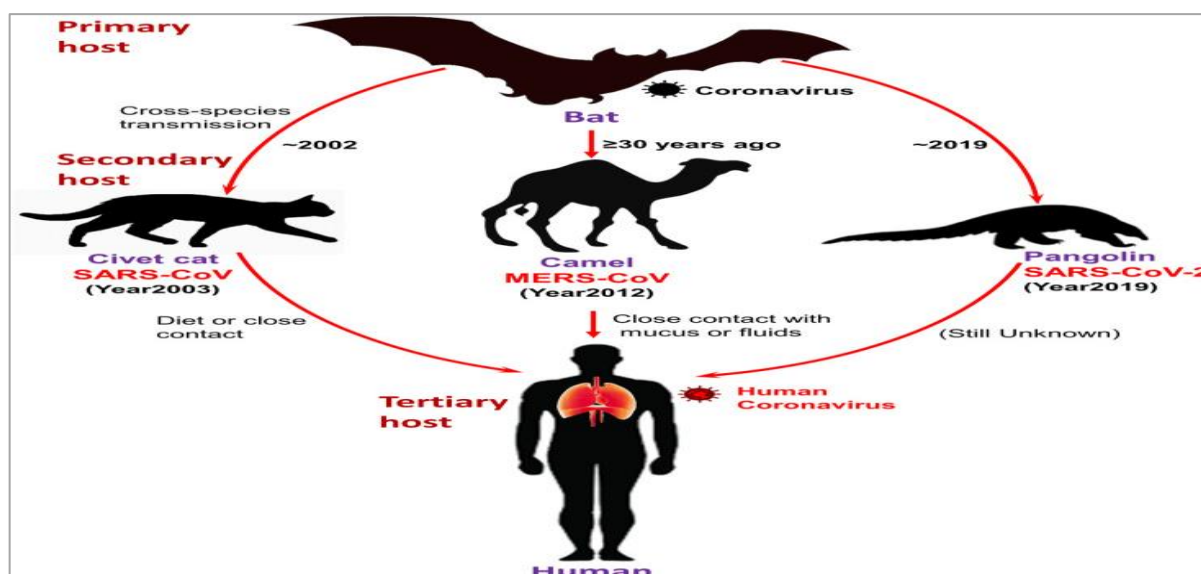
variant	Nom de la souche (lignée)	Lieu d'apparition	Date d'apparition
Alpha	D614G B.1.1.7 B.1.526	Allemagne Chine Angleterre	Janvier 2020 Décembre 2020
Beta	B.1.351 B.1.1.28.1	Afrique du sud Brésil	Fin 2020 Février 2020
Gamma	P1	Brésil Japon	Début 2021
Delta	B.1.617	Inde	Fin 2020
Mu	B.1.621	Colombie Etat unis	Mai 2021 (62)
Omicron	B.1.1.529	Afrique du sud	Novembre 2021 (63)
Lignées descendantes d'Omicron	BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 et BA.5		
Lignées recombinantes	XE c'est l'hybride de BA.1 et BA.2. XD, également appelé Deltacron (hybride de Delta et Omicron).		

### 3. Épidémiologie

#### 3.1 Réservoir et origine zoonotique

A l'instar de la civette palmiste de l'Himalaya et du dromadaire en tant qu'hôtes intermédiaires pour le SRAS-CoV et le MERS-CoV, respectivement, un hôte intermédiaire *prima facie* « inconnu » a été envisagé pour la propagation du SRAS-CoV-2 des chauves-souris à l'homme (Figure 11) (64).

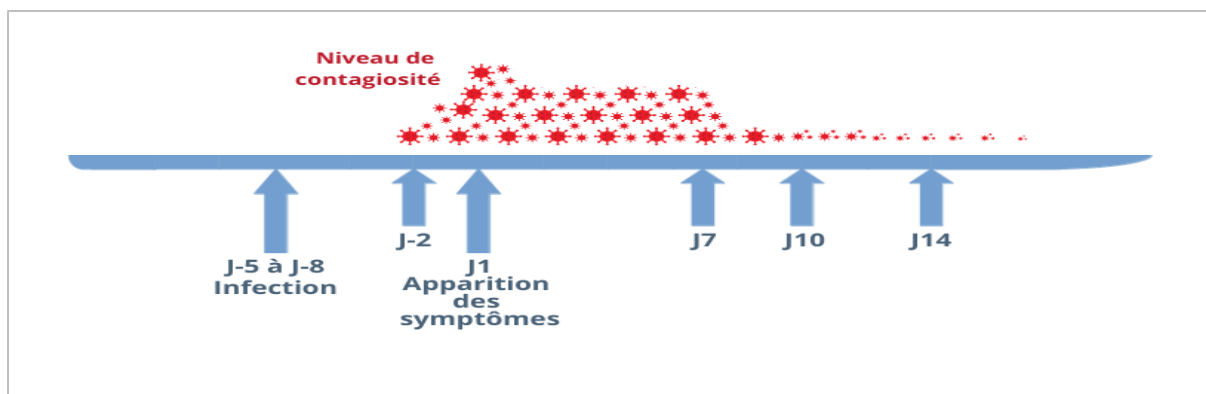
Selon l'approche de l'alignement des séquences protéiques et après analyse des interactions entre le récepteur de l'hôte (ACE2) et la protéine de pointe virale, on a pu identifier le pangolin, la tortue et les serpents comme étant des hôtes intermédiaires possibles pour le SRAS-CoV-2 (64).



**Figure 11:** Représentation schématique de trois HCoV, transmission à l'homme de la chauve-souris via des hôtes intermédiaires (65).

#### 3.2 Contagiosité

Le taux de reproduction ( $R_0$ ) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus (66). Il est estimé à [2.24 - 3.58], ce qui signifie qu'un sujet infecté contamine en moyenne deux à quatre autres personnes (67). Les patients infectés présenteraient une contagiosité maximale pendant les quatre premiers jours du début des symptômes (Figure 12). Cependant, la maladie est contagieuse même avant l'apparition des signes cliniques et des sujets strictement asymptomatiques peuvent être source de contagion (67).



**Figure 12:** Période de contagiosité (68).

### 3.3 Transmission

#### 3.3.1 Transmission respiratoire

En tant que maladie infectieuse respiratoire, le mode de transmission prépondérant impliquerait les gouttelettes respiratoires de taille importante ( $> 5 \mu\text{m}$ ) présentes dans les sécrétions nasales et orales et qui sont générées au cours de la parole, de la toux ou des éternuements, et ne se propageant pas à plus de deux mètres du sujet émetteur (67). Il est prouvé que le contact physique avec des sujets infectés peut transmettre ce virus (69).

#### 3.3.2 Transmission via les surfaces

Ce virus, ayant la capacité de se déposer sur de nombreuses surfaces, peut survivre pendant des jours dans des conditions favorables en fonction de la surface particulière, ainsi la transmission peut se faire par le biais de surfaces infectées (70).

#### 3.3.3 Transmission oculaire, sanguine et oro-fécale

Bien qu'il n'y ait aucun symptôme ophtalmologique connu, l'exposition des yeux peut constituer un moyen productif pour que le virus pénètre dans l'organisme (70).

Par ailleurs, l'isolement d'ARN viral dans le sang et les selles a évoqué la possibilité d'une contamination sanguine ou oro-fécale qui n'a toutefois pas été démontrée à ce jour (66).

#### 3.3.4 Transmission verticale

Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmissions postnatales ont été rapportés (66).

### 3.4 Période d'incubation

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des premiers signes cliniques. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). Or, l'étude de Guan et al.,

réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours (66).

### **3.5 Population atteinte**

Les données cliniques concernant la COVID-19 ne montrent aucune différence significative entre les sexes dans la sensibilité à l'infection par le SARS-CoV-2. En revanche, les patients de sexe masculin ont tendance à avoir à la fois des taux de gravité et de mortalité plus élevés. Ces disparités peuvent être dues à des niveaux plus élevés d'ACE2 et de TMPRSS2 chez les hommes, ainsi qu'à des influences hormonales sur la réponse immunitaire (71).

Toutes les tranches d'âge sont exposées au risque de contracter la COVID-19 mais 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 (72). La sensibilité des enfants et des adolescents à l'infection semble comparable à celle des adultes et présentent également le même potentiel de transmission que ces derniers (81). Une étude a montré que la moitié des enfants âgés de moins de cinq ans infectés étaient des nourrissons (74).

### **3.6 Taux de létalité**

Le taux de létalité représente le nombre de personnes qui, ayant contracté une maladie, meurent de cette maladie pour 1000 personnes, pour une année donnée. Ce taux mesure la virulence d'une maladie (75).

Les estimations du taux de létalité du COVID-19, selon les régions et le stade de l'épidémie, sont entre 0,4 % en Chine et 31,4 % dans le nord-ouest de l'Italie (76). Cependant plusieurs facteurs rendent les comparaisons des taux de létalité entre pays difficiles (77).

## **4. La COVID19**

### **4.1 Physiopathologie**

#### **4.1.1 Rôle de l'ACE 2 dans le développement de la maladie**

L'ACE2 est le principal récepteur du SARS-COV-2, exprimé par les cellules de divers organes incluant, entre autres, le cœur, les reins, les vaisseaux, le tractus digestif, la sphère ORL et les poumons ce qui explique la variabilité du tableau clinique.

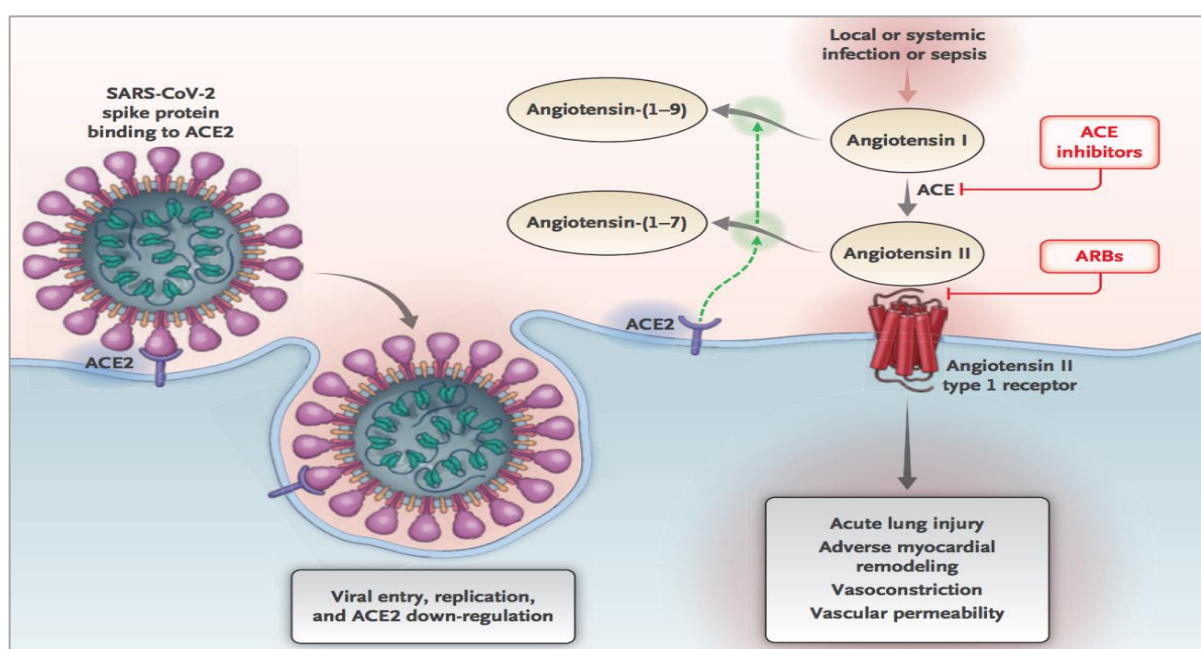
L'ACE2 régule négativement le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) et agit en transformant l'angiotensine II (AGII) en angiotensine-1-7 (AG-(1-7)) (Figure 13). L'AG II agit comme un puissant vasoconstricteur, profibrosant et proinflammatoire tandis que l'AG-(1-7) exerce des effets contraires aux précédents. Ainsi, la fixation du virus sur ACE2 entrainerait

---

une baisse d'activité de ce dernier aggravant les lésions inflammatoires d'organes induites par la COVID-19, en particulier pulmonaires (78).

L'expression tissulaire de l'ACE2 se fait sous 2 formes, une forme membranaire et une forme soluble issue du clivage de la forme membranaire. Cette forme soluble semble agir comme facteur protecteur dont l'expression moins abondante chez les personnes âgées expliquerait le risque de développer des formes graves chez cette catégorie de personne (79).

Il a été démontré également que les femmes sont mieux protégées que les hommes, cela peut être attribué à la protection par les œstrogènes qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire et une expression moins importante de l'ACE2 membranaire par rapport aux hommes (80).



**Figure 13:** Interaction entre le SARS-CoV-2 et le SRAA (81).

#### 4.1.2 Réponse immunitaire de l'organisme au cours de la COVID-19

La maladie liée à la COVID-19 conduit à une activation rapide des cellules immunitaires innées notamment chez les patients développant une maladie grave. Le virus est perçu par l'organisme comme un danger et déclenche ainsi plusieurs signaux via l'activation des PRR cellulaires (Pattern Recognition Receptor) (82).

La réponse immunitaire initialement innée, débute par l'induction des interférons (IFN) de type I et III, cela s'accompagne par la production de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement local de cellules inflammatoires et se traduisant par des cytokines pro-inflammatoires. Elle sera rapidement suivie d'une réponse adaptative qui se caractérise par une dysrégulation et une hyperréactivité des cellules immunitaires avec sollicitation des

lymphocytes T actifs dans la modulation de la réponse inflammatoire et particulièrement les cellules CD4+ et CD8+ agissant respectivement dans la destruction des cellules infectées et la production de cytokine.

L'orage cytokinique observé dans les formes graves de COVID-19 est une production excessive, inadaptée et autoentretenu de médiateurs pro inflammatoires (IL1, IL6, TNF, IFN...) par les lymphocytes, elle est accompagnée d'une diminution des LT auxiliaires, suppresseurs et régulateurs ce qui entretient les lésions observées au niveau pulmonaire, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la défaillance multiviscérale aboutissant au décès en l'absence de prise en charge adaptée (83).

## **4.2 Manifestations cliniques de la COVID-19**

### **4.2.1 Évolution de l'atteinte clinique**

L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases. Une phase d'incubation suivie d'une phase symptomatique puis d'une éventuelle phase d'aggravation des symptômes respiratoires avec développement d'un SDRA dans les 8 jours qui suivent les premiers symptômes (84).

### **4.2.2 Formes asymptomatiques**

Une personne infectée à la COVID-19 est considérée asymptomatique si elle ne présente aucun symptôme pour l'ensemble de la durée de l'épisode infectieux (85).

### **4.2.3 Formes symptomatiques**

La maladie COVID-19 est une maladie polymorphe qui se manifeste essentiellement par une atteinte respiratoire, mais une sémiologie plus riche peut être rapportée (86).

#### **4.2.3.1 Forme bénigne**

Dans la forme symptomatique légère, les patients présentent des symptômes d'une infection virale des voies aériennes supérieures. Les signes sont variés et la plupart des personnes présentent de la fièvre, toux, fatigue, anorexie, essoufflement et myalgies. D'autres symptômes non spécifiques, notamment un mal de gorge, congestion nasale, céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, ont également été signalés. Une perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie), qui précède l'apparition des symptômes respiratoires, a également été décrite (87).

#### **4.2.3.2 Forme modérée**

Dans les formes modérées de COVID-19, on notera la présence des symptômes cités précédemment avec une sensation d'un souffle court, une dyspnée sans signe de forme sévère de pneumonie (87).

#### **4.2.3.3 Forme sévère**

La forme la plus sévère de COVID-19 est une pneumonie se compliquant pour engendrer un SDRA qui est défini par (87) :

- Une insuffisance respiratoire aiguë apparue dans les 7 jours suivant l'agression initiale ;
- Des opacités pulmonaires bilatérales à l'imagerie et un œdème pulmonaire ;
- Une hypoxémie définie par un rapport  $P_{aO_2} / F_{iO_2} \leq 300$  chez un patient ventilé avec une pression expiratoire positive (PEP)  $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$  (88).

Les patients développent également une encéphalopathie, coagulopathie, une insuffisance cardiaque et des lésions rénales aiguës (89).

#### **✚ Le COVID long**

Au décours d'un épisode de COVID-19, les symptômes peuvent persister de 1 à 8 mois (90). On parle alors du COVID long appelé aussi "syndrome post-COVID" qui signifie la persistance des symptômes pendant plus de 12 semaines après l'infection initiale (91). Il est caractérisé le plus souvent par une fatigue extrême, anosmie et agueusie qui évoluent en général lentement vers la guérison (90). Il est présent aussi bien chez les jeunes que chez les personnes âgées ayant des comorbidités et il touche deux fois plus les femmes que les hommes (92).

Le mécanisme exact de ce syndrome reste mal connu, il a été suggéré qu'une faible réponse immunitaire ou encore une réponse inflammatoire prolongée pourraient être impliquées (93).

### **4.3 Manifestations paracliniques de la COVID-19**

Les principales manifestations sont résumées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 07:** Manifestations paracliniques dans la COVID-19, adapté de (84).

Manifestations biologiques.	Manifestations radiologiques.
<p>Une élévation des polynucléaires neutrophiles (PNN) et lymphopénie étendue aux lymphocytes CD4 et CD8.</p> <p>Une élévation de la CRP, jusqu'à 150 mg/L, de la troponine qui peut atteindre le stade d'une insuffisance cardiaque et une hypoalbuminémie.</p> <p>Augmentation de la ferritine.</p> <p>Une élévation des marqueurs hépatiques : ALAT/ASAT et bilirubine.</p> <p>Pour les marqueurs d'hémostase on observe une diminution du TP, une augmentation et des D-dimères, stigmata d'une coagulopathie associée aux formes graves et prédictives de la mortalité.</p> <p>Alcalose respiratoire, probablement secondaire à la polypnée.</p>	<p>Une pneumopathie bilatérale avec anomalies à distribution postérieure et sous-pleurale.</p> <p>La chronologie des signes radiologiques montre une prédominance d'images en verre dépoli au stade initial de l'infection évoluant vers une association de verre dépoli, d'opacités réticulaires et de foyers de condensations.</p> <p>Epaississement des parois bronchiques et plus rarement pleurésie et épanchement péricardique.</p>

#### 4.4 Facteurs de risque de maladie sévère

Le HCSP (*Haut Conseil de Santé Publique*) recommande de considérer comme à risque de forme grave de Covid-19 les situations suivantes (94) :

##### 4.4.1 Age $\geq$ 65ans

Les résultats des recherches menées en populations générales confirment une corrélation entre l'âge avancé d'une part et les formes graves et le taux de mortalité d'autre part. Un excès de risque apparaît dès l'âge de 50 ans et devient évident vers l'âge de 60 à 65 ans. Plusieurs mécanismes sont admis pour élucider cette corrélation dont l'affaiblissement du système immunitaire et la présence de comorbidité (95).

##### 4.4.2 Pathologies cardiovasculaires

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires sont plus susceptibles de développer des symptômes graves s'ils sont infectés par le SRAS-CoV-2 et représentent donc une grande proportion de décès. Il a été démontré qu'une MCV sous-jacente peut aggraver la pneumonie et augmenter la gravité des symptômes (96). Ceci peut être expliqué par l'implication de l'inflammation de la maladie cardiovasculaire (élévation de l'IL-6, CRP, hyperferritinémie et

leucocytose) due aux lésions cardiaques qui présente une corrélation importante avec l'hyperactivité inflammatoire provoquée par le SARS-CoV-2 (97).

#### **4.4.3 Diabète**

Les diabétiques infectés par le SARS-CoV-2 ont un taux plus élevé d'hospitalisation, de pneumonie grave et de mortalité que les sujets non diabétiques infectés. Une méta-analyse récente a montré que le diabète multiplie par 2 à 3 fois le risque de gravité et par 2 à 5 fois le risque de mortalité associé à la COVID-19, le diabète est donc un facteur de mauvais pronostic (98). Chez ces patients, on observe une glycation du fibrinogène provoquant un changement dans la structure des caillots sanguins les rendant résistants à la fibrinolyse (99).

#### **4.4.4 Obésité**

L'obésité ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) est un facteur de risque de gravité du COVID-19 car elle est liée à une réduction de la saturation en oxygène du sang par une ventilation compromise à la base des poumons ainsi qu'une réponse immunitaire atténuée (100).

#### **4.4.5 Pathologies respiratoires chroniques**

La broncho pneumopathie obstructive (BPCO), l'asthme sévère, la fibrose pulmonaire, le syndrome d'apnées du sommeil et la mucoviscidose sont des comorbidités objectivées comme étant associées à un risque de développer une forme grave ou de décéder de la COVID-19. Bien que l'asthme représente la prévalence la plus faible de toutes les comorbidités confondues (3% [2%-6%]) (101).

#### **4.4.6 Atteinte rénale**

Les patients atteints de maladies rénales sont plus susceptibles de souffrir d'une infection au COVID-19 en raison d'une augmentation de l'expression de l'ACE-2 (100).

#### **4.4.7 Atteinte hépatique**

Les patients atteints d'une maladie hépatique chronique, en particulier à un stade avancé ont un risque élevé de mortalité par COVID-19 (102).

L'implication hépatique dans le COVID-19 pourrait être liée à l'effet cytopathique direct du virus, à une réaction immunitaire incontrôlée, à une septicémie ou à une lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Compte tenu de l'expression plus élevée des récepteurs ACE2 dans les cholangiocytes, le foie est une cible potentielle du SARS-CoV-2 (103).

#### 4.4.8 Cancers

Les patients souffrant de toute tumeur maligne courent un risque plus élevé de développer une infection au COVID-19 en raison de la faible réponse immunitaire, celle-ci constituant un terrain favorable à la réplication du SARS-CoV-2 (100).

### 4.5 Diagnostic

#### 4.5.1 Définitions

**Tableau 08:** Définitions de cas de COVID-19 de l'OMS (104).

Terme	Définition
Cas suspect	A. Une personne présentant au moins 3 des symptômes suivants : fièvre, toux, faiblesse/fatigue générale, céphalée, myalgie, mal de gorge, coryza, dyspnée, anorexie/nausées/vomissements, diarrhée, altération de l'état mental. Ou, notion de séjour, voyage ou travail dans une zone à haut risque de transmission du virus à tout moment au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes. B. Un patient présentant une infection respiratoire aiguë sévère (IRAS) en présence d'antécédents de fièvre ou d'une fièvre mesurée à $\geq 38$ °C et de toux, apparue au cours des 10 derniers jours et nécessitant une hospitalisation.
Cas probable	A. Un patient qui remplit les critères cliniques précédents ayant été en contact avec un cas confirmé ou probable de COVID-19 ou qui est relié à un groupe de cas dans lequel il y a eu au moins un cas confirmé. B. Un cas suspect pour lequel une imagerie thoracique révèle des observations indicatrices de la COVID-19 C. Une personne atteinte d'anosmie ou d'agueusie en l'absence de toute autre cause identifiée. D. Un décès, sans autre explication, d'un adulte qui a présenté une détresse respiratoire avant le décès ayant été en contact avec un cas probable ou confirmé de COVID-19 ou qui est relié à un groupe de cas dans lequel il y a eu au moins un cas confirmé.
Cas confirmé	Il s'agit d'une personne présentant une infection par le virus de la COVID-19 confirmée en laboratoire, quels que soient les signes et symptômes cliniques.

#### 4.5.2 Diagnostic biologique

##### 4.5.2.1 Diagnostic direct

###### 4.5.2.1.1 Culture du virus SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est relativement facile à cultiver sur des lignées cellulaires. Parmi celles-ci, la lignée continue Véro E6, obtenue à partir de reins de singe vert, est particulièrement utilisée. Le SARS-CoV-2 est hautement pathogène, de ce fait il doit être cultivé dans des conditions de confinement L3. Même si elle est réalisée essentiellement à des fins de recherche dans des laboratoires spécialisés, la culture du virus est néanmoins intéressante pour isoler les nouveaux variants de SARS-CoV-2 (105).

#### **4.5.2.1.2 Reverse Transcriptase Polymérase Chain Reaction (RT-PCR)**

La RT-PCR est la technique de référence pour poser le diagnostic de l'infection au SARS-CoV-2 (66). Elle repose sur une recherche directe qualitative du génome viral. Elle est réalisée sur prélèvements nasopharyngés et prélèvements profonds (Liquide de lavage broncho-alvéolaire ou aspiration bronchique) (106).

La technique est essentiellement établie sur le principe de la RT-PCR en temps réel (105). Elle nécessite en premier une étape de transcription inverse de l'ARN en ADN ensuite une amplification de la séquence spécifique d'ADN complémentaire (107). Elle présente une très bonne sensibilité et une bonne spécificité (106).

La RT-PCR s'avère positive chez des individus symptomatiques ou asymptomatiques. Elle peut demeurer positive jusqu'à 2 à 3 semaines après le début des signes cliniques et encore plus en cas de forme grave. Néanmoins, un test positif ne préjuge pas de la contagiosité du sujet, mais seulement de la présence du génome du virus (106).

#### **4.5.2.1.3 Test antigénique**

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du SARS-CoV-2 par la technique d'immuno-chromatographie (66,105). Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés et des prélèvements des voies respiratoires basses (66). Le résultat est connu en 15 à 30 minutes. Ils peuvent être utilisés pour les personnes symptomatiques, dans les 4 premiers jours après l'apparition des symptômes et pour les personnes asymptomatiques dans le cadre des dépistages collectifs ciblés (108).

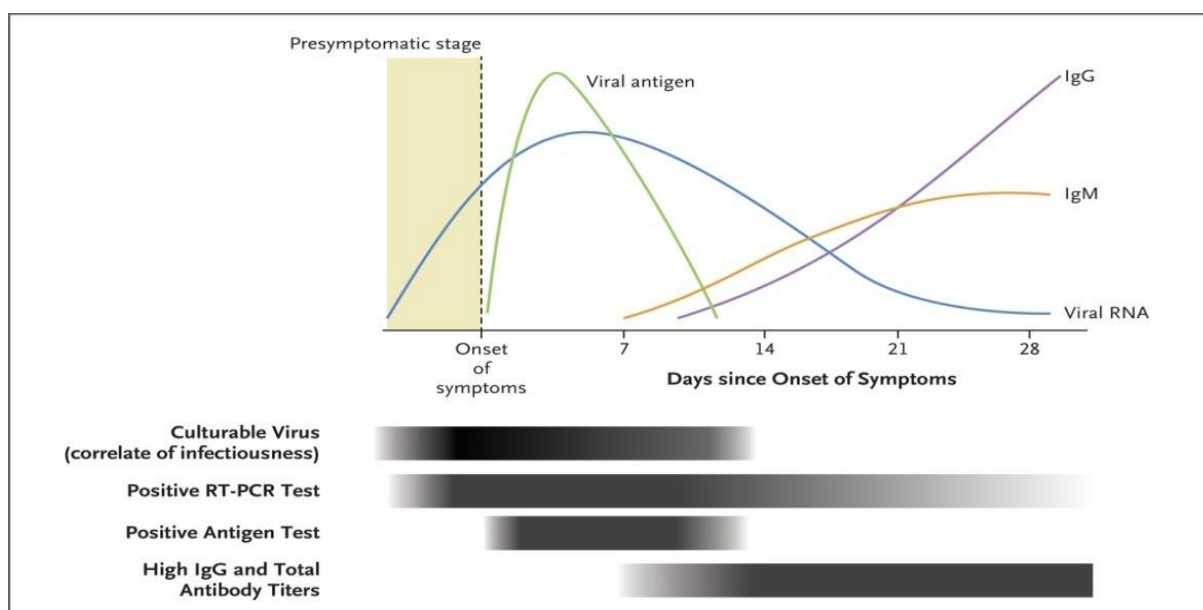
Les tests antigéniques sont plus simples et plus rapides que la RT-PCR. Cependant, ils sont moins sensibles et une confirmation du résultat par RT-PCR peut être nécessaire (68).

#### **4.5.2.2 Diagnostic indirect : Sérologie**

Le test sérologique permet la détection des anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV-2 (66). Plusieurs types de tests peuvent être utilisés pour sa réalisation (ELISA, chimiluminescence, immuno-chromatographie). La plupart ciblent la protéine de structure S ou la nucléoprotéine (107).

La production des IgM débute à partir du 5<sup>ème</sup> jour suivant l'apparition des symptômes et sont détectable au cours de la 2<sup>ème</sup> semaine, tandis que celle des IgG survient de façon un peu décalée par rapport à celle des IgM mais peut être aussi quasi concomitante (Figure 14) (109).

L'utilité des tests sérologiques consiste en l'identification dans certaines circonstances les patients étant ou ayant été infectés par le virus, connaître le statut sérologique de personnes exposées et enfin, le recueil des données épidémiologiques liées à la COVID-19 (66).



**Figure 14:** Physiopathologie et chronologie de la virémie, de l'antigénémie et de la réponse immunitaire lors d'une infection aiguë par le SARS-CoV-2 (110).

### 4.5.3 Diagnostic par imagerie médicale

Le scanner thoracique est l'examen diagnostique le plus sensible, de plus son association à la RT-PCR est actuellement la meilleure combinaison d'examens paracliniques à but diagnostique (108). L'extension lésionnelle en scanner est corrélée à la sévérité clinique de la maladie (111). La Société d'Imagerie Thoracique (SIT) a établi une graduation de l'atteinte parenchymateuse basée sur le pourcentage de poumon lésé : atteinte absente ou minime (< 10 %), modérée (10–25 %), étendue (25–50 %), sévère (50–75 %) ou critique (> 75 %) (111).

## 4.6 Traitement

### 4.6.1 L'Azithromycine

L'Azithromycine est un antibiotique qui appartient à la famille des macrolides connu pour ses effets immunomodulateurs, semblant être liés à l'induction d'IFN. Elle est parfois utilisée, pour ces propriétés, en traitement au long cours dans certaines affections respiratoires. Elle semble avoir des effets antiviraux in vitro, qui n'ont encore jamais été prouvés in vivo (112).

### 4.6.2 Les corticoïdes

Les corticoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existent quant à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs (112).

### **4.6.3 La chloroquine et l'hydroxychloroquine**

La chloroquine est un médicament à marge thérapeutique étroite utilisé dans le cadre des accès palustres. L'hydroxychloroquine est, quant à elle, indiquée dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde. Leurs mécanismes d'action seraient multiples, notamment une action antivirale, une modification de glycosylation des protéines (notamment de l'ACE2) et un effet immunomodulateur (112). L'OMS a déclaré que l'hydroxychloroquine était dépourvue d'efficacité dans le traitement de la COVID et a recommandé que les études en cours soient arrêtées (113).

### **4.6.4 Les antiviraux**

Ces médicaments visent à bloquer la multiplication de SARS-CoV-2 après contamination. Ils doivent donc être rapidement administrés, dès les premiers symptômes. On cite : L'association nirmatrelvir/ritonavir (PAXLOVID) qui a obtenu, le 21 janvier 2022, une autorisation d'accès précoce dans le traitement de la COVID-19. Il est indiqué chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave. Ce traitement doit être administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes (114).

### **4.6.5 Anticorps monoclonaux**

Ces anticorps, produits par biotechnologie, visent à bloquer l'action de SARS-CoV-2 sur les cellules cibles. Ils sont très sensibles aux mutations du virus et l'apparition d'Omicron en a rendu plusieurs inefficaces. Au 1er février 2022, 3 anticorps monoclonaux sont disponibles: RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab), XEVUDY (sotrovimab) (114).

## **4.7 Prévention**

### **4.7.1 Les gestes barrières**

Selon l'OMS l'application des moyens préventifs limite la propagation en prenant quelques précautions simples comme (115):

- Maintenir une distance physique d'au moins un mètre avec autrui ;
- Porter un masque, bien ventiler les pièces, éviter les rassemblements ;
- Se laver les mains régulièrement avec une solution hydro-alcoolique ou à l'eau ;
- Couvrir la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir en cas de toux ou d'éternuement ;
- Demander l'avis d'un médecin en cas d'apparition de symptômes (fièvre, toux et difficulté à respirer).

#### 4.7.2 Le développement de vaccins préventifs

Plusieurs vaccins ont été développés, testés et mis sur le marché en moins d'un an (Tableau 08) (68).

**Tableau 09:** Vaccins autorisés/approuvés dans au moins un pays (116).

Nom du vaccin	Type du vaccin	Développeur	Dose	Stockage	Efficacité
Moderna mRNA-1273 and mRNA-1273.351	Vaccin à base d'ARN	ModernaTX, Inc US	2 doses, à 4 semaines d'intervalle	-2°C	94.1%
Comirnaty™ (BNT162b2)	Vaccin à base d'ARN	Pfizer-BioNTech Germany-USA	2 doses, à 3 semaines d'intervalle	-7°C	95%
Ad26.COV2.S	Vecteur viral (non répliquatif)	Janssen (Johnson & Johnson) US	une seule dose	2 -8 °C	66.9%
AstraZeneca AZD1222	Vecteur viral (non répliquatif)	Université d'Oxford AstraZeneca UK	2 doses, entre 4 et 12 semaines d'intervalle	2-8 °C	76%
Sputnik V	Vecteur viral (non répliquatif)	Institut de recherche Gamaleya Russie	2 doses, à 3 semaines d'intervalle	-18 °C	91.6%
CoronaVac	Virus inactivé	Sinovac Chine	2 doses, 2 semaines d'intervalle	2-8 °C	51% en Brésil 84% en Turquie

*Chapitre III : Troubles  
de l'hémostase chez les  
patients atteints par la  
COVID- 19*

## 1. Introduction

La COVID-19 entraîne fréquemment un état d'hypercoagulabilité incluant en particulier une élévation marquée des niveaux de D-dimères, ce qui est fortement associé à la mortalité (117,118). En outre, les patients infectés, notamment ceux souffrants de forme sévère, développent des complications thromboemboliques veineuses, incidence d'autant plus élevée que les patients sont admis en unités de soins intensifs ou en réanimation. Une bonne compréhension de la physiopathologie de la COVID-19, en particulier des troubles de l'hémostase, permet d'adapter des stratégies thérapeutiques, notamment anti-thrombotiques (119).

## 2. Mécanismes de la coagulopathie dans la COVID19 : au carrefour de l'inflammation et de la coagulation

Comme d'autres infections virales, le sepsis secondaire à la COVID-19 est susceptible d'entraîner une libération soutenue de cytokines pro-inflammatoires sous forme de boucle de régulation positive menant à l'orage cytokinique (IL-1 $\beta$ , l'IL-6, TNF- $\alpha$ ). Ce phénomène inflammatoire aigu provoque un déséquilibre de la balance entre les facteurs pro coagulants et fibrinolytiques en faveur de la formation de thromboses (Figure 15) (120).

Il a été démontré que l'excès d'IL-6 peut induire l'expression du facteur tissulaire et initier l'activation de la coagulation et la génération de thrombine (119).

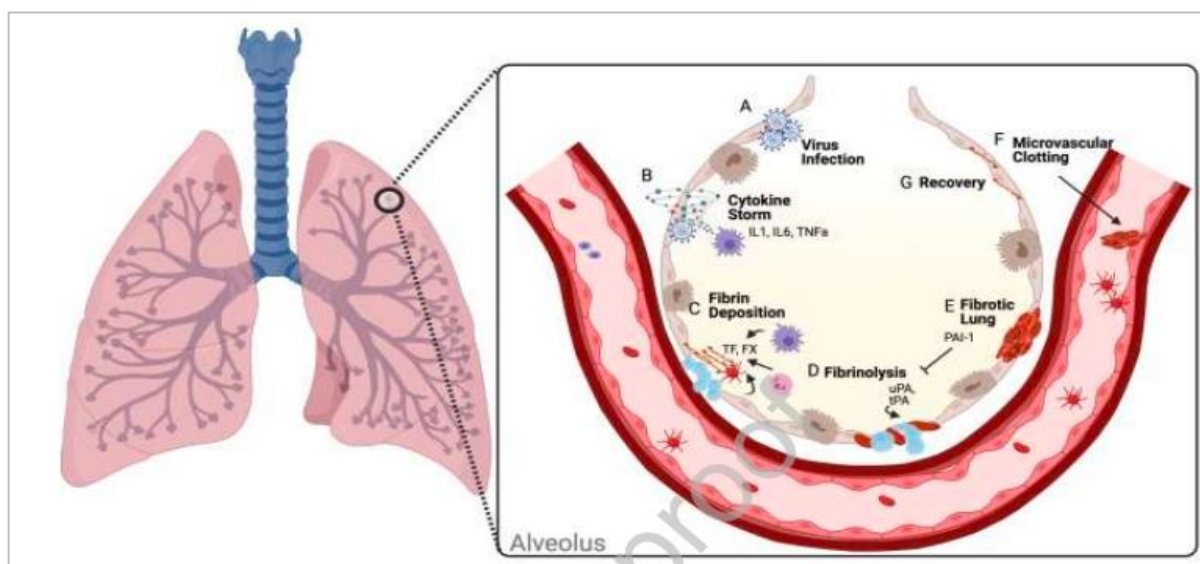
Lorsque le virus pénètre dans les cellules cibles de l'organisme, principalement dans l'endothélium vasculaire il induit une inflammation endothéliale dite "endothélite". Théoriquement, l'activation de ces cellules endothéliales peut avoir des conséquences sur la réponse immunitaire et sur la coagulation regroupées dans un terme « l'immuno-thrombose ». D'abord on a une réponse immunitaire innée par le biais du recrutement de cellules immunitaires, et de l'activation des PNN qui occupent une place importante dans la constitution du thrombus via le phénomène de NETose qui consiste en la libération de chromatine décondensée possédant un fort pouvoir antimicrobien mais aussi procoagulant.

Ensuite, l'activation leucocytaire induit l'expression du facteur tissulaire, et la libération de microparticules exprimant le FT à leurs surfaces.

Enfin, les plaquettes sont les médiateurs clé des relations entre inflammation et coagulation, elles ont la capacité de reconnaître des agents viraux par l'expression de récepteurs de l'immunité tels que les TLR ou les NOD-like receptors. Leur activation qui résulte de la mise en jeu de ces récepteurs mène à la fois à une réponse pro-inflammatoire et pro-thrombotique. Il

a été montré que le SARS-CoV-2 entraîne une modification de l'expression génique des plaquettes et des changements fonctionnels à leur niveau menant à une hyperréactivité plaquettaire prompt à augmenter les phénomènes thrombotiques.

Ces phénomènes ont pour but de contrôler l'infection et réparer les "dégâts" endothéliaux mais ils peuvent devenir particulièrement délétères s'ils sont excessifs et/ou non contrôlés par l'hôte (119,120).



**Figure 15:** Activation et modulation des voies de coagulation suite à une infection par le SRAS-CoV-2 (121).

### 3. Facteurs de risques thromboemboliques

La recherche de facteurs de risque thromboemboliques majeurs doit être effectuée pour tout patient COVID-19: cancer actif (avec traitement au cours des 6 mois), antécédent personnel d'évènement thromboembolique dans les 2 ans (facteurs mineurs : âge > 70 ans, alitement prolongé, post-partum) (122).

Le GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire) a classé le risque en 4 niveaux :

**Tableau 10:** Classification des risques thrombotiques selon le GIHP.

Risque faible	Patient non hospitalisé avec IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR surajouté.
Risque intermédiaire	IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD) ni de ventilation artificielle.
Risque élevé	- IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle ; - IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR surajouté ; - IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> avec FDR surajouté, sans nécessité d'ONHD ni de ventilation artificielle.

Risque très élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle ;</li> <li>- ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle) ;</li> <li>- Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles ;</li> <li>- Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale ;</li> <li>- Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (par ex : fibrinogène &gt; 8 g/L ou D-Dimères &gt; 3 µg/ml ou 3000 ng/ml).</li> </ul>
-------------------	---

#### 4. Perturbations biologiques secondaires à la coagulopathie dans la COVID-19

- ✓ **D-dimères:** Une augmentation des D-dimères associée à une évolution péjorative a été démontrée dans de nombreuses études dont celle de Vidali et al (123). Au Népal, une étude réalisée par Poudel et al, a démontré que des D-dimères > 1500 µg/L pourraient prédire une admission en soins intensifs et la mortalité des patients atteints (124). Les D-dimères semblent ainsi avoir une signification pronostique dans la COVID-19 (125).
- ✓ **Protéine C-réactive (CRP):** La CRP est une protéine plasmatique induite par divers médiateurs inflammatoires et produite par le foie. Des études ont montré que l'augmentation de la CRP est fortement associée à la gravité et à l'état critique du COVID-19, ce qui suggère que les niveaux de CRP sont de puissants biomarqueurs pour représenter la gravité et les complications de l'infection au COVID-19 (126).
- ✓ **Lymphocytes:** Selon l'étude de Nair et al, une lymphopénie à l'admission est associée à un besoin accru de ventilation et à la mortalité des patients hospitalisés (127).
- ✓ **Le Rapport Neutrophiles/Lymphocytes (RNL):** Il a été identifié comme un facteur de risque indépendant de maladie grave chez les patients infectés par la COVID-19. Selon l'étude de Liu et al, un RNL  $\geq 3,13$  associé à un âge avancé permet d'identifier les personnes susceptibles d'être transférées en USI (128).
- ✓ **Le Rapport Plaquettes/Lymphocytes (RPL):** Le RPL des patients signifie le degré de tempête de cytokines, ce qui pourrait constituer un nouvel indicateur dans le suivi des patients atteints de COVID-19. Ainsi, plus le RPL est grand, plus la tempête de cytokines est grave et plus le séjour à l'hôpital est long, plus le pronostic devient mauvais (129).
- ✓ **La numération plaquettaire:** Des études ont montré que chez les patients atteints de COVID-19 certains présentaient des thrombocytoses et d'autres des thrombocytopénies, ces dernières sont principalement retrouvés chez les patients sévères (126).
- ✓ **Temps de prothrombine (TP):** Une expression élevée de la prothrombine est associée à une augmentation de la thrombine plasmatique et conduit à l'activation de la coagulation et

à la thrombose. Il a été rapporté que l'hypercoagulation est probablement observée dans les premiers stades des patients COVID-19. Ainsi, ils présentent des TP diminués (126).

- ✓ **Fibrinogène:** Il a été identifié qu'au cours de la COVID-19 il y a une forte expression des gènes du facteur procoagulant du fibrinogène (FGB, FGG) dans les cellules nucléaires infectées par le virus. En outre, il a été démontré que chez les patients COVID-19 gravement malades les taux de fibrinogène sont extrêmement élevés (126). Cependant, une diminution soudaine à des concentrations inférieures à 1 g/L a été observée chez certains patients peu avant leur décès (130).
- ✓ **Interleukine 6 (IL-6):** Des études ont montré que la tempête de cytokines, dont l'IL-6 est la plus courante chez les patients COVID-19, est associée à la gravité de la maladie et à des complications telles que le SDRA (126).
- ✓ **Numération des globules blancs (WCC):** De nombreuses études ont retrouvé des hyperleucocytoses chez les patients atteints de COVID-19 notamment dans les cas graves, tandis que le taux des lymphocytes diminuait (126).

## 5. Prévention

Le risque thromboembolique des patients COVID-19 paraît élevé et peut persister jusqu'à 90 jours après l'hospitalisation chez les patients ayant nécessité une réanimation (131). L'ISTH suggère un monitoring de différents paramètres de la coagulation (TP, D-dimères, plaquettes et fibrinogène) et une anticoagulation préventive par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) chez tous les patients COVID-19 nécessitant une hospitalisation en l'absence de contre-indication (Tableau 09) (7). Les traitements anticoagulants oraux, AVK ou AOD sont remplacés par une héparinothérapie chez tous les patients hospitalisés à cause de leur instabilité et des interactions médicamenteuses (132).

**Tableau 11:** Anticoagulation prophylactique (dose, posologie) selon l'indice de masse corporelle et la clairance de la créatinine (133).

Clairance de la créatinine	IMC	Prophylaxie à dose standard	Prophylaxie à dose intermédiaire	Prophylaxie à dose thérapeutique
> 30 ml/min	< 30	HBPM par ex : Enoxaparine 4000 UI/24 h*	HBPM par ex : énoxaparine 4000 UI/12 h	HBPM par ex : Enoxaparine 100 UI/ kg/12 h, sans dépasser 10 000 UI/ 12 h
	> 30	HBPM par ex. Enoxaparine 4000 UI/12 h	HBPM par ex. Enoxaparine 6000 UI/12 h	

15–30 ml/min	< 30	HBPM par ex. Enoxaparine 2000 UI/24 h	HNF bolus puis 200 UI/ kg/24 h IVSE adapté à l'anti-Xa	HNF bolus puis 500 UI/kg/24 h IVSE adapté à l'anti-Xa
< 15 ml/min	< 30 > 30	HNF 5000 UI/12 h en sous-cutané ou IVSE HNF 5000 UI/8 h en souscutané ou IVSE		HNF bolus puis 500 UI/kg/24 h IVSE adapté à l'anti-Xa
Cible d'activité anti-Xa		Aucune	HBPM : éviter le surdosage (< 1,5 UI/ml pour l'énoxaparine et la tinzaparine) HNF : activité détectable et < 0,5 UI/ml	HBPM : éviter le surdosage (< 1,5 UI/ ml pour l'énoxaparine et la tinzaparine) HNF : 0,5–0,7 UI/ml

\*Utilisation possible de tinzaparine 3500UI/24h ; daltéparine 5000UI/24h ; fondaparinux 2.5mg/24h si clairance de la créatinine > 50 ml/min.

## 5.1 Mécanisme d'action des héparines

### ✚ Rappel sur la structure

**Héparine non fractionnée (HNF) ou héparine standard :** La chaîne polysaccharidique de l'héparine standard possède un motif pentasaccharidique spécifique distribué au hasard sur uniquement un tiers de la chaîne d'héparine et grâce auquel elle se lie à l'antithrombine exerçant un effet anticoagulant. Les deux tiers restants de la chaîne ne portant pas de séquence pentasaccharidique sont dépourvus d'activité anticoagulante mais participent néanmoins à la potentialisation de cet effet (134).

**Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :** Elles sont obtenues à partir de l'HNF grâce à divers procédés chimiques ou enzymatiques. Selon leurs PM, on retrouve les HBPM à  $PM \geq 5400$  Da qui agissent sur le facteur Xa et sur la thrombine et les HBPM à  $PM < 5400$  Da qui n'ont d'activité que sur le facteur Xa (134). Selon la proportion des chaînes à PM supérieur ou inférieur à 5400 Da, on définit un rapport anti-Xa/anti-IIa qui conditionne les activités anti Xa et anti IIa (134).

### ✚ Mécanisme d'action

La liaison du pentasaccharide à l'antithrombine, modifie la conformation de cette dernière et potentialise plusieurs centaines de fois son pouvoir inhibiteur vis-à-vis de facteurs activés de la coagulation, principalement la thrombine, d'où leur diminution in vivo (135).

Les héparines inhibent les premières traces de thrombine formée qui sont responsables de l'amplification de la cascade de la coagulation ce qui retarde considérablement, ou empêche toute génération ultérieure de thrombine (134,136). Elles mobilisent en parallèle le TFPI, ce qui contribue à l'effet anticoagulant, indépendamment de l'inhibition de la thrombine (134).

Elles pourraient également diminuer l'inflammation systémique par leurs liaisons et une possible inhibition de synthèse de certaines cytokines (137).

## 5.2 Durée de la thrombophylaxie

**Tableau 12:** Durée de l'anticoagulation prophylactique, adapté de (133).

Patients	La durée
Patients ambulatoires	Thromboprophylaxie à dose standard (HBPM ou fondaparinux) si les facteurs de risques sont présents, pendant 7 à 14 jours.
Patients sévères	La durée totale de l'anticoagulation à dose majorée (intermédiaire ou thérapeutique) de 7 à 10 jours.
Patients à très haut risque thrombotique	Sous anticoagulation prophylactique à dose thérapeutique : -Dépistage systématique de la thrombose avant la désescalade entre les 7 et 10 jours après l'administration. -Si absence d'une thrombose : une thromboprophylaxie à dose standard adaptée au poids jusqu'à la sortie de l'hôpital. -Si complication thrombotique est diagnostiquée : un traitement antithrombotique approprié est initié en fonction de la localisation de la thrombose et de sa gravité.
Tous les autres cas de patients hospitalisés	Une thromboprophylaxie standard est indiquée jusqu'à la sortie de l'hôpital.

## 5.3 Effets indésirables

### 5.3.1 Risque thrombotique et hémorragique

L'exposition à une anticoagulation à dose thérapeutique pourrait entraîner une augmentation du risque hémorragique. Il existe une relation temporelle entre la progression de la COVID-19 et les risques thrombotiques et hémorragiques associés. Le risque thrombotique semble prédominant dans les 7 à 10 jours suivant l'admission à l'hôpital, tandis que le risque hémorragique augmente après cette période (133).

### 5.3.2 Thrombopénies induites par l'héparine

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) survient typiquement 4-10 jours après l'exposition à l'héparine, davantage non fractionnée (HNF) que fractionnée (HBPM). Même si le taux des plaquettes est réduit, la TIH est associée à un état prothrombotique. Il s'agit d'une situation paradoxale puisque l'administration d'un agent anticoagulant, en l'occurrence l'héparine, peut être associée à la survenue de thromboses (138).

## 5.4 Surveillance des paramètres hémostatiques

**Tableau 13:** Surveillance biologique de l'hémostase chez les patients COVID-19 (133).

	Risque thrombotique	TIH, CIVD et risque hémorragique	Surveillance de l'héparinothérapie
	D-dimères	Numération plaquettaire, TP, Fibrinogène	Activité anti-Xa
<b>Oxygénothérapie ≤ 6 L/min</b>	À l'admission, et en cas de détérioration clinique	Numération plaquettaire une à deux fois par semaine si l'HNF est utilisé (risque de TIH)	HBPM Dose standard : aucune Dose intermédiaire ou thérapeutique : anti-Xa au pic (4 heures après ≥ 3 injections) pour éviter un surdosage. Le seuil est différent d'une molécule à l'autre, par ex. 1,5 UI/mL pour l'énoxaparine et la tinzaparine.
<b>Oxygénothérapie &gt; 6 L/min ou ventilation mécanique</b>	Toutes les 24-48 heures jusqu'à J7-J10	Toutes les 24-72 heures	HNF Dose standard : aucune Dose intermédiaire : mesure quotidienne, activité détectable et < 0,5 UI/mL Dose thérapeutique : mesure quotidienne, cible 0,5-0,7 UI/mL

## 5.5 Autres mesures préventives

Il existe d'autres mesures pour la prévention du risque thrombotique (132):

- Interrompre tout traitement hormonal ou apparenté comme la contraception oestroprogestative, le traitement hormonal substitutif et tamoxifène, chez les patientes avec COVID-19 nécessitant une thromboprophylaxie.
- Suspecter une embolie pulmonaire chez tout patient qui présente de façon brutale une aggravation respiratoire ou hémodynamique et en cas de dysfonction cardiaque droite.
- En cas de thrombose chez un patient jeune et sans facteur de risque surajouté, un bilan de thrombophilie constitutionnelle pourra être envisagé après guérison. Un syndrome des anticorps antiphospholipides pourra être recherché, plus tôt, en cas de forte suspicion (thromboses itératives, survenant sous héparinothérapie curative, ou allongement inexplicé du TCA).

*Partie Pratique*

*Chapitre I :*

*Matériels et*

*Méthodes*

## **Rappel des objectifs de notre étude**

### **Objectif primaire**

Déterminer la valeur pronostique des D-Dimères et définir un seuil optimal prédictif de la mortalité chez les patients atteints par la COVID-19 hospitalisés au service de pneumologie du CHU de Tizi-Ouzou entre Août 2020 et Décembre 2021.

### **Objectif secondaire**

- Déterminer d'éventuelles corrélations entre les valeurs des D-dimères et les différents paramètres tel que :
  - L'âge ;
  - Les comorbidités ;
  - La CRP ;
  - Le taux de lymphocytes ;
  - L'étendue des lésions pulmonaires ;
  - La SaO<sub>2</sub>.
- Déterminer d'éventuelles corrélations entre les différents paramètres et l'évolution.

## **1. Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective.

## **2. Période de l'étude**

L'étude s'est étalée sur une période de 17 mois allant d'août 2020 à décembre 2021.

## **3. Population étudiée**

L'étude s'est portée sur les patients atteints de COVID-19 hospitalisés au niveau du service pneumo-phtisiologie au sein de l'ex-sanatorium Belloua à Tizi-Ouzou. Sur les 485 dossiers traités, seulement 288 ont été retenus pour cette étude.

### **3.1 Critères d'inclusion**

- Patients qui ont présenté un scanner en faveur de COVID-19 ou une PCR + hospitalisés au service de pneumologie d'août 2020 à décembre 2021 ;
- Patients dont les D-dimères ont été dosés.

### **3.2 Critères de non inclusion**

- Patients dont les dossiers médicaux étaient incomplets.

#### **4. Lieux d'étude**

##### **Service pneumo-physiologie de l'unité Belloua – CHU de Tizi-Ouzou**

Etude des dossiers des malades COVID-19 hospitalisés et collecte des informations nécessaires à notre étude.

##### **Laboratoire d'urgence de l'unité Nedir Mohamed - CHU de Tizi-Ouzou**

- Réalisation du dosage des D-dimères ;
- Réalisation des bilans d'hémostase (TP, TCK, Fibrinogène) ;
- Réalisation des bilans hématologiques (FNS) ;
- Réalisation du bilan biochimique.

#### **5. Analyse statistique**

##### **5.1 Outils statistiques**

L'analyse statistique des résultats s'est faite avec l'aide d'un médecin épidémiologiste et en utilisant les logiciels suivants :

- **Le logiciel IBM SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences):**

Système complet d'analyse de données. SPSS Statistics peut utiliser les données de presque tout type de fichier pour générer des rapports mis en tableau, des diagrammes de distributions et de tendances, des statistiques descriptives et des analyses statistiques complexes. Nous l'avons utilisé pour la saisie des données et l'analyse des résultats.

- **Le logiciel Microsoft Excel 2013 :**

Logiciel tableur qu'on a utilisé pour l'insertion des graphes.

##### **5.2 Méthode statistique**

Les caractéristiques de la population et les résultats du bilan ont été collectés et analysés :

- Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage ;
- Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type ;
- Les résultats étaient exprimés en fonction du nombre de données renseignées ;
- Le test de Spearman a été utilisé pour la comparaison entre les variables quantitatives ;
- Le test de Khi-2 a été utilisé pour la comparaison entre les variables qualitatives ;
- Le test de comparaison des moyennes a été utilisé pour la comparaison entre les variables qualitatives et quantitatives ;
- La courbe ROC a été utilisé pour déterminer le seuil des D-dimères ;

- La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour développer une fonction de survie et le test de Log-Rank a été utilisé pour comparer les courbes ;
- Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et la signification statistique a été définie comme une valeur  $p < 0.05$ .

## 6. Matériels

### 6.1 Non consommables :

#### 6.1.1 Appareillage :

##### 6.1.1.1 Sysmex XT 1800i

L'appareil Sysmex XT 1800i est un analyseur automatique d'hématologie, capable d'analyser et de livrer les résultats de 21 paramètres d'un échantillon sanguin. Il réalise l'analyse du nombre total des leucocytes en utilisant un bloc détecteur photosensible dont le fonctionnement repose sur la méthode de cytométrie de flux et l'utilisation d'un laser semi-conducteur.

Les taux d'érythrocytes et de plaquettes sont analysés par la méthode de focalisation hydrodynamique et l'hémoglobine par la méthode spectrophotométrique.



**Figure 16:** Sysmex XT 1800i

### 6.1.1.2 STA Start ® 4

C'est un analyseur de coagulation semi-automatique, issu de la famille Start ® 4. Il est conçu avec 4 canaux de lecture permettant la réalisation de tous les tests chronométriques grâce à son système de détection viscosimétrique.



**Figure 17:** Semi automate STA Start ® 4

### 6.1.1.3 Mini VIDAS®

Mini VIDAS® est un système de dosage immunologique automatisé permettant la détermination immunoenzymatique des produits de dégradation de la fibrine dans un plasma humain (citrate de sodium) par la technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

Toutes les étapes de la réaction d'immuno-dosage enzymatique sont effectuées automatiquement dans un espace minimal: pipetage, incubation, lavage, lecture et les résultats sont envoyés immédiatement à l'imprimante intégrée.



**Figure 18:** Mini VIDAS®



**Tableau 14:** Caractéristiques techniques du MINI VIDAS® concernant les D-dimères.

Utilisation clinique validée	Associé à un test de probabilité clinique, il est indiqué pour exclure les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) chez les patients non hospitalisés suspectés de MTEV.
Performances cliniques	Sensibilité : 99 % (95.1-100) / VPN : 99 % (95.8-100)
Limite de détection	< 45ng/ml (FEU).
Linéarité	45 à 10000 ng/ml (FEU)
Temps de résultats	20 minutes
Interprétation	Test quantitatif / Seuil d'exclusion : inférieur à 500 ng/mL (FEU*)
Type	Plasma
Volume de l'échantillon	200 µl

\* FEU = Fibrinogen Equivalent Unit (500 ng FEU/mL = 250 ng D-dimer/mL)

#### 6.1.1.4 Autres automates utilisés pour le dosage des D-dimères

**Tableau 15:** Autres automates utilisés pour le dosage des D-dimères.

Automate	Figure
<p><b>COBAS INTEGRA® 400 plus Roche</b> Analyseur automatisé, fondé sur quatre systèmes de mesures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Photométrie;</li> <li>- Turbidimétrie ;</li> <li>- Polarisation de fluorescence ;</li> <li>- Potentiométrie sélective aux ions (ISE): Na+, K+, Cl-, Li+...</li> </ul> <p>Le principe de dosage des D-dimères sur COBAS INTEGRA repose sur l'immuno-turbidimétrie.</p>	 <p><b>Figure 19:</b> COBAS INTEGRA® 400 plus Roche</p>
<p><b>ichroma™ II</b></p> <p>C'est un immuno-analyseur, il permet le dosage des D-dimères grâce au principe de l'immunoassay à flux latéral basé sur la fluorescence.</p>	 <p><b>Figure 20:</b> ichroma™ II</p>

**Architect Plus Ci 4100**

Il présente deux modules :

-Module de biochimie (ci4100) : colorimétrie, turbidimétrie, technologie ICT pour doser les électrolytes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) et EMIT-like.

-Module d'immuno-analyse (i1000) : chimiluminescence directe CMIA

Le dosage des DD sur Architect Plus Ci 4100 se fait par principe de chimiluminescence.



**Figure 21:** Architect Plus Ci 4100

**Snibe MAGLUMI™ 800**

Il s'agit d'un système d'immuno-analyse par chimiluminescence (CLIA), c'est sur ce principe que repose le dosage des D-dimères. Ils sont déterminés à l'aide d'antigènes artificiels.



**Figure 22:** MAGLUMI™ 800.

**6.1.2 Autres matériels non consommables :**

- Centrifugeuse ;
- Réfrigérateur ;
- Micropipettes ;
- Portoirs ;
- Conteneur à déchets.

**6.2 Consommables :**

- Tubes citrate et EDTA ;
- Embouts jaunes ;
- Compresse.

### 6.3 Réactifs

#### 6.3.1 Bilan standard de la coagulation

✓ **TP**

- Néoplastine® CI PLUS: Thromboplastine lyophilisée préparée à partir du tissu cérébral de lapin + un inhibiteur de l'héparine.
- Thromborel S: Thromboplastine lyophilisée obtenue à partir de placenta humain.

✓ **TCA**

- ACTINE FS: Céphaline extraite de la cervelle de lapin et l'acide éllagique comme activateur.
- PTT-A: Céphaline extraite de la cervelle de lapin et la silice comme activateur.
- CaCl<sub>2</sub> 0.025M.

✓ **Fibrinogène**

- Owren Koller Buffer.
- Thrombine reagent: Thrombine bovine lyophilisée.

#### 6.3.2 D-dimères

- 60 cartouches DEX2.
- 60 cônes DEX2 (sensibilisés par des immunoglobulines monoclonales de souris anti-PDF).
- Contrôles C1 et C2 (2 x 2 mL lyophilisé).
- Calibrateur DEX2 ou S1 (2 x 2 ml lyophilisé) : PDF obtenus à partir de plasmas humains dilués en tampon glycine albumine bovine + conservateurs.
- Diluant DEX2 (1 x 5ml): Tampon TRIS (0,05 mol/L pH 7.4) + sérum de veau + conservateurs.
- Carte MLE (Master Lot Entry).

## 7. Méthodes

### 7.1 Déroulement de l'enquête

Après avoir eu l'accord du chef de service de pneumo-phtisiologie, nous avons eu accès aux dossiers des malades au niveau des archives; la collecte des données s'est déroulée au rythme de 2 à 4 fois par semaine pendant plus de 2 mois.

Les informations manquantes concernant les résultats des PCR des patients ont été complétées à partir des registres des PCR au niveau du service d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou.

## 7.2 Etape pré analytique

### 7.2.1 Prélèvement

Le prélèvement se fait de préférence le matin chez un patient en position assise et au repos depuis plus de 5 minutes, à jeun ou ayant pris un repas léger sans matières grasses. Le tabac et la caféine sont à éviter avant le prélèvement.

On prélève par ponction veineuse franche préférentiellement sans garrot ou avec un garrot peu serré, laissé au maximum une minute, avec une aiguille d'un diamètre compris entre 19G et 22G. Le site de ponction se situe au niveau du réseau veineux superficiel de l'avant-bras, il doit être désinfecté et éloigné de toute perfusion et de toute plaie (139).

Les tubes utilisés sont de deux types :

- Un tube comportant un anticoagulant citraté à 0.109 M (3,2%) remplis à plus de 90%, la limite inférieure seuil étant de 80% (pour la réalisation du TP/TCK, fibrinogène et D-dimères). Ce tube est le premier qui doit être rempli.
- Un tube EDTA pour la réalisation de la formule sanguine. Il est rempli en dernier.

Tout échantillon non conforme est rejeté (coagulé, hémolysé, quantité insuffisante, volume sang/anticoagulant non respecté).



Figure 23: Tube EDTA.



Figure 24: Tube citraté.

### 7.2.2 Transport et conservation

Le transport des échantillons doit être en position verticale afin d'éviter au maximum le contact du sang avec le bouchon, à température ambiante maîtrisée (entre +15°C et +25°C, selon la définition de la Pharmacopée Européenne). Une température de + 2 à + 4 °C est à proscrire (risque d'activation de certains facteurs de coagulation).

Le délai maximal recommandé entre le prélèvement et l'analyse est de 4h pour la majorité des paramètres, sauf pour le TP et la surveillance des traitements par héparine non fractionnée par

la mesure du TCA et/ou l'activité anti Xa. Au-delà, les tubes doivent être centrifugés, les plasmas décantés et congelés, sinon les analyses peuvent donner des résultats d'interprétation difficile.

Toute congélation est faite sous faible volume (500 à 1200 µL) dans des tubes en matériau non mouillable et à bouchons à vis. Un stockage pour une durée inférieure à deux semaines peut se réaliser à -20°C, un stockage pour des durées supérieures (jusqu'à 6 mois) à -70 °C ou moins. La décongélation doit également être rapide au bain-marie à 37 °C.

### **7.2.3 Traitement de l'échantillon**

Une seule centrifugation à 4000trs/mn pendant 10 min est suffisante pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes sur lequel réaliser les tests de pratique courante.

## **7.3 Etape analytique**

### **7.3.1 Fiche d'enquête**

Notre fiche d'enquête est constituée de 6 rubriques (ANNEXE N°1) :

- **Informations personnelles**

- Identité et âge des patients ;
- Date d'hospitalisation et date de sortie.

- **Données cliniques et radiologiques**

- Antécédents médicaux (Maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires ou pulmonaires, ATCD d'évènements thromboemboliques, diabète, insuffisance rénale, obésité, autres antécédents) ;
- SaO<sub>2</sub> ;
- Scanner (Pourcentage d'atteinte pulmonaire).

- **Données biologiques**

- RT-PCR ;
- Test antigénique ;
- Bilan d'hémostase (TP, TCK, fibrinogène, D-dimères) ;
- Hémogramme ;
- CRP.

- **Données thérapeutiques**

- Anticoagulation (préventive/curative).

- **Evolution** (Favorable ou décès).

## 7.3.2 Les examens biologiques

### 7.3.2.1 Numération formule sanguine (NFS)

L'Hémogramme (NFS) consiste en l'étude qualitative et quantitative des éléments figurés du sang.

On associe le frottis sanguin à la NFS dans certains cas (notamment pour confirmer certaines anomalies de la NFS : thrombopénies...).

Le prélèvement pour NFS se fait sur tube EDTA, l'analyse est réalisée sur Sysmex XT 1800i.

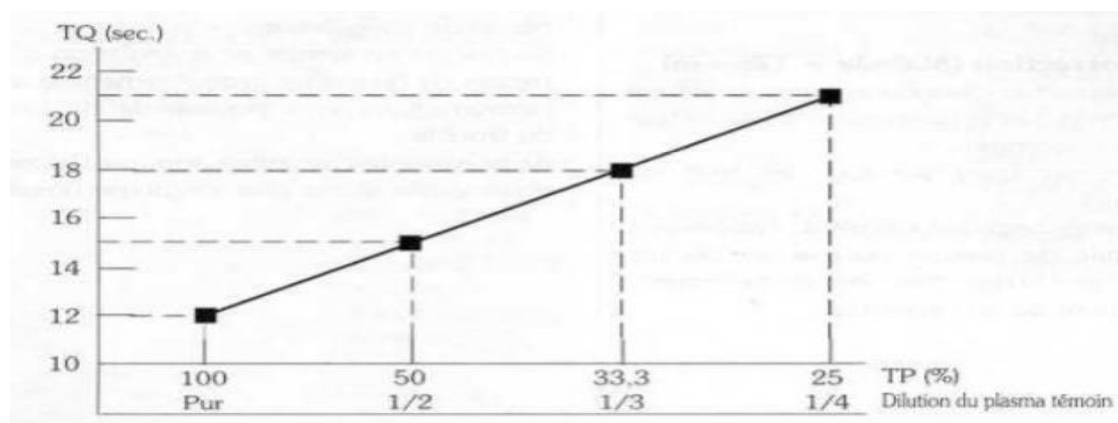
**Tableau 16:** Numération globulaire normale en fonction de l'âge et du sexe.

	Homme	Femme
GR( $10^{12}/L$ )	4,5-5,8	4-5,4
Hb (g/dl)	13-18	12-16
VGM (fl)	83-98	83-98
TGMH (pg)	27-32	27-32
Hte (l/l)	40-54	35-47
CCMH (g/dl)	32-36	32-36
GB ( $10^9/L$ )	4-10	4-10
PNN	1,8-7	1,8-7
PNE	0,05-0,5	0,05-0,5
PNB	0-0,05	0-0,05
Lyc	1,5-4	1,5-4
Monocytes	0,1-0,9	0,1-0,9
Plq ( $10^9/l$ )	150-500	150-500

### 7.3.2.2 Bilan d'hémostase de routine

#### 7.3.2.2.1 Taux de prothrombine (TP)

Le TP est un examen de biologie utilisé pour évaluer la coagulation. Il en explore la voie exogène impliquant les facteurs suivants : facteurs I, II, V, VII et X. Il s'agit d'une expression en % du temps de quick (TQ), qui est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma en présence de thromboplastine (mélange de FT et de phospholipides) et de calcium. Ce temps est obtenu par conversion en TP après l'établissement de la courbe de Thivolle.



**Figure 25:** courbe de Thivolle.

### Réalisation du test

Dans des cupules de coagulomètre :

- Introduire 50µl de plasma à tester, incubé pendant 2 min ;
- Ajouter une bille magnétique pour l'agitation du réactif et du plasma ;
- Ajouter 100µl de thromboplastine pré-incubée 15min à 37°C ;
- Lorsque le signal sonore retentit, transférer la barrette en position de mesure puis distribuer 100µl de la Néoplastine pré-incubée à 37°C ;
- Affichage des résultats en temps de Quick.

### Résultats

Les résultats peuvent être donnés en :

- Temps de Quick, dans ce cas les valeurs normales sont comprises entre 12 et 14 secondes, le TQ du malade est considéré pathologique s'il est supérieur à 2 sec par rapport au témoin ;
- Taux de prothrombine en pourcentage, les valeurs de référence sont comprises entre 70 et 100 % et des valeurs inférieures à 70 % sont considérées comme pathologiques ;
- INR (*International Normalized Ratio*), dérivé du TP, doit être utilisé, en particulier pour la surveillance du traitement AVK chez les patients.

✓ Le dosage est réalisé sur STA Start ® 4.

#### 7.3.2.2.2 Temps de Céphaline + Activateur (TCA)

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37°C d'un plasma sanguin recalcifié en présence de céphaline (substitut plaquettaire), d'un activateur particulier (silice, kaolin, acide ellagique...) et de calcium.

Il explore la voie de la coagulation déclenchée par le contact « voie endogène », il est donc fonction de la concentration plasmatique de chacun des facteurs impliqués : facteurs de la phase

contact (facteurs XII, kininogène de haut poids moléculaire, prékallikréine), les facteurs XI, IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène.

#### **Réalisation du test :**

Dans des cupules de coagulomètre:

- Introduire 50µl de plasma + 50µl de réactif incubé 3 min ;
- Ajouter la bille qui joue le rôle d'agitateur ;
- Lorsque le signal sonore retentit, transférer la barrette en position de mesure ;
- Ajouter 50µl de CaCl<sub>2</sub> pré-incubé 15 min à 37°C ;
- Affichage des résultats en TCA.

Le rapport TCA du malade/TCA du témoin doit être inférieur ou égal à 1,2 et il est considéré comme étant allongé s'il est supérieur à 1,2.

- ✓ Le dosage est réalisé sur STA Start ® 4.

#### **7.3.2.2.3 Le fibrinogène fonctionnel**

Mesure d'un temps de thrombine, dans des conditions particulières de dilution du plasma, par la technique chronométrique de Von Clauss : en présence d'un excès de thrombine et de concentrations faibles de fibrinogène, le temps de coagulation est proportionnel au fibrinogène « fonctionnel ». Le temps mesuré est transformé en g/L grâce à une droite d'étalonnage effectuée avec un plasma témoin dont la concentration en fibrinogène est connue.

#### **Réalisation du test**

- Préparer une dilution du plasma à tester au 1/10ème avec de l'Owren Koller Buffer (450µl de buffer + 50µl de plasma) ;
  - Prendre 100µl du plasma dilué ;
  - Incuber à 37°C pendant 02 minutes ;
  - Déclencher la réaction avec 50µl de Thrombine (température ambiante) ;
  - Reproduire les mêmes étapes pour les contrôles Normal et Pathologique ;
  - En cas de forte diminution ou augmentation du fibrinogène, il convient de modifier la dilution du plasma afin de rester dans la zone de linéarité du dosage ;
  - Déduire la concentration du fibrinogène à partir de la courbe d'étalonnage.
- ✓ Les valeurs normales du fibrinogène dans le sang sont comprises entre **2 et 4 g/L** chez l'adulte et l'enfant.
  - ✓ Le dosage est réalisé sur STA Start ® 4.

#### 7.3.2.2.4 D-Dimères

Le dosage des D-dimères repose sur des méthodes immunologiques qui consistent en l'usage d'anticorps monoclonaux dirigés contre le motif D-D qui lie deux molécules de fibrine. Ces antigènes sont propres aux D-dimères, c'est-à-dire qu'on ne les retrouve pas dans la molécule de fibrinogène, de PDF ou de monomères de fibrine. Ils présentent donc une bonne spécificité analytique (absence de réaction croisée) mais leur spécificité diagnostique est médiocre à cause des variations physiopathologiques.

Différentes techniques sont actuellement commercialisées pour la détection et/ou la quantification des D-dimères, nous allons détailler la technique utilisée au laboratoire d'urgence sur le Mini Vidas.

➤ **La technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) :**

Le principe de dosage associe la méthode immunoenzymatique de type sandwich en deux étapes à une détection finale en fluorescence ELFA. Dans un premier temps, l'échantillon est prélevé par un cône, dilué puis aspiré et refoulé plusieurs fois afin de permettre à l'Ag présent dans l'échantillon de se lier aux immunoglobulines anti-PDF fixés sur le cône. Par la suite, un Ac anti-PDF marqué à la phosphatase alcaline (conjugué) se lie à l'antigène déjà fixé sur le cône formant ainsi un sandwich.

Enfin, le substrat « 4-méthyl-ombelliferyl phosphate » subit une hydrolyse grâce à l'enzyme du conjugué en « 4-Méthyl-ombelliférol » dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal fluorescent est proportionnelle à la concentration de l'Ag présent dans l'échantillon.

#### Mode opératoire

- Allumer l'appareil et attendre 15 à 20 mn, aller à « écran de veille » pour vérifier que l'appareil est prêt puis, placer les embouts et barrettes dans leur emplacement A/B ;
- Choisir le compartiment qui renferme les embouts et les barrettes en appuyant sur le bouton correspondant ;
- Aller à : choix du test, Choisir DEX2 puis aller à ID échantillon (identifier l'échantillon), cliquer sur la touche « retour » ;
- Mettre 200µl du plasma du malade, démarrer puis attendre 35mn ;
- Imprimer les résultats.

**Calibration**

La calibration doit être effectuée à l'ouverture de chaque nouveau lot après entrée des spécifications du lot puis tous les 28 jours. Le calibrateur, identifié S1 est analysé en double et sa valeur doit être comprise dans les limites de RFV « Relative Fluorescence Value » fixées. Si ce n'est pas le cas, refaire la calibration.

**Contrôle de qualité**

Deux contrôles sont inclus dans chaque coffret, ils doivent être utilisés à l'ouverture de chaque nouveau coffret afin de vérifier l'absence d'altération des réactifs. Chaque calibration doit être également vérifiée à l'aide de ces contrôles. Si les valeurs des contrôles s'écartent des valeurs attendues, les résultats ne peuvent être validés.

**Résultats et interprétation**

A la fin de l'analyse, les résultats sont calculés par rapport à la courbe de calibration mémorisée puis imprimés. Les concentrations en D-dimères sont exprimées en ng/ml d'équivalent fibrinogène (FEU). Les échantillons dont le seuil des D-dimères est supérieur à 10 000 ng/ml doivent être redosés après dilution au 1/5 dans le diluant du coffret.

**Interférences**

Les interférences ont été étudiées selon les recommandations du CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*);

Il n'a pas été observé pour ce dosage d'influence significative de l'hémolyse, de la lipémie, de la bilirubinémie, ou encore de l'albumine.

Possibilité de présence d'interférences dans certains plasmas contenant des Ac dirigés contre des composants du réactif, c'est pourquoi les résultats doivent être interprétés en tenant compte du contexte clinique (test de probabilité clinique).

**Limites du test**

Les performances cliniques ont été déterminées sur une population de patients non hospitalisés. Chez les patients hospitalisés, les résultats de D-dimères sont susceptibles d'être élevés lors d'immobilisation, de maladies chroniques, en post opératoire....

L'utilité clinique d'un résultat négatif est donc limitée pour une population de patients hospitalisés. En conséquence, les performances cliniques ne peuvent pas être extrapolées à cette population.

Tout résultat inférieur à la limite de détection de 45ng/ml est généralement lié à de mauvaises conditions pré-analytiques ou à une maintenance incorrecte de l'instrument, en conséquence le test doit être répété.

### **7.3.2.3 Paramètres biochimiques**

Un bilan biochimique complet est réalisé mais nous nous sommes intéressées dans cette étude à la CRP.

#### **7.3.2.3.1 Protéine C-réactive (CRP)**

La CRP est un paramètre biochimique, c'est un marqueur de la phase aiguë de l'inflammation. Le test standard permet d'évaluer l'état inflammatoire d'un individu.

Le prélèvement se fait sur sang veineux dans un tube sec ou hépariné et ne nécessite pas de jeûne.

Le dosage est réalisé par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie sur Architect Plus Ci 4100, il s'agit d'un dosage non spécifique, quantitatif et adapté à l'urgence.

Chez les sujets sains les valeurs de CRP sont habituellement **< 6 mg/l**.

*Chapitre II :*

*Résultats*

## 1. Description de la population étudiée

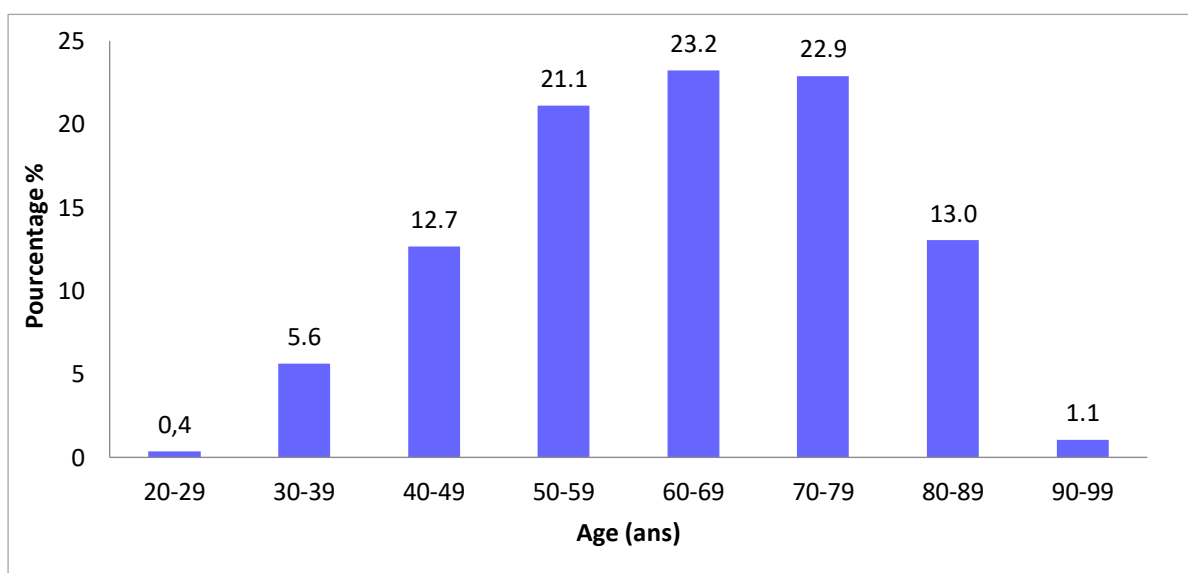
### 1.1 Description démographique

#### 1.1.1 Selon l'âge

La moyenne d'âge était de  $62.67 \pm 14,6$  ans. La tranche d'âge la plus retrouvée était [60-69 ans].

**Tableau 17:** Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.

Age (ans)	Nombre	Pourcentage %
20-29	1	0,4
30-39	16	5,6
40-49	36	12,7
50-59	60	21,1
60-69	66	23,2
70-79	65	22,9
80-89	37	13,0
90-99	3	1,1
Total	284	100



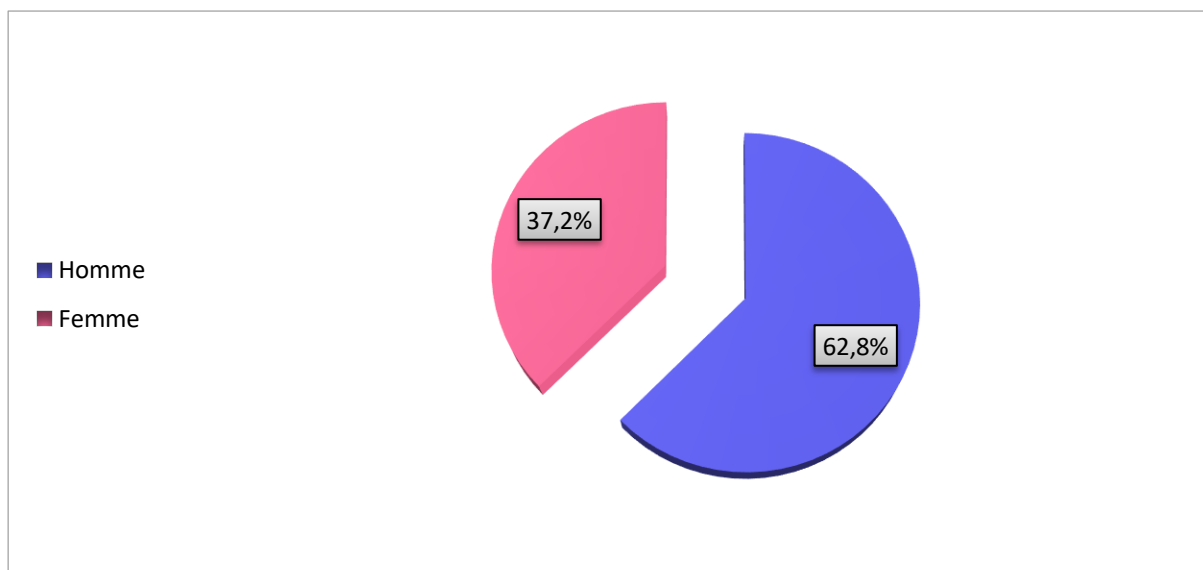
**Figure 26:** Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.

#### 1.1.2 Selon le sexe

Plus de la moitié des patients étaient de sexe masculin (62,8 %) avec un sex-ratio (Homme/Femme) de 1.69.

**Tableau 18:** Répartition de la population étudiée selon le sexe.

Patients	Nombre	Pourcentage %
Masculin	181	62,8
Féminin	107	37,2
Total	288	100



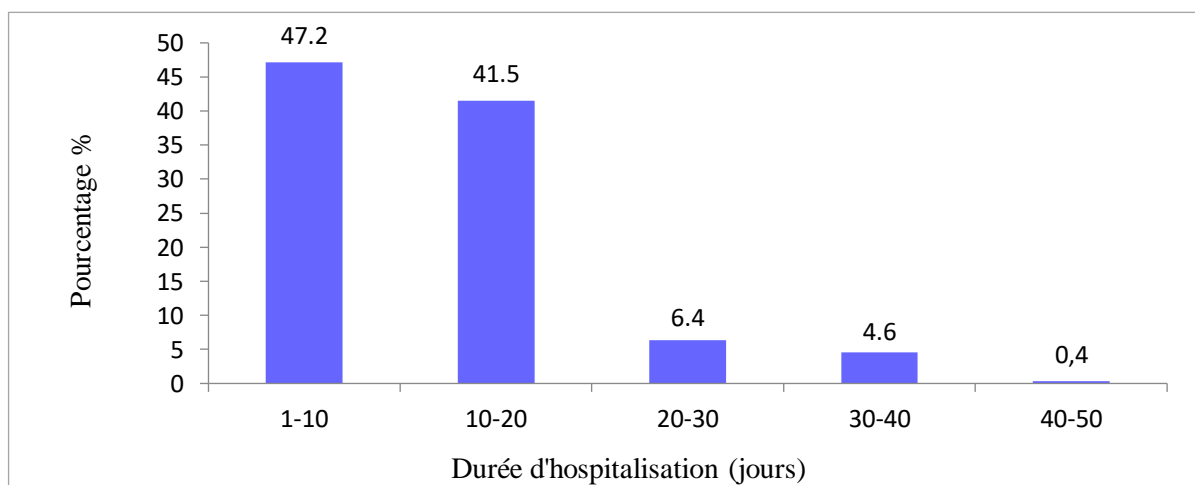
**Figure 27:** Répartition de la population étudiée selon le sexe.

### 1.1.3 Selon la durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation moyenne était de  $12 \pm 8$  jours. La plupart des patients (47,2%) étaient hospitalisés pendant 1 à 10 jours.

**Tableau 19:** Répartition de la population selon la durée d'hospitalisation.

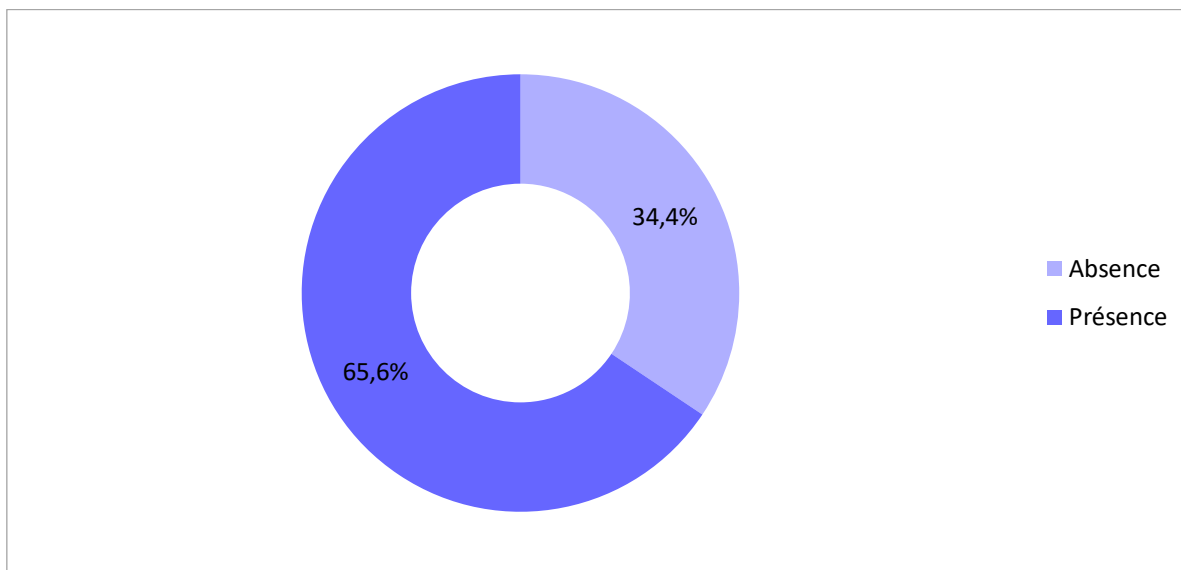
Durée d'hospitalisation (Jours)	[1-10[	[10-20[	[20-30[	[30-40[	[40-50[	Total
Nombre	133	117	18	13	1	282
Pourcentage %	47,2	41,5	6,4	4,6	0,4	100



**Figure 28:** Répartition de la population selon la durée d'hospitalisation.

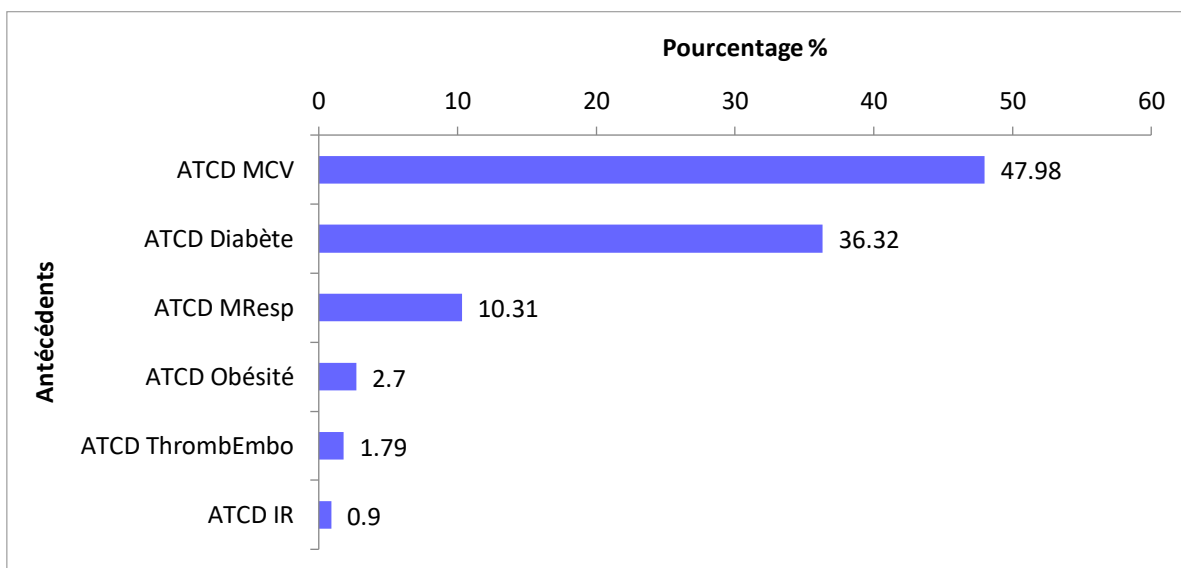
## 1.2 Selon les comorbidités

Plus de la moitié de la population étudiée (65,6%) a présenté des comorbidités.



**Figure 29:** Répartition de la population selon la présence ou l'absence de comorbidités.

Plusieurs types d'antécédents médicaux ont été observés au sein de notre population, les pathologies cardiovasculaires venaient en tête avec près de 48%. Le diabète et les maladies respiratoires représentent également des proportions importantes avec 36,32% et 10,31% respectivement.



**Figure 30:** Répartition de la population selon la nature des antécédents.

En plus des pathologies citées ci-dessus, d'autres comorbidités ont été retrouvées comme représenté dans le tableau ci-après :

**Tableau 20:** Autres comorbidités retrouvées chez les patients.

Comorbidité	Nombre	Pourcentage %
Dysthyroïdie	28	9,7
Adénome de la prostate	12	4,1
Maladies psychiatriques	8	2,7
Troubles gastriques	7	2,4
Tabac	7	2,4
Chirurgie	6	2,0
MAI	6	2,0
Dyslipidémie	6	2,0
Cancer	4	1,3
Maladie neurologique	3	1,0
Arthrose	3	1,0
Troubles hématologiques	2	0,7
Alcool	2	0,7

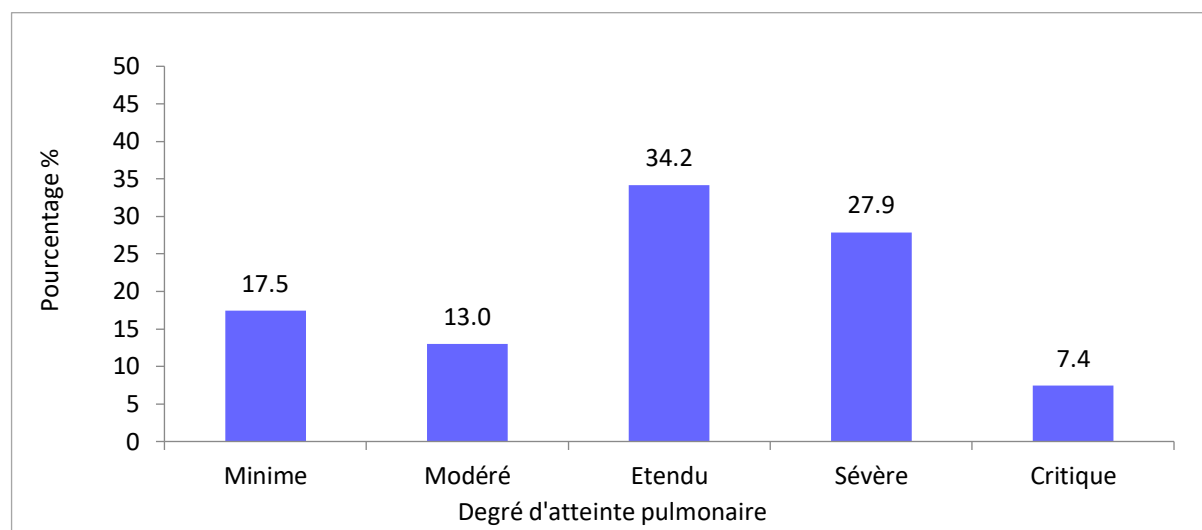
### 1.3 Selon la clinique

#### 1.3.1 Selon le degré d'atteinte pulmonaire

Selon l'examen de la Tomodensitométrie thoracique (TDM), 34,2% ont présenté un degré d'atteinte pulmonaire étendu [25-50%[ suivi par 27,9% dont l'atteinte était sévère [50-75%[.

**Tableau 21:** Répartition de la population selon le degré d'atteinte pulmonaire.

Degré d'atteinte pulmonaire %	Nombre	Pourcentage %
Minime <10	47	17,5
Modéré [10-25[	35	13,0
Etendu [25-50[	92	34,2
Sévère [50-75[	75	27,9
Critique > 75	20	7,4
Total	269	100



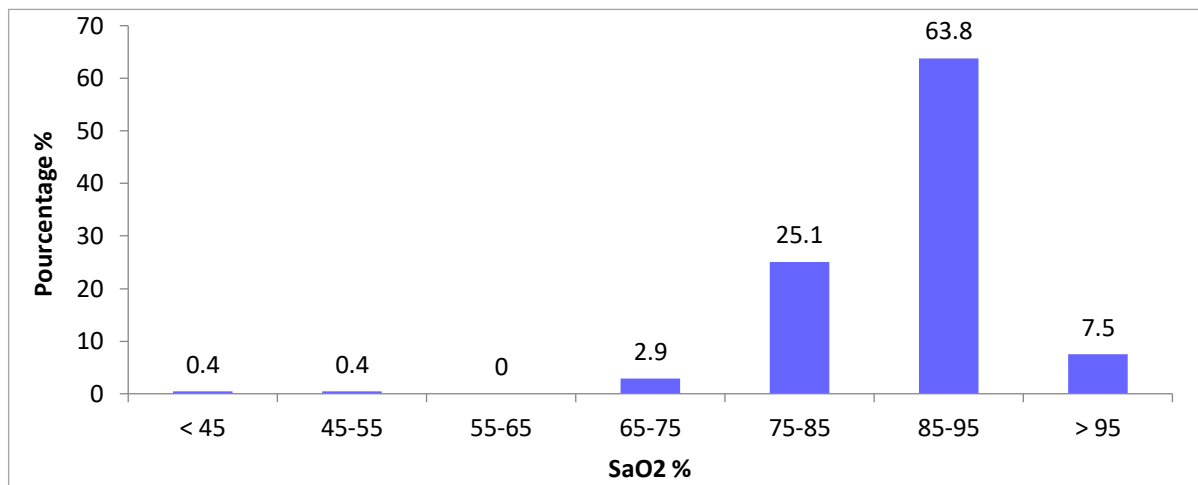
**Figure 31:** Répartition de la population selon le degré d'atteinte pulmonaire.

### 1.3.2 Selon la saturation en oxygène (SaO<sub>2</sub>) à l'admission

A l'admission, 63,8 % ont présenté une SaO<sub>2</sub> entre [85-95%]. Uniquement 7,5 % des patients ont présenté une saturation normale (> 95%).

**Tableau 22:** Répartition de la population selon la saturation en oxygène à l'admission.

SaO <sub>2</sub> %	Nombre	Pourcentage %
< 45	1	0,4
45-55	1	0,4
55-65	0	0
65-75	8	2,9
75-85	70	25,1
85-95	178	63,8
> 95	21	7,5
Total	279	100



**Figure 32:** Répartition de la population selon la saturation en oxygène à l'admission.

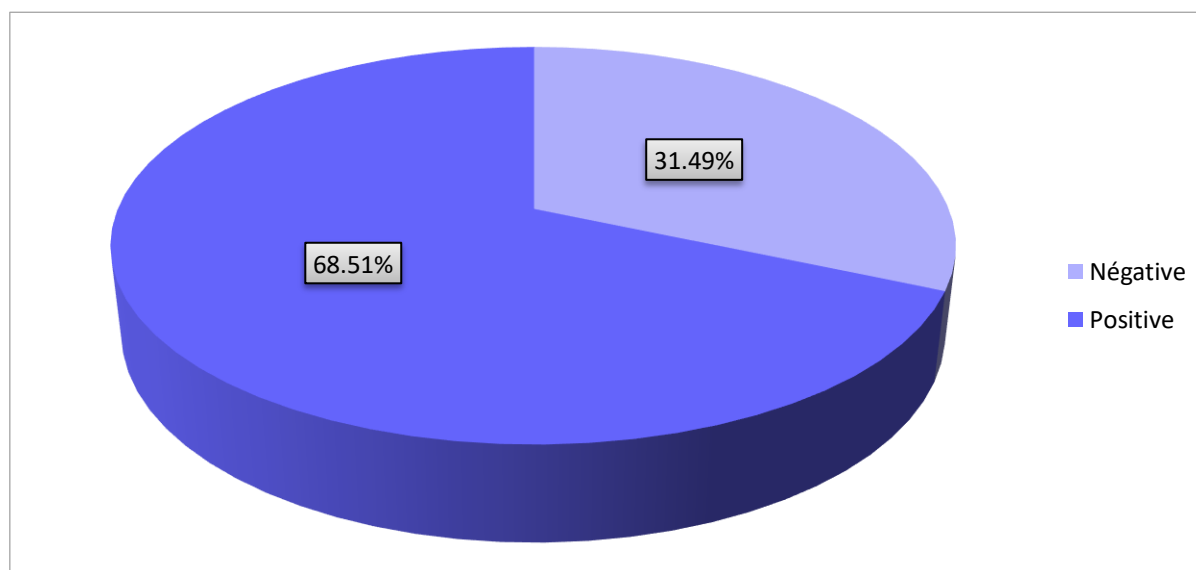
## 1.4 Selon les paramètres biologiques

### 1.4.1 Les résultats de PCR

Sur les 181 patients chez qui la PCR a été réalisée, plus de la moitié (68,51 %) ont présenté une PCR positive.

**Tableau 23:** Répartition de la population selon les résultats de PCR.

PCR	Nombre	Pourcentage %
Positive	124	68,51
Négative	57	31,49
Total	181	100



**Figure 33:** Répartition de la population selon les résultats de PCR.

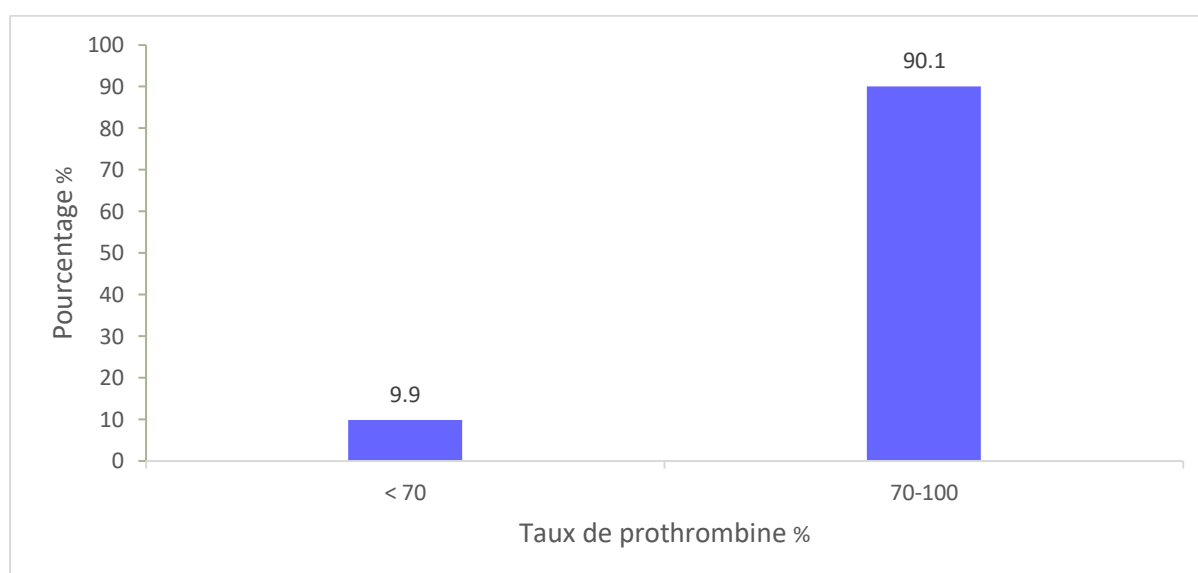
## 1.4.2 Bilan standard d'hémostase

### 1.4.2.1 Taux de prothrombine (TP)

Sur les 192 patients ayant bénéficié d'une mesure de TP, la quasi-totalité (90,1%) a présenté des taux de prothrombine normaux.

**Tableau 24:** Répartition de la population selon les résultats du TP.

Valeurs TP (%)	Nombre	Pourcentage %
< 70	19	9,9
70-100	173	90,1
Total	192	100



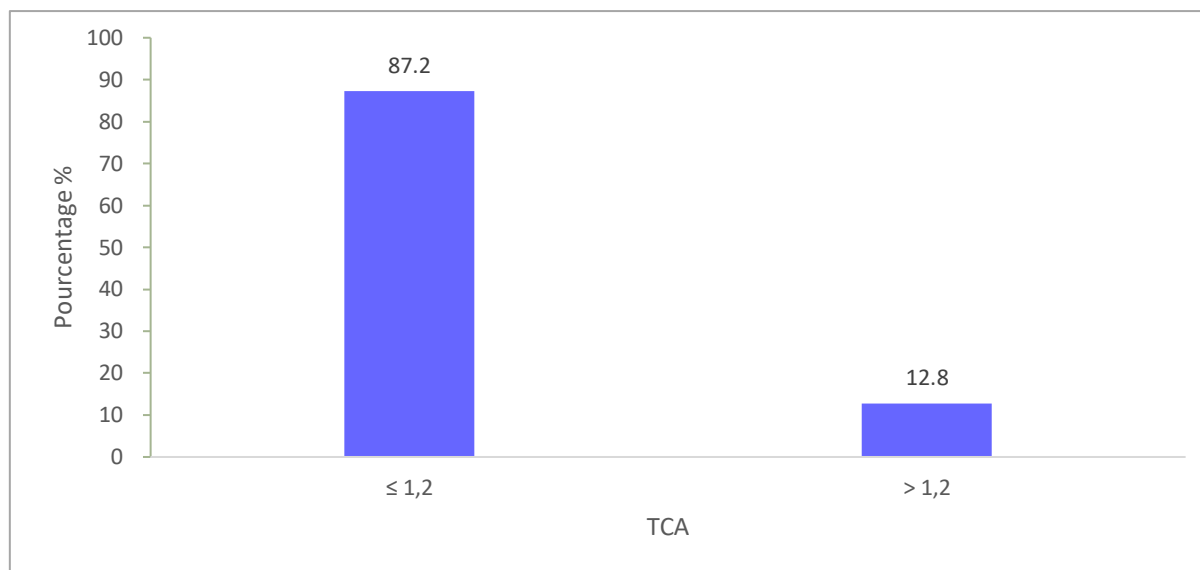
**Figure 34:** Répartition de la population selon les résultats du TP.

### 1.4.2.2 TCA

Sur les 47 patients chez lesquels le dosage du TCA a été réalisé, 87,2 % ont présenté un TCA normal.

**Tableau 25:** Répartition de la population selon les valeurs de TCA.

TCA	Nombre	Pourcentage %
< 1,2	41	87,2
> 1,2	6	12,8
Total	47	100



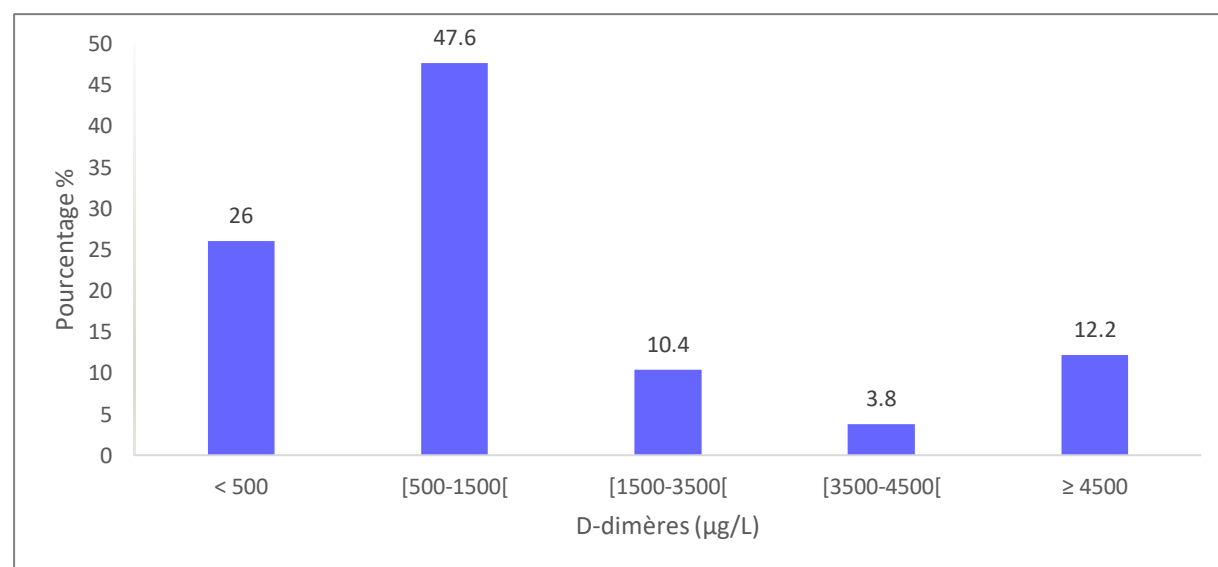
**Figure 35:** Répartition de la population selon les valeurs de TCA.

### 1.4.3 D-Dimères

La majorité des patients ont présenté des D-dimères supérieurs à la normale ( $> 500\mu\text{g/L}$ ) à l'admission. 47,6% avaient des taux compris entre  $[500-1500\mu\text{g/L}]$ .

**Tableau 26:** Répartition de la population selon les résultats des D-dimères.

D-dimères ( $\mu\text{g/L}$ )	Nombre	Pourcentage %
$< 500$	75	26
$[500-1500[$	137	47,6
$[1500-3500[$	30	10,4
$[3500-4500[$	11	3,8
$\geq 4500$	35	12,2
Total	288	100



**Figure 36 :** Répartition de la population selon les D-dimères à l'admission.

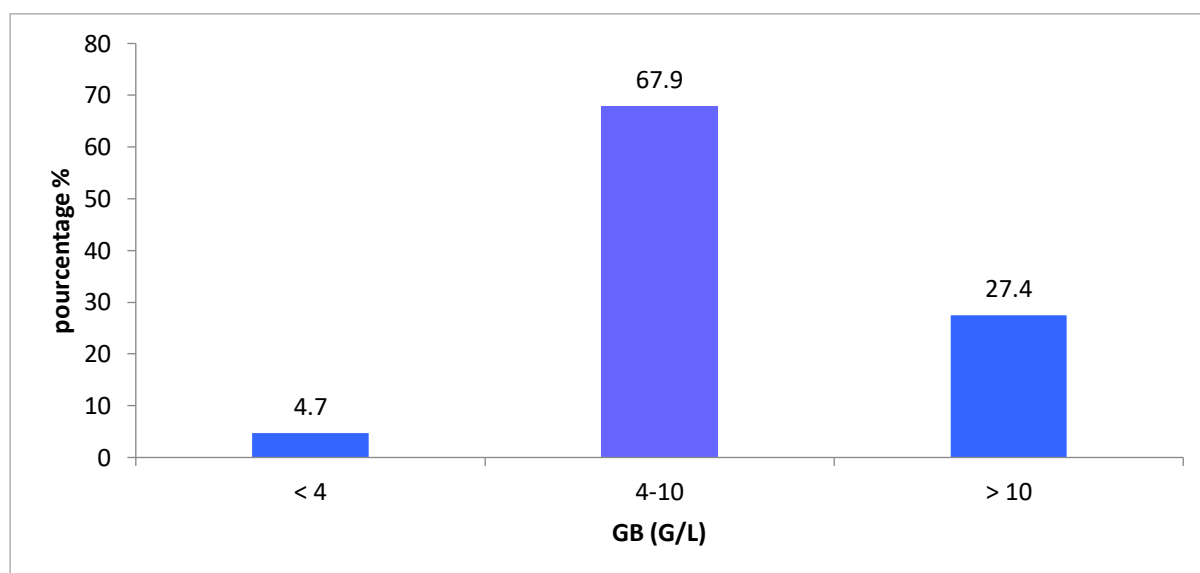
## 1.4.4 L'hémogramme à l'admission

### 1.4.4.1 Taux de globules blancs

Plus de la moitié de la population (67,9 %) a présenté un taux de leucocytes normal à l'admission.

**Tableau 27:** Répartition de la population selon les taux de globules blancs.

Globules blancs (G/L)	Nombre	Pourcentage %
< 4	13	4,7
4-10	188	67,9
> 10	76	27,4
Total	277	100



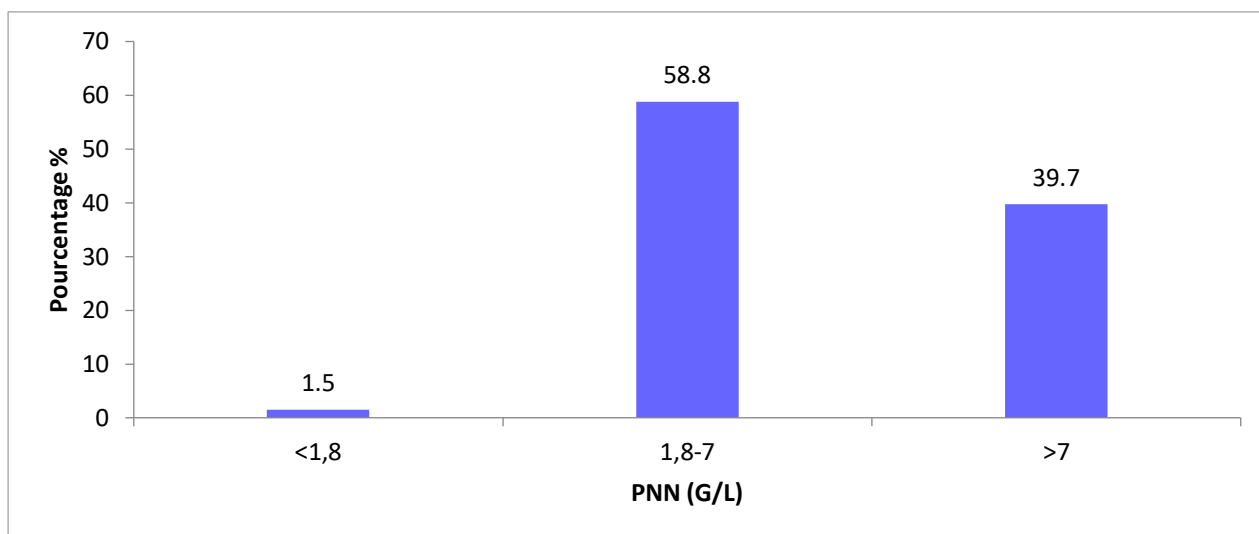
**Figure 37:** Répartition de la population selon les taux de globules blancs.

### 1.4.4.2 Taux de polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les neutrophiles étaient normaux à l'admission pour plus de la moitié des patients (58,8%).

**Tableau 28:** Répartition de la population selon les résultats des PNN.

PNN (G/L)	Nombre	Pourcentage %
< 1,8	4	1,5
1,8 – 7	157	58,8
> 7	106	39,7
Total	267	100



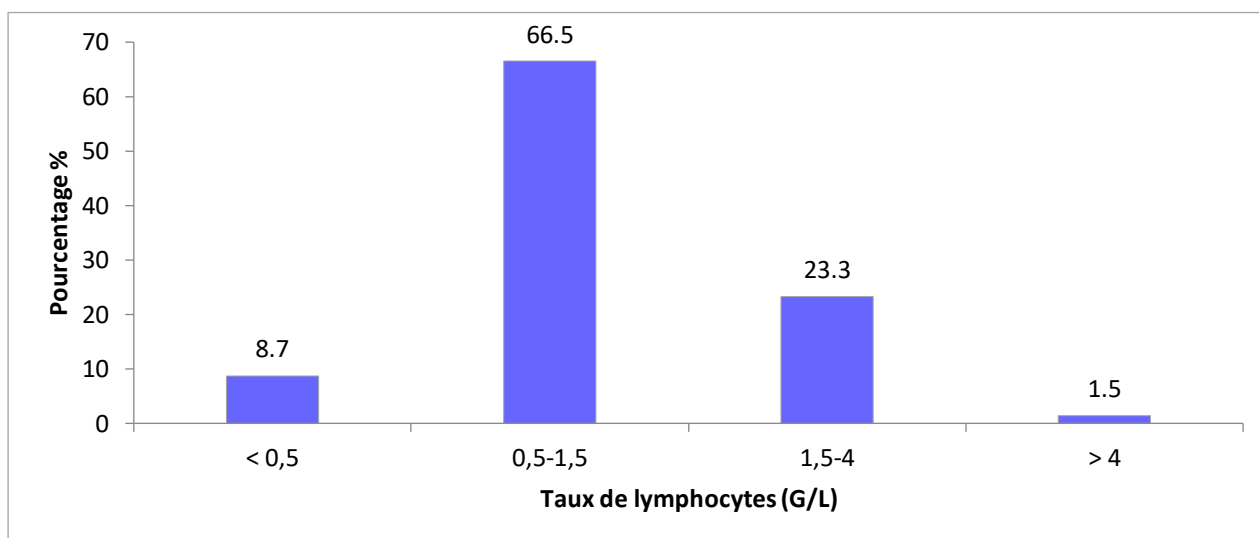
**Figure 38:** Répartition de la population selon les résultats des PNN.

#### 1.4.4.3 Taux de lymphocytes

75,2% des patients ont présenté une lymphopénie (Lyc < 1,5G/L) à l'admission.

**Tableau 29:** Répartition de la population selon les taux de lymphocytes.

Lymphocytes (G/L)	Nombre	Pourcentage %
< 0,5	24	8,7
0,5-1,5	183	66,5
1,5 – 4	64	23,3
> 4	4	1,5
Total	275	100



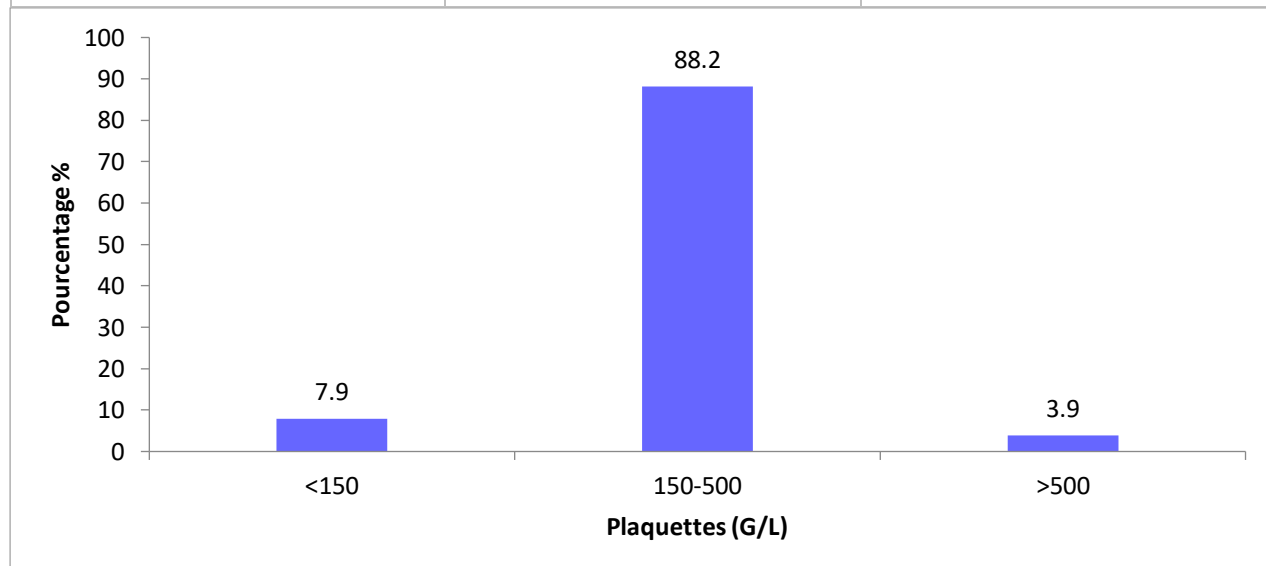
**Figure 39:** Répartition de la population selon les taux de lymphocytes.

#### 1.4.4.4 Taux de plaquettes

La majorité des patients (88,2%) avaient des taux de plaquettes dans les normes et uniquement 7,9% ont présenté une thrombopénie.

**Tableau 30:** Répartition de la population selon les taux de plaquettes.

Taux de plaquettes (G/L)	Nombre	Pourcentage %
< 150	22	7,9
150-500	247	88,2
> 500	11	3,9
Total	280	100



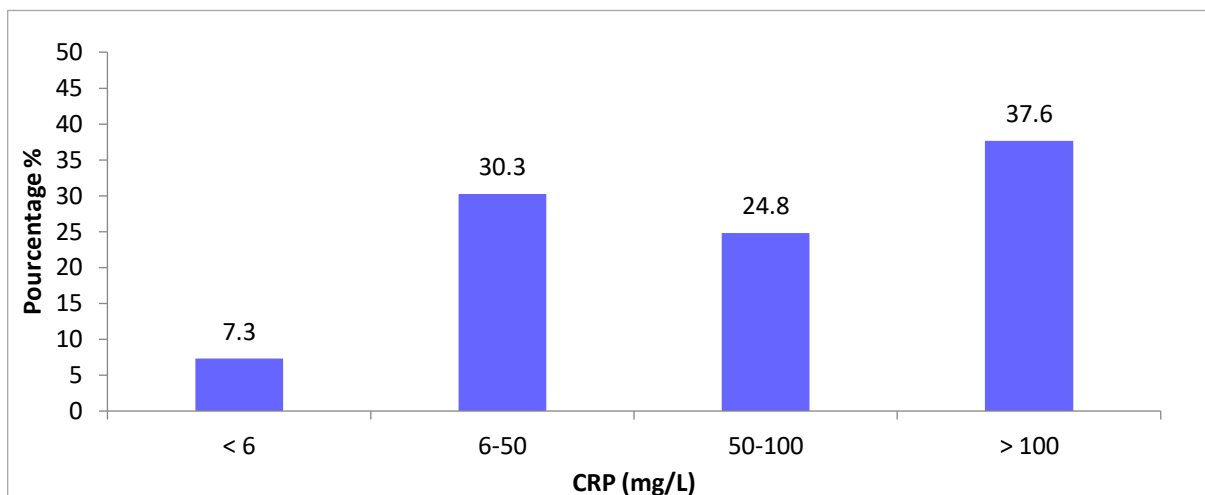
**Figure 40:** Répartition de la population selon les taux de plaquettes.

#### 1.4.5 La CRP

37,6% des patients ont présenté une CRP supérieure à 100 mg/L.

**Tableau 31:** Répartition de la population selon les valeurs de CRP.

CRP (mg/L)	Nombre	Pourcentage %
< 6	16	7,3
6-50	66	30,3
50-100	54	24,8
> 100	82	37,6
Total	218	100



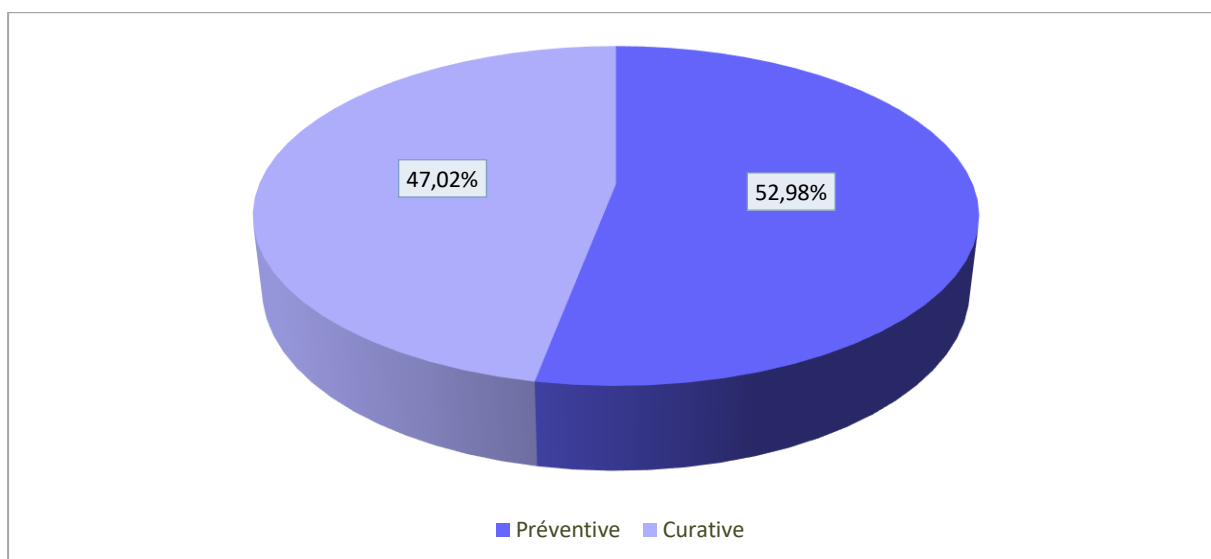
**Figure 41:** Répartition de la population selon les valeurs de CRP.

### 1.5 Selon la visée d'HBPM injectée

Un peu plus de la moitié des patients (52,98%) ont reçu des HBPM à dose préventive.

**Tableau 32:** Répartition de la population selon la visée d'HBPM injectée.

Anticoagulation	Nombre	Pourcentage %
Préventive	142	52,98
Curative	126	45,02
Total	268	100,0



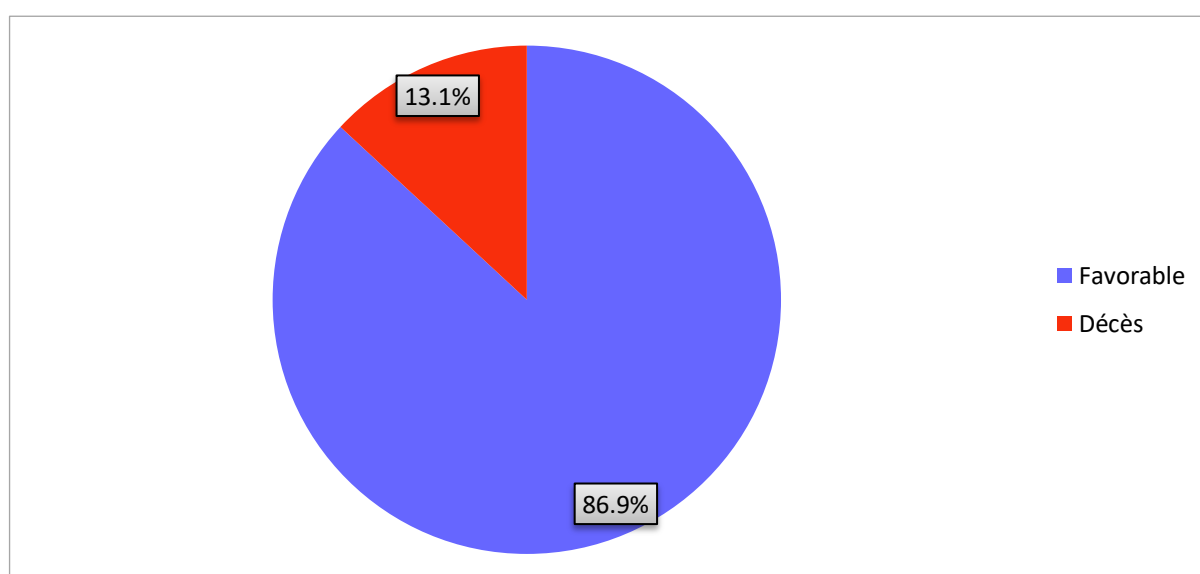
**Figure 42:** Répartition de la population selon la visée d'HBPM injectée.

## 1.6 Selon l'évolution de l'état des patients

Uniquement 13,1% des patients ont eu une évolution défavorable (décès).

**Tableau 33:** Répartition de la population selon l'évolution.

Evolution	Nombre	Pourcentage %
Favorable	246	86,9
Décès	37	13,1
Total	283	100



**Figure 43:** Répartition de la population selon l'évolution.

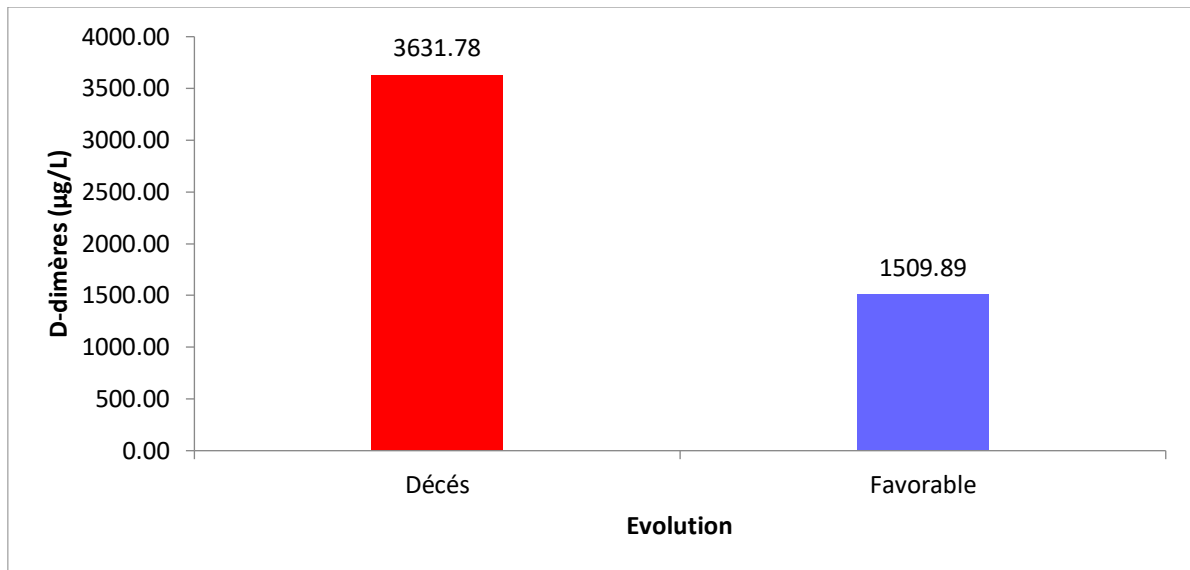
## 2. Etude de la relation entre les D-dimères et les autres paramètres

### 2.1 D-dimères et évolution

Les valeurs de D-dimères étaient nettement plus élevées ( $3631,78\mu\text{g/L}$ ) chez les patients qui sont décédés par rapport à ceux qui ont eu une évolution favorable qui avaient une moyenne de  $1509,89\mu\text{g/L}$ . La valeur P était de 0,001 ( $< 1\%$ ) concluant que la différence des moyennes des D-dimères chez les patients décédés et non décédés était statistiquement significative.

**Tableau 34:** Evolution de l'état des patients selon les taux de D-dimères.

Evolution	D-Dimères ( $\mu\text{g/L}$ )	Valeur P
Décès	3631,78	0,001
Favorable	1509,89	



**Figure 44:** Evolution de l'état des patients selon les taux de D-dimères.

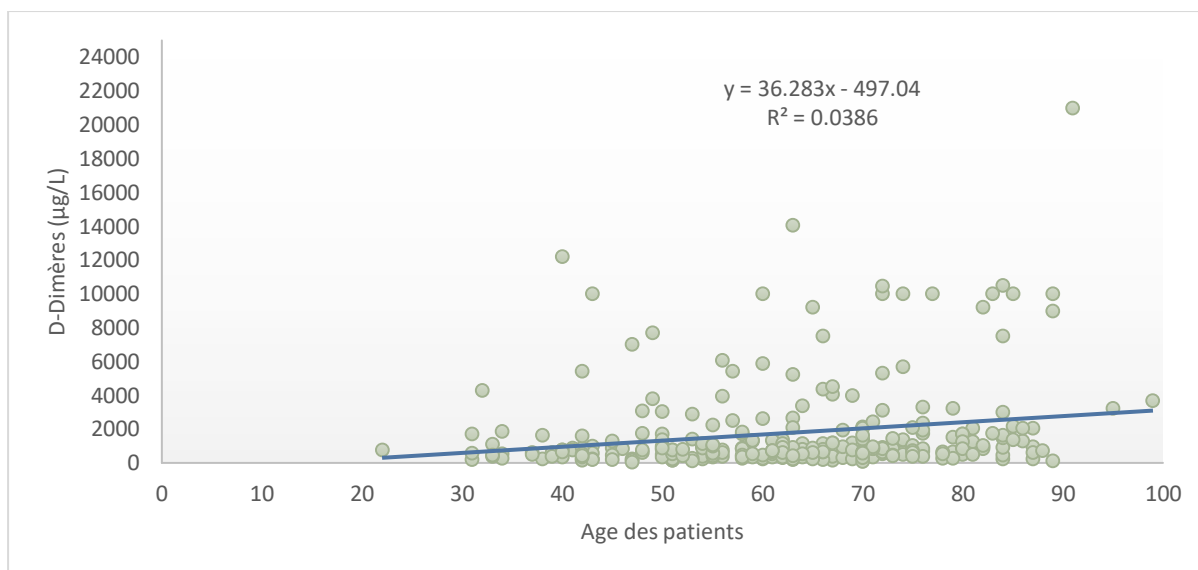
## 2.2 D-dimères et paramètres démographiques

### 2.2.1 Age

Il existe une corrélation très significative entre les moyennes des D-dimères à l'admission et l'âge avec une différence statistique significative (valeur  $p = 0,001 (< 0,01)$ ).

**Tableau 35:** Taux de D-dimères selon l'âge des patients.

Age (ans)	D-dimères (µg/L)	Valeur P
20-29	770,00	0,001
30-39	962,22	
40-49	1872,93	
50-59	1080,75	
60-69	1724,12	
70-79	1734,18	
80-89	2750,39	
90-99	9299,00	



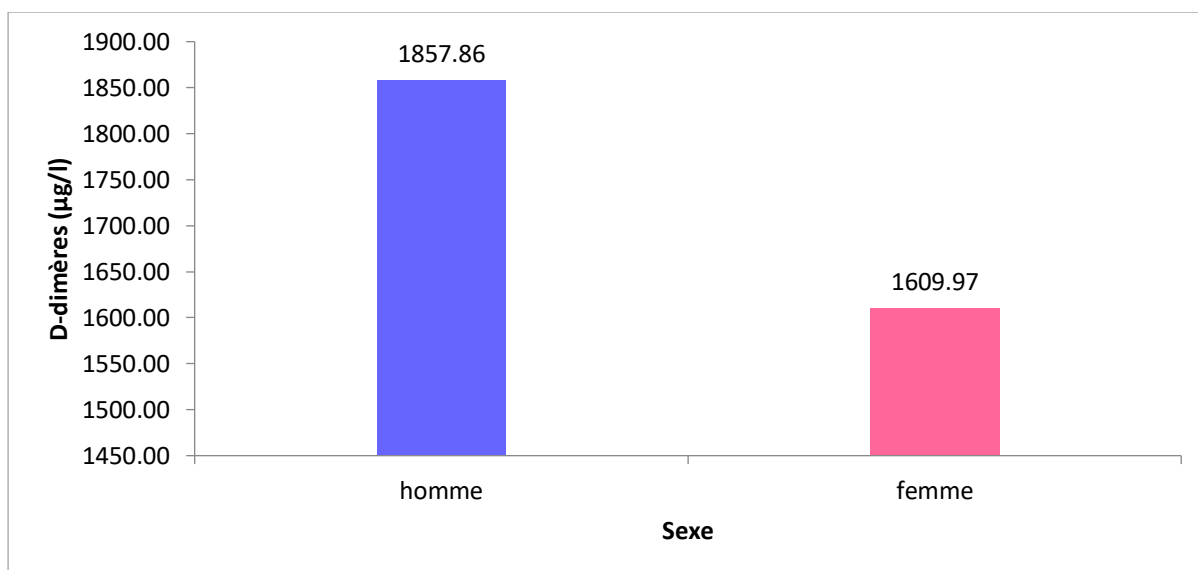
**Figure 45:** Taux de D-dimères selon l'âge des patients.

### 2.2.2 Sexe

Les moyennes de D-dimères étaient plus élevées chez les hommes (1857,86µg/L) que chez les femmes (1609,97µg/L). Cependant, la valeur P étant de 0,524 il n'existe aucune différence statistique significative entre les deux sexes.

**Tableau 36:** Taux des D-dimères selon le sexe.

Sexe	D-dimères (µg/L)	Valeur P
Homme	1857,86	0,524
Femme	1609,97	



**Figure 46:** Taux des D-dimères selon le sexe.

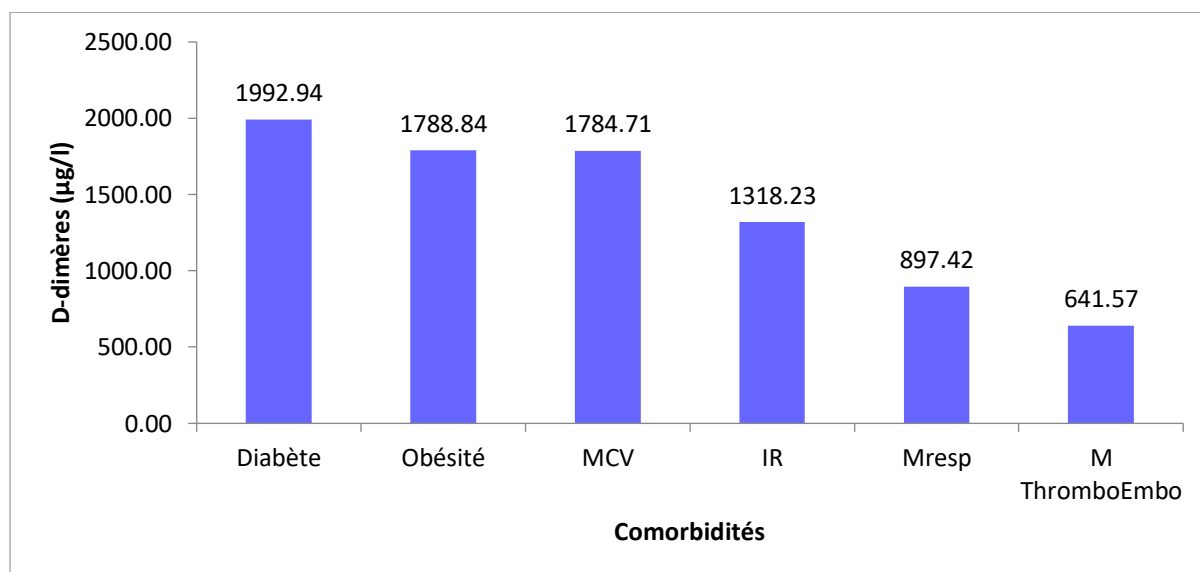
### 2.3 D-dimères et les comorbidités

Les patients souffrant de diabète et d'obésité ont présenté les taux les plus élevés de D-dimères avec respectivement 1992,94  $\mu\text{g/L}$  et 1788,84  $\mu\text{g/L}$ .

Les malades ayant des antécédents cardiovasculaires ont également présenté des taux de D-dimères importants avec 1784,71  $\mu\text{g/L}$  en moyenne. Néanmoins, il n'existe pas de corrélation statistiquement significative entre les valeurs de D-dimères et les différents antécédents ( $p > 0,05$ ).

**Tableau 37:** Répartition des taux de D-Dimères selon les comorbidités.

Comorbidités	D-dimères ( $\mu\text{g/L}$ )	Valeur P
Diabète	1992,94	0,262
Obésité	1788,84	0,938
Maladies cardiovasculaires	1784,71	0,919
Insuffisance rénale	1318,23	0,839
Maladies respiratoires	897,42	0,134
Maladies thromboemboliques	641,57	0,427



**Figure 47:** Répartition des taux de D-Dimères selon les comorbidités.

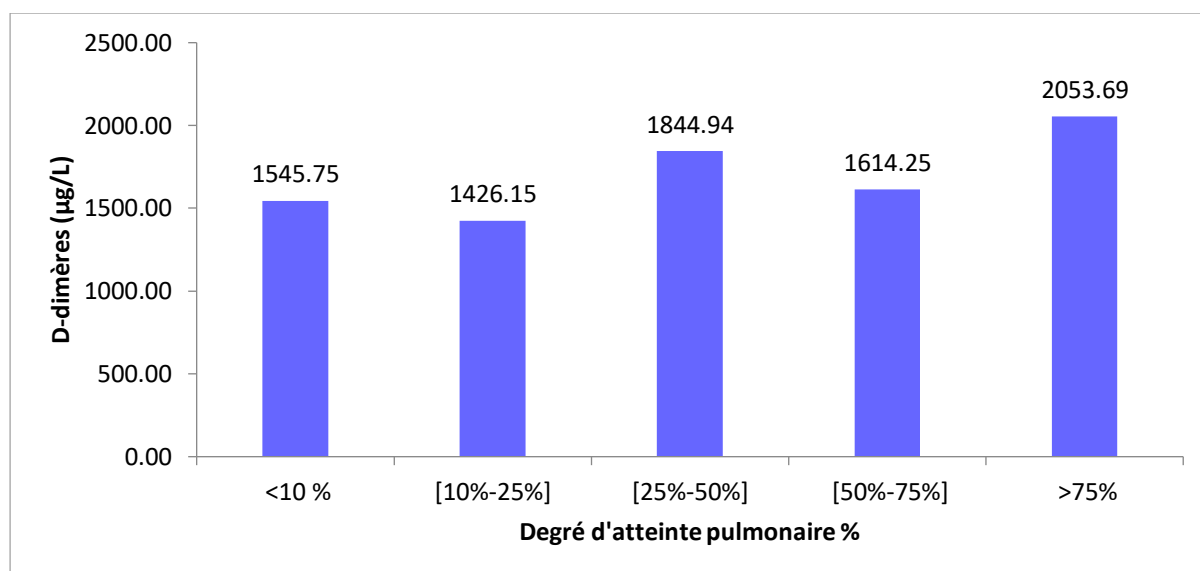
## 2.4 D-Dimères et clinique

### 2.4.1 Degré d'atteinte pulmonaire

La valeur la plus élevée de D-dimères a été retrouvée chez les patients avec des lésions pulmonaires critiques (2053,69 $\mu\text{g/L}$ ). Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre le degré d'atteinte pulmonaire et les D-dimères à l'admission (valeur P = 0,9).

**Tableau 38:** Répartition des taux de D-Dimères selon le degré de l'atteinte pulmonaire.

Degré d'atteinte pulmonaire	D-dimères ( $\mu\text{g/L}$ )	Valeur P
Minime <10 %	1545,75	0,900
Modéré [10%-25%]	1426,15	
Etendu [25%-50%]	1844,94	
Sévère [50%-75%]	1614,25	
Critique >75%	2053,69	



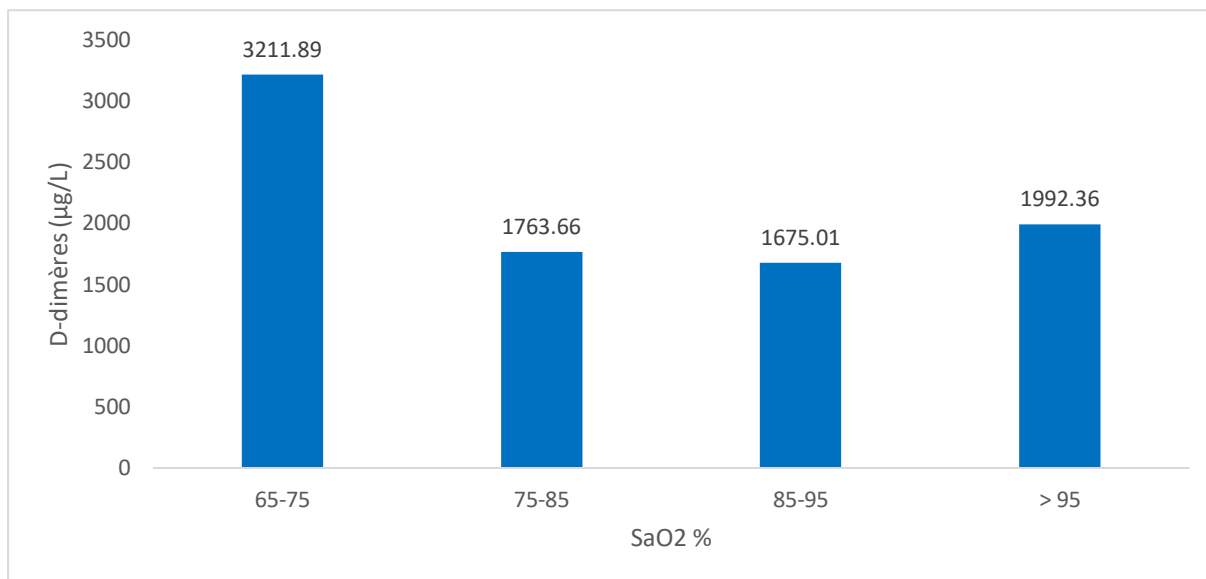
**Figure 48:** Répartition des taux de D-Dimères selon le degré de l'atteinte pulmonaire.

### 2.4.2 Saturation en oxygène (SaO<sub>2</sub>)

Les patients avec une saturation en oxygène de [65-75[ ont présenté les taux de D-dimères les plus élevés. Par ailleurs, la valeur P étant de 0,521 ( $> 0,05$ ) démontre qu'il n'y a pas de corrélation entre la SaO<sub>2</sub> et les D-dimères à l'admission.

**Tableau 39** : Répartition des taux de D-Dimères selon les classes de SaO<sub>2</sub>.

SaO <sub>2</sub> %	D-dimères (µg/L)	Valeur P
65-75	3211,89	0,521
75-85	1763,66	
85-95	1675,01	
> 95	1992,36	

**Figure 49**: Répartition des taux de D-Dimères selon les classes de SaO<sub>2</sub>.

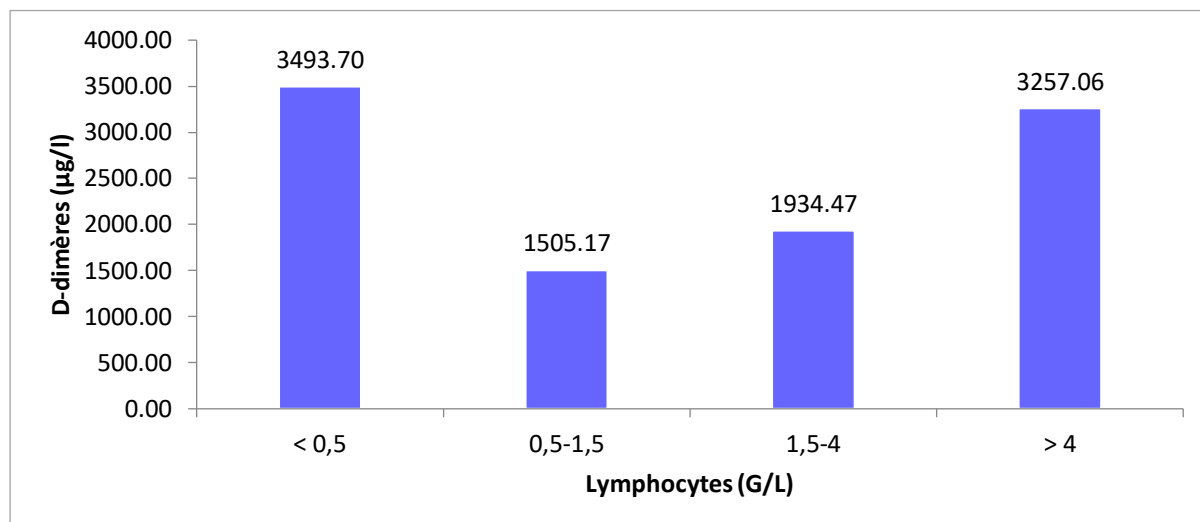
## 2.5 D-dimères et paramètres biologiques

### 2.5.1 D-Dimères et taux de lymphocytes

Les patients ayant présenté une lymphopénie < 0,5G/L ont eu les taux de D-dimères les plus élevés. Toutefois, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre eux (P = 0,948).

**Tableau 40** : Tableau de corrélation des variables D-Dimères et lymphocytes.

Lymphocytes (G/L)	D-dimères (µg/L)	Valeur P
< 0,5	3493,70	0,948
0,5-1,5	1505,17	
1,5-4	1934,47	
> 4	3257,06	



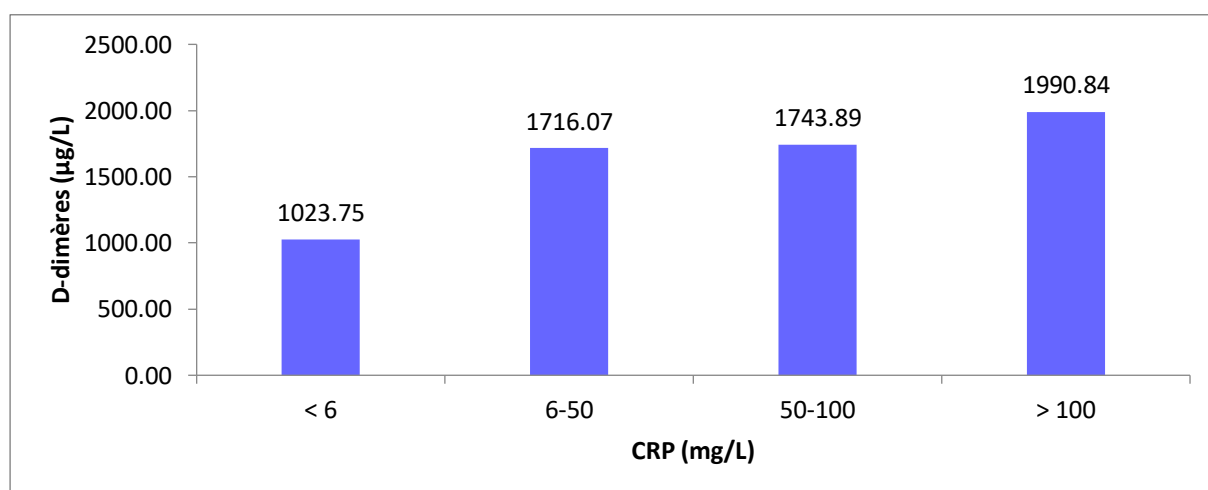
**Figure 50:** Répartition des taux de D-Dimères selon le taux des lymphocytes.

### 2.5.2 D-Dimères et taux de protéine C-réactive

Les D-dimères étaient plus élevés chez les patients avec des taux de CRP > 100mg/L sans qu'il y ait de différence statistique significative (P = 0,139).

**Tableau 41:** Tableau de corrélation des variables D-Dimères et CRP.

CRP (mg/L)	D-dimères (µg/L)	Valeur P
< 6	1023,75	0,139
6-50	1716,07	
50-100	1743,89	
> 100	1990,84	



**Figure 51:** Répartition des taux de D-Dimères selon les taux de CRP.

### 3. Performance des D-dimères dans la prédiction de la mortalité

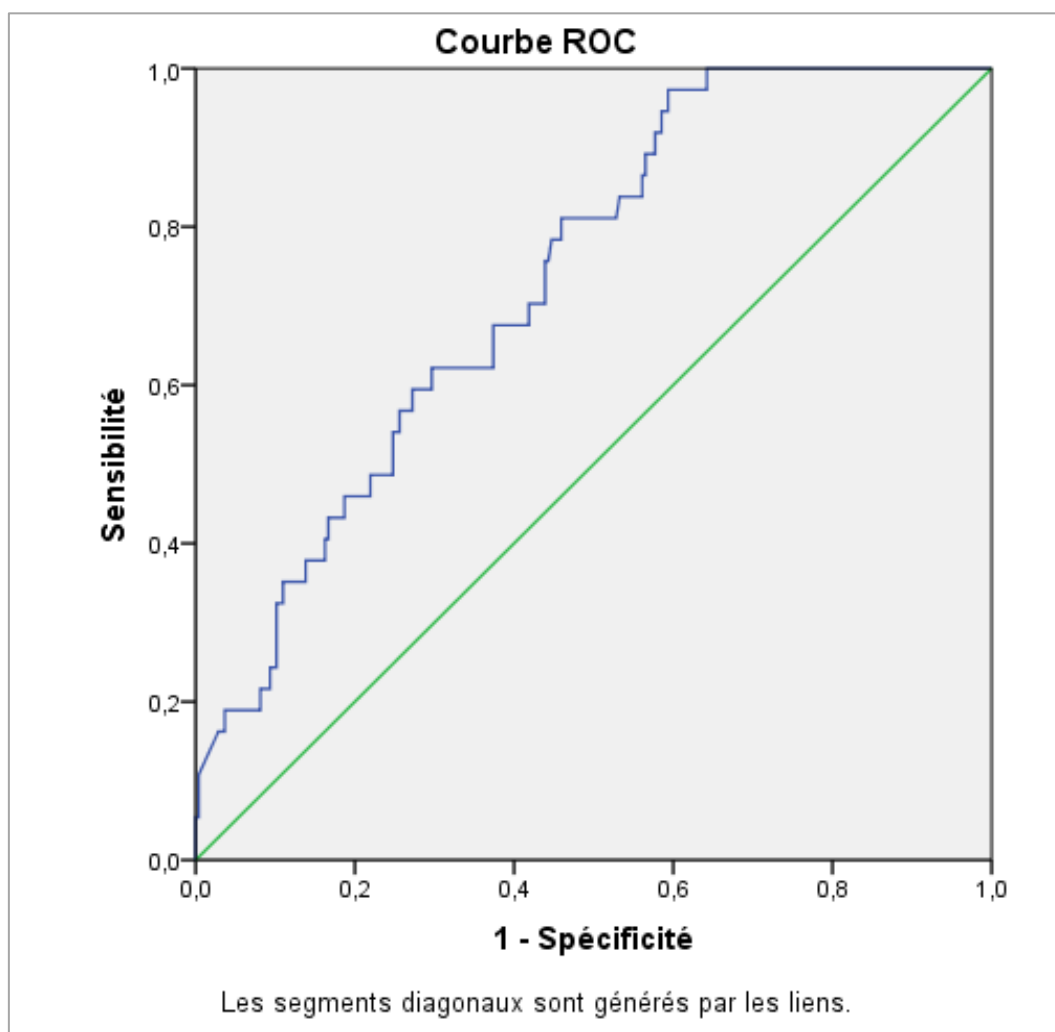
La courbe ROC a été utilisée dans le but de définir le seuil des D-dimères, à partir duquel le risque de mortalité en milieu hospitalier est plus élevé.

La courbe est présentée dans la figure 53, les caractéristiques prédictives sont représentées dans le tableau 43.

**Tableau 42:** Seuil et performance des taux de D-dimères dans la prédiction de la mortalité liée au COVID-19.

	AUC	95% IC	Valeur P	Seuil ( $\mu\text{g/L}$ )	Sp %	Se %
D-dimères	0,733	[0,66-0,80]	0,003	947,27	62,6	62,2

AUC : Aire sous la courbe ; IC : intervalle de confiance ; P : Significativité ; Sp : spécificité ; Se : Sensibilité



**Figure 52:** Courbe ROC des taux de D-dimères pour la prédiction de la mortalité liée au COVID-19.

Les taux de D-dimères montrent des capacités prédictives satisfaisantes et comparables (AUC = 0,733 et  $p < 0,05$ ).

Grâce au test de Youden ( $Se + Sp - 1$ ), on a pu déterminer un seuil de D-dimères qui était de 947,27  $\mu\text{g/L}$  au-dessus duquel les valeurs de D-dimères à l'admission pourraient prédire un mauvais pronostic avec une sensibilité de 62,6% et une spécificité de 62,2%.

### 3.1 Comparaison des différents paramètres en fonction du seuil des D-dimères

Le tableau représente la comparaison des différents paramètres selon le seuil des D-dimères déterminé précédemment. Il démontre une différence statistiquement significative ( $< 0,05$ ) de certains paramètres entre le groupe de patients ayant eu des DD  $< 947,27 \mu\text{g/L}$  et celui avec DD  $\geq 947,27 \mu\text{g/L}$ . Ceci concerne : l'évolution, l'âge et la CRP.

**Tableau 43:** Comparaison des différents paramètres en fonction du seuil des D-dimères.

		D-dimères ( $\mu\text{g/L}$ )		Valeur P
		$< 947,27$	$\geq 947,27$	
		n = 172	n = 116	
Evolution (n)	Décès	14	23	0,004
	Favorable	154	92	
Age (Moyenne)		60	66	0,002
Sexe (n)	Homme	112	69	0,334
	Femme	60	47	
Sao2 (Moyenne)		88	88	0,637
Degré d'atteinte pulmonaire (n)	Minime $<10\%$	32	15	0,154
	Modéré [10%-25%]	24	11	
	Etendu [25%-50%]	48	44	
	Sévère [50%-75%]	48	27	
	Critique $>75\%$	9	11	
CRP (Moyenne)		85,93	113,20	0,016
Lyc (Moyenne)		1,14	1,64	0,137
GB (Moyenne)		8,44	8,93	0,338
PNN (Moyenne)		6,93	7,00	0,890
Plaquettes (Moyenne)		271,91	256,75	0,262
Antécédents de maladie cardiovasculaire (n)		63	44	0,823
Antécédents de maladies respiratoires (n)		17	6	0,149
Antécédents de maladies thromboemboliques (n)		4	0	0,099

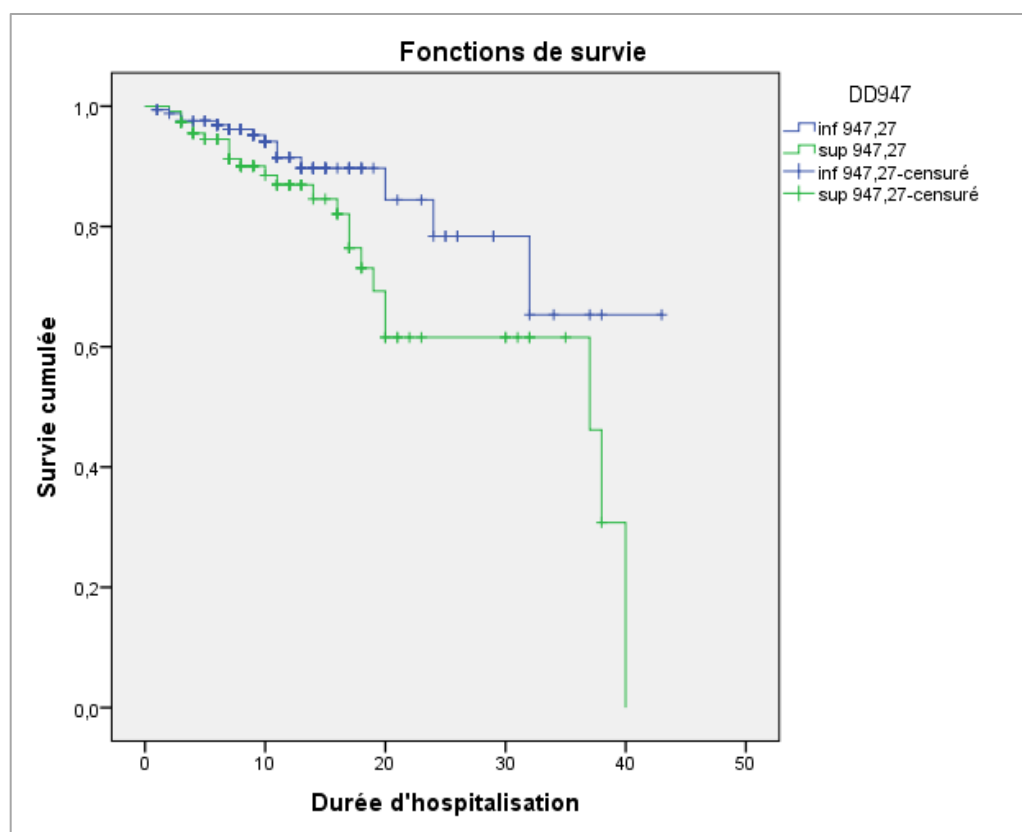
Antécédents de diabète (n)	46	35	0,527
Antécédents d'insuffisance rénale (n)	0	2	0,085
Antécédents d'obésité (n)	4	2	0,727

### 3.2 La relation entre les taux de D-dimères et le risque de mortalité

La courbe de survie de Kaplan-Meier a été utilisée pour confirmer la relation entre les taux élevés des D-dimères et le risque de mortalité.

L'analyse de la courbe a confirmé la significativité de l'association entre les taux de D-dimères et la mortalité.

La courbe est remarquablement divergente pour des taux de D-dimères (947,27 µg/L) (pLog Rank = 0,032 ce qui est < 0,05), elle indique donc une probabilité de survie réduite dans ce groupe de patients.



**Figure 53:** Courbe de Kaplan-Meier pour la mortalité en fonction du seuil de D-dimères chez les patients COVID-19.

#### 4. Influence des autres paramètres sur l'évolution de l'état des patients COVID-19

Le tableau représente l'influence de certains paramètres sur l'évolution de l'état des patients (Décès/Favorable). Il a été retrouvé que l'âge, la SaO<sub>2</sub>, les PNN, les plaquettes et le RNL présentent des différences statistiquement significatives (< 0,05) entre les deux groupes de patients.

**Tableau 44:** Etude de la relation des autres paramètres et l'évolution.

		Décès (37)	Favorable (246)	Valeur P
Age (Moyenne)		71	62	0,000
Sexe (n)	Homme	24	152	0,719
	Femme	13	94	
Sao2 (n)		84	88	0,000
Degré d'atteinte pulmonaire (n)	Minime <10 %	7	38	0,744
	Modéré [10%-25%]	2	32	
	Etendu [25%-50%]	13	78	
	Sévère [50%-75%]	10	64	
	Critique >75%	3	17	
CRP (Moyenne)		123,76	93,35	0,094
GB (Moyenne)		9,57	8,50	0,115
PNN (Moyenne)		8,37	6,76	0,030
Lyc (Moyenne)		1,06	1,39	0,514
Plaquettes (Moyenne)		209,40	274,58	0,0001
RNL (Moyenne)		10,55	7,33	0,007
RPL (Moyenne)		252,21	289,84	0,233
ATCD de maladies cardiovasculaires (n)		19	87	0,061
ATCD de maladies respiratoires (n)		0	21	0,065
ATCD de maladies thromboemboliques (n)		0	4	0,435
ATCD de diabète (n)		8	71	0,360
ATCD d'insuffisance rénale (n)		0	2	0,582
ATCD d'obésité (n)		0	6	0,337

# *Chapitre III :*

## *Discussion*

### 1. Biais et difficultés rencontrés

- Notre étude étant réalisée en rétrospectif, le recueil de données a nécessité la consultation des dossiers médicaux des patients, ce qui expose au biais d'information: dossiers incomplets, imprécis et même perdus.
- L'étude étant monocentrique, elle pouvait donc comporter un biais de sélection.
- Le suivi dynamique des paramètres biologiques et principalement des D-Dimères aurait dû être effectué.
- Les différences au sein de la population, le délai d'admission par rapport à l'apparition des symptômes ainsi que les traitements administrés avant l'admission, pourraient influencer les taux de D-Dimères.
- Comme il n'y a pas eu de suivi, l'état clinique après la sortie n'est pas disponible.
- La collecte des données s'est faite en plein pic de COVID-19, ce qui a représenté un risque sanitaire pour nous.

### 2. Discussion des principaux résultats par rapport aux données de la littérature :

Fin décembre 2019 un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) a vu le jour en Chine, sa propagation rapide et le nombre de décès qu'il a causé a fait de lui une urgence de santé publique et un grand défis à relever.

Dans ce contexte, il est important d'identifier les patients à risque pour instaurer une prise en charge adéquate. Pour aller dans ce sens, nous nous sommes intéressées au dosage des D-dimères afin d'estimer son intérêt dans la prédiction de la mortalité.

Notre étude a compris 288 individus admis à l'hôpital, l'âge moyen était de 62,67 ans  $\pm$  14,6 ans allant de 22 à 99 ans, ce qui rejoint la littérature et concorde avec les études chinoises de Yao *et al.* et Char Leung avec respectivement une moyenne d'âge de 63 ans et 60 ans (140) (141).

Nous avons retrouvé que l'âge des patients était plus élevé chez les décédés que chez les survivants avec un âge moyen de 71 ans et 62 ans respectivement ( $p = 0,000$ ), ce qui est confirmé par de nombreuses études dont celle de Álvarez-Arroyo *et al.* en Espagne où l'âge moyen chez les décédés était de 82,1 ans et chez les survivants de 66,8 ans ( $p < 0,001$ ) (142) (143). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'affaiblissement des fonctions immunitaires chez les personnes âgées et les comorbidités associées.

Les D-dimères étaient plus élevés chez les personnes âgées, il existe une corrélation entre ces deux paramètres ( $p = 0,001$ ) ce qui est parallèle à l'étude de Sharp et Ghodke réalisée en Inde où la relation entre l'âge et les D-dimères sans distinction du sexe était statistiquement significative ( $p = 0,02$ ) avec une équation de courbe  $y = 22.767x + 250$  et  $R^2 = 0.0587$  (144). Cette différence peut être expliquée par l'existence d'une augmentation physiologique des D-dimères chez les personnes âgées.

Notre population était à prédominance masculine (62,8 %) avec un sex-ratio de 1,69 ce qui était le cas dans divers population étudiées notamment en Chine où dans l'étude de Huang et *al.* et celle de Chen et *al.* le pourcentage des patients de sexe masculin était de 73% et 67,7% respectivement (145) (146). Selon Garima Sharma et *al.*, la sensibilité réduite des femmes à l'infection pourrait être attribuée à la protection des œstrogènes qui jouent un rôle important dans l'immunité innée et adaptative ainsi qu'à une expression moins importante du récepteur ACE2 transmembranaire comparé aux hommes.

Dans notre étude il y avait plus de décès chez les hommes que chez les femmes mais sans signification statistique ( $p = 0,719$ ) ce qui est également retrouvé dans de nombreuses études, en effet l'étude de Salje et *al.* réalisée en France a retrouvé que 60,3% des décès étaient des hommes (142) (147). Cela peut être expliqué par la fréquence élevée des facteurs de risques de sévérité du COVID-19 dans la population masculine (148).

Les taux de D-dimères étaient légèrement plus élevé chez les hommes que chez les femmes ( $p = 0,524$ ) ce qui a également été retrouvé par l'étude de Marik et *al.* réalisée en Virginie, USA (147).

Sur l'ensemble de la population, on a retrouvé des antécédents de maladies cardiovasculaires, diabète et de maladies respiratoires avec respectivement 47,98%, 36,32% et 10,31%, ces comorbidités sont en général prédominantes dans plusieurs populations, on cite celle de Huang et *al.* où 30% des patients souffraient de maladies cardiovasculaires et 20% de souffraient de diabète (143) (146) (148). Dans notre étude, les comorbidités ne sont corrélées ni avec l'évolution ni avec les taux de D-dimères ( $p > 0,05$ ).

Sur le plan clinique, 34,2% des malades avaient une atteinte pulmonaire étendue et 7,4% avaient une atteinte critique, des résultats semblables ont été rapportés dans une étude algérienne de Kadi et *al.* avec 37,26% d'atteintes étendues et 7,85% d'atteintes critiques (149).

Au sujet de la SaO<sub>2</sub>, 28,8% des patients étaient admis avec des valeurs < 85%, ce qui se rapproche aux résultats retrouvés par Mejià et *al.* au Pérou où 28,46% des patients étaient admis avec une SaO<sub>2</sub> < 80% (150).

Les valeurs de SaO<sub>2</sub> avaient un impact sur la mortalité ( $p < 0,01$ ) ce qui n'était pas le cas du degré de l'atteinte pulmonaire ( $p = 0,744$ ). Par ailleurs, ces deux paramètres n'avaient pas de lien avec les taux de D-dimères ( $p > 0,05$ ), ce qui a été également décrit au Népal par Poudel et *al.* ( $p = 0,085$ ) pour la SaO<sub>2</sub>.

Parmi les 181 patients ayant réalisés une PCR, 68,51% avaient une PCR positive et elle était négative pour les 31,49 % restants.

A propos du bilan d'hémostase, nous avons retrouvé des taux de TP et de TCA normaux tandis que les taux de fibrinogène étaient élevés chez 63,3% des patients chez qui il a été réalisé. Des résultats similaires étaient retrouvés dans d'autres études dont celle de Sui et *al.* réalisée aux USA où 67,2% des patients avaient des taux de fibrinogène augmentés (151) (152).

Concernant les autres paramètres biologiques, nous avons retrouvé 72,2% de lymphopénie, 39,7% d'hyperneutrophilie, 27,9% d'hyperleucocytose, 7,9% de thrombopénie, 3,9% de thrombocytose et 37,6% de CRP > 100 mg/L, ce qui correspond aux résultats trouvés dans deux études maghrébines (153) (154). Il est à noter que parmi ces paramètres, certains sont corrélés à la mortalité : PNN ( $p = 0,03$ ), plaquettes ( $p = 0,0001$ ) et RNL ( $p = 0,007$ ). Aucune corrélation des paramètres biologiques avec les D-dimères n'a été décrite dans notre étude ( $> 0,05$ ).

Sur les 288 patients, 268 ont reçu un traitement par HBPM dont 52,98% avaient reçus des doses préventives et 47,02% des doses curatives.

En ce qui nous concerne, nous avons noté à propos des D-dimères que 61,8% des patients ont un taux élevé par rapport au taux normal. En comparant les valeurs moyennes de ce paramètre entre les survivants (1509,89 µg/L) et les décédés (3631,78 µg/L) on a retrouvé une différence fortement significative ( $p = 0,001$ ). En effet, plusieurs études ont établi un lien entre un taux de D-dimères élevé et la gravité de la maladie COVID-19 et un mauvais pronostic pour le patient, on cite :

Etude	Pays	D-dimères ( $\mu\text{g/L}$ )		Valeur P
		Survivants	Non survivants	
Tang <i>et al.</i>	Chine	610	2120	< 0,01
Singh <i>et al.</i>	Inde	1268,66	4026,50	< 0,01

La raison la plus fréquemment citée dans la littérature pour l'élévation des D-dimères comprend la virémie et le syndrome de tempête cytokinique, dans lequel la montée des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-alpha) est insuffisamment contrôlée par les facteurs anti-inflammatoires qui activent la cascade de la coagulation. L'hypoxie elle-même conduit à l'activation de la voie de signalisation dépendante de facteurs prédisposant à la thrombose.

Afin d'estimer la valeur prédictive des taux de D-dimères, nous avons établi une courbe ROC (AUC = 0,733 ; p = 0,003) qui a révélé que les taux élevés de D-dimères sont prédictifs de la mortalité.

L'indice de Youden nous a permis de déterminer ce seuil prédictif qui était de 947,27  $\mu\text{g/L}$  avec une sensibilité de 62,6% et une spécificité de 62,2%. Ces résultats se rapprochent à ceux retrouvés dans plusieurs études :

Etude	Pays	Seuil ( $\mu\text{g/L}$ )	AUC	Sensibilité %	Spécificité %
Yao <i>et al.</i>	Chine	2140	0,850	88,2	71,3
Zhang <i>et al.</i>	Chine	2000	0,890	92,3	83,3
Chocron <i>et al.</i>	France	1228	0,649	71,1	56,6
Poudel <i>et al.</i>	Népal	1500	0,807	70,6	78,4

La courbe de Kaplan-Meier pour les niveaux de D-dimères ont montré que le niveau de D-dimères  $\geq 947,27 \mu\text{g/L}$  était le prédicteur significatif des décès ultérieurs (pLog Rank = 0,032). Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans les études citées ci-dessus.

La différence du seuil retrouvé dans notre étude comparé aux études citées peut être expliquée par :

- La variabilité des méthodes de dosages des D-dimères utilisées dans notre étude.
- A notre niveau, le dosage des D-dimères a été effectué dans un cadre diagnostique et non pas dans un cadre de recherche.
- Taille de l'échantillonnage et moment du dosage des D-dimères.

L'étude de la relation entre le seuil des D-dimères et les autres paramètres a révélé une fois de plus l'existence d'une corrélation avec l'âge et l'évolution ainsi que la CRP. En effet, les patients avec des D-dimères  $\geq 947,27 \mu\text{g/L}$  étaient significativement plus âgés ( $p = 0,002$ ) que ceux avec des D-dimères  $< 947,27 \mu\text{g/L}$ . La majorité des patients décédés (23 patients) ont eu une valeur de DD  $\geq 947,27 \mu\text{g/L}$  tandis que la majorité des patients ayant évolué favorablement (154 patients) ont eu un taux inférieur à ce seuil ( $p = 0,004$ ). Concernant la CRP, elle était significativement plus élevée chez les individus avec des taux de D-dimères supérieurs au seuil décrit ( $p = 0,016$ ).

Le dosage des D-dimères est un test de laboratoire largement disponible, relativement peu coûteux et facile à réaliser, et notre étude a révélé qu'il a une bonne précision pour prédire la mortalité hospitalière chez les patients COVID-19. Il peut être utilisé comme mesure pour identifier les cas à haut risque et peut aider à choisir une gestion appropriée.

L'incorporation des D-dimères dans les enquêtes de routine et l'évaluation des risques des patients atteints de COVID-19 peut s'avérer utile pour relever ce défi sanitaire mondial.

# *Conclusion et Perspectives*

La COVID-19 est une infection respiratoire à SARS-CoV-2 qui peut entraîner des défaillances multiviscérales. D'après les résultats de certaines études, la réponse inflammatoire sévère et d'autres caractéristiques de la maladie contribuent à un profil procoagulant qui prédispose aux événements thrombotiques. Cet état d'hypercoagulabilité inclut essentiellement une élévation accrue des taux de D-Dimères. Il a été démontré dans plusieurs études que cette élévation est associée à des résultats défavorables. Cependant, la valeur seuil des D-Dimères à l'admission pour prédire la mortalité reste à déterminer pour la population algérienne.

Le but de notre étude était donc d'évaluer la valeur pronostique des D-Dimères chez les patients atteints par la COVID-19, de ce fait nous avons déterminé un seuil de D-Dimères de 947,27 µg/L à partir duquel le risque de mortalité augmente.

On a conclu que le dosage des D-Dimères pourrait servir de marqueur pronostique permettant une meilleure prise en charge des patients.

#### **Perspectives**

- Un suivi rapproché de la cinétique des D-Dimères notamment dès les premiers jours d'hospitalisation devrait être renforcé chez les patients COVID-19.
- 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.
- Il est important de réaliser des études plus approfondies en Algérie, en travaillant sur un échantillon de population beaucoup plus large afin de déterminer le seuil des D-dimères prédictifs de mortalité.

# *Références Bibliographiques*

1. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Al Suwaidi H, Al-Marzouqi AHH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses*. 10 mai 2020;12(5):526.
2. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
3. Elketroussi F, Makhoul B. Épidémiologie descriptive de la COVID-19 au niveau de la wilaya de Saida, Algérie, durant l'année 2020. *Rev Epidemiol Sante Publique*. juin 2021;69:S52.
4. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
6. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 26 mai 2020;10.1097/CCM.0000000000004458.
7. Covid-19 : une maladie vasculaire associée à une coagulopathie [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2020\\_gendron\\_n\\_covid-19\\_coagulopathie\\_biologiste.pdf](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2020_gendron_n_covid-19_coagulopathie_biologiste.pdf)
8. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 28 févr 2020;NEJMoa2002032.
9. Horellou MH, Flaujac C, Gouin Thibault I. Hémostase : physiologie et principaux test d'exploration. *EMC - Traité de médecine AKOS*. avr 2012;7(2):1-4.
10. de Revel T. Physiologie de l'hémostase The Normal Haemostatic Process. :11.
11. Nizamaldin Y, Abi Najm S, El Hage M, Samson J. Hémostase locale en chirurgie orale. 1<sup>ère</sup> partie : physiologie de l'hémostase. *Med Buccale Chir Buccale*. avr 2012;18(2):119-27.
12. Clavet C. Diagnostic de la coagulopathie: méthode classique contre tests de diagnostic rapide. Application au dosage du fibrinogène. :115.
13. Philippe de Moerloose, Françoise Boehlen. HEMOSTASE 2005-2006. Service d'Angiologie et Hémostase Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève; 27 p.
14. Bezeaud A, Guillin MC. Physiologie de la coagulation. *EMC - Hématologie*. janv 2006;1(1):1-7.
15. Benkirane S, Benjelloun I, Najimi H, Souieh M, Zerrou A, Masrar A. Concept actuel de la coagulation. *Maroc Médical*. 2009;7.

16. Masson E. Place des concentrés de fibrinogène dans la prise en charge des hémorragies : position du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1211763/place-des-concentres-de-fibrinogene-dans-la-prise->
17. Tournoys A. Physiologie de l'hémostase. :7.
18. Kaur J, Jain A. Fibrinogen [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537184/>
19. Tiscia GL, Margaglione M. Human Fibrinogen: Molecular and Genetic Aspects of Congenital Disorders. *Int J Mol Sci.* 29 mai 2018;19(6):1597.
20. Henneuse A, Frere C. Fibrinogène [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/es/article/1020397/fibrinogene>
21. Machlus KR, Cardenas JC, Church FC, Wolberg AS. Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis, and resistance to thrombolysis in mice - PMC [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/pmc/articles/PMC3100702/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=fr&\\_x\\_tr\\_hl=fr&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/pmc/articles/PMC3100702/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=fr&_x_tr_hl=fr&_x_tr_pto=sc)
22. Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies. *Semin Thromb Hemost.* 28 mars 2016;42(04):366-74.
23. Medved L, Weisel JW. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* févr 2009;7(2):355.
24. Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. :8.
25. Lebrazi J, Samama MM, Bachmann F. Système du plasminogène et son exploration. *EMC - Hématologie.* janv 2006;1(1):1-18.
26. Alessi MC. Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVD. :8.
27. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* janv 2015;29(1):17-24.
28. Faure S. Fibrinolytiques. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 mars 2014;53(534):53-6.
29. Boutière-Albanèse B. PDF (produits de dégradation fibrinogène/fibrine) [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61199/pdf-produits-de-degradation-fibrinogenefibrine>
30. Produits de dégradation du fibrinogène [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PDF.pdf>
31. PDF - Produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine - plasma [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/PDF/>

32. Weinmann L. Le dosage des monomères de fibrine: étude in vitro, et intérêt en traumatologie. :115.
33. Dosage des monomères de fibrine : intérêt et interprétation [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://ch-stmalodinan.manuelprelevement.fr/DocumentNew.aspx?idDoc=15783>
34. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 7 nov 2017;70(19):2411-20.
35. Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, ten Cate H, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 17 nov 2018;55(8):548-77.
36. Masson E. D-dimères [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/891420/d-dimeres>
37. D-Dimères pour l'exclusion de la maladie thromboembolique [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.biomerieux.fr/sites/subsidiary\\_fr/files/livret\\_d-dimer\\_biomerieux.pdf](https://www.biomerieux.fr/sites/subsidiary_fr/files/livret_d-dimer_biomerieux.pdf)
38. Nougier C, Marijon A. Caractéristiques immuno-analytiques des D-dimères. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. avr 2012;27(2):83-8.
39. Iwuji K, Almekdash H, Nugent KM, Islam E, Hyde B, Kopel J, et al. Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *J Prim Care Community Health*. 23 nov 2021;12:21501327211054996.
40. Ducloy-Bouthors AS. Coagulation chez la femme enceinte. :4.
41. Boehlen F, de Moerloose, Epiney M. Evolution des D-dimères Durant la grossesse et le post-partum: résultats de deux études [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-4/evolution-des-d-dimeres-durant-la-grossesse-et-le-post-partum-resultats-de-deux-etudes>
42. Claessens YÉ, Ray P. Les biomarqueurs en médecine d'urgence: des données biologiques au lit du malade. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer; 2012. (Références en médecine d'urgence).
43. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. déc 2018;24(9 Suppl):8S-28S.
44. Haley M, Phillippe P. Overview of Venous Thromboembolism. *Supplements and Featured Publications* [Internet]. 27 déc 2017 [cité 5 avr 2022];23(20). Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/overview-of-venous-thromboembolism>
45. Fournier Y, Moix PA, Hugli O. Dissection aortique aiguë : utilité diagnostique des D-dimères [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-167/dissection-aortique-aigue-utilite-diagnostique-des-d-dimeres>

46. Asha SE, Miers JW. A Systematic Review and Meta-analysis of D-dimer as a Rule-out Test for Suspected Acute Aortic Dissection. *Annals of Emergency Medicine*. 1 oct 2015;66(4):368-78.
47. Tsakiris D. D-Dimere. *Forum Med Suisse* [Internet]. 6 févr 2008 [cité 6 avr 2022];8(06). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2008.06402>
48. Hardy M, Douxfils J, Dogné JM, Lessire S, Chatelain B, Testa S, et al. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: what is the role of the hemostasis laboratory? *Annales de Biologie Clinique*. oct 2020;78(5):471-81.
49. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(2):223-33.
50. Rafee A, Herlikar D, Gilbert R, Stockwell R, McLauchlan G. D-Dimer in the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis Following Total Hip and Knee Replacement: A Prospective Study. *Ann R Coll Surg Engl*. mars 2008;90(2):123-6.
51. Simmons JW, Powell MF. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*. 1 déc 2016;117:iii31-43.
52. Siah S, El Farouki A. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez le brûlé. *Ann Burns Fire Disasters*. 30 juin 2014;27(2):76-81.
53. Brunet P, Faure V, Moal V, Berland Y. Troubles de l'hémostase au cours de l'insuffisance rénale chronique. *EMC - Néphrologie*. janv 2006;1(1):1-7.
54. Touaoussa A, El Youssi H, El Hassani I, Hanouf D, El Bergui I, Zoulati G, et al. Disseminated intravascular coagulation: clinical and biological diagnosis. *Annales de biologie clinique*. nov 2015;73(6):657-63.
55. Rouzioux C. Les variants du SARS-CoV-2 face au dépistage et aux vaccins. *Bull Acad Natl Med*. févr 2022;206(2):215-8.
56. Manus JM. Covid-19 à Sars-CoV-2 : comprendre le début pour en voir la fin. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 oct 2021;2021(535):14-5.
57. Adnet J, Dina J. Virus grippaux et Sars-CoV-2, sommes-nous prêts pour le futur ? *Actual Pharm*. juill 2021;60(608):28-35.
58. CHAPITRE38\_CORONAVIRUS\_TVM2019.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38\\_CORONAVIRUS\\_TVM2019.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf)
59. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*. 2 mars 2020;21(5):730-8.
60. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. mars 2021;19(3):155-70.

61. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci.* déc 2021;41(6):1037-51.
62. Rouzioux C. Les variants du SARS-CoV-2 face au dépistage et aux vaccins. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 1 févr 2022;206(2):215-8.
63. Mohapatra RK, Tiwari R, Sarangi AK, Islam MdR, Chakraborty C, Dhama K. Omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2: Concerns, challenges, and recent updates. *Journal of Medical Virology* [Internet]. [cité 5 avr 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.27633>
64. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol.* mars 2021;61(3):180-202.
65. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* nov 2020;85:104502.
66. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio.* 2020;31(619):15-20.
67. Mahieu R, Dubée V. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19. *Actual Pharm.* oct 2020;59(599):24-6.
68. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
69. Wang C, Wang Z, Wang G, Lau JYN, Zhang K, Li W. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther.* 8 mars 2021;6(1):114.
70. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells.* 21 janv 2021;10(2):206.
71. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol.* 6 janv 2021;1-10.
72. L'impact de la COVID19 sur les personnes âgées [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/old\\_persons\\_french\\_0.pdf](https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/old_persons_french_0.pdf)
73. WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Children-and-adolescents-2021.1-fre.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/346552/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Children-and-adolescents-2021.1-fre.pdf>
74. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MdZ, Chan M, Islam MdS, Haider N, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 22 janv 2021;39(4):667-77.
75. Létalité [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/lexique/letalite/>

76. Abdollahi E, Champredon D, Langley JM, Galvani AP, Moghadas SM. Estimations du taux de létalité de la COVID-19 au Canada et aux États-Unis sur une période donnée. *CMAJ*. 16 nov 2020;192(46):E1482-6.
77. Barco AA del, Ortega MA. Epidemiología y salud pública en la epidemia de la COVID-19. *Medicine (Madr)*. déc 2020;13(23):1297-304.
78. N AC. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19 [Internet]. Elsevier Connect. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19>
79. Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. *Front Pediatr*. 23 avr 2020;8:206.
80. Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic. *JACC Case Rep*. 4 mai 2020;2(9):1407-10.
81. SARS-CoV-2, COVID-19 et inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.stccc.org.tn/uploads/files/bulletinHebdomdaire/1c497fb3a6b8d7750a2e932991323041.pdf>
82. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 28 mai 2020;181(5):1036.
83. Tsoumbou-Bakana G, Traore B, Hassoune S, Nani S. Facteurs biologiques predictifs de formes graves de covid 19 predictive biological factors of severe forms of covid 19. 2020;7:6.
84. Plaçais L, Richier Q. [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *Rev Med Interne*. mai 2020;41(5):308-18.
85. Comité sur les mesures populationnelles. Revue rapide de la littérature scientifique : proportion de personnes asymptomatiques, leur réponse immunitaire et leur potentiel de transmission de la COVID-19. :14.
86. Martinot M, Eyriey M, Gravier S, Bonijoly T, Mohseni-Zadeh M, Braumeisen C, et al. Facteur de risque d'évolution défavorable et manifestations extra-pulmonaires au cours du COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 sept 2020;50(6, Supplement):S81.
87. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 1 oct 2021;21(125):297-303.
88. Taghboulit N, Voiriot G, Demoule A, Helms J. Infections sévères à SARS-CoV-2. *Rev Malad Respir Actual*. juin 2021;13(1):1S68-71.
89. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. mai 2021;97(1147):312-20.

90. Salmon Céron D, Davido B, Tubiana R, Linard F, Tourette Turgis C, Oustric P, et al. Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long : formes cliniques et prise en charge - ScienceDirect [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772743221000118>
91. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>
92. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):869-75.
93. Al-Jahdhami I, Al-Naamani K, Al-Mawali A. The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman Med J.* 26 janv 2021;36(1):e220.
94. Covid-19 : actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942>
95. Hamadouche M. Lien entre l'âge et les formes sévères de Covid-19. Application à la décision d'aptitude médicale du personnel de santé. 1 mai 2020;V:84-8.
96. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 5 mars 2020;1-2.
97. Azevedo RB. Covid-19 et le système cardiovasculaire : une revue complète - PubMed [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719447/>
98. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(3):151-7.
99. Picard F, Adjedj J, Varenne O. Le diabète, une pathologie prothrombotique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 1 déc 2017;66(6):385-92.
100. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* déc 2020;13(12):1833-9.
101. Muller M, Bulubas I, Vogel T. Les facteurs pronostiques dans la Covid-19. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie.* oct 2021;21(125):304-12.
102. Zecher BF, Buescher G, Willemse J, Walmsley M, Taylor A, Leburgue A, et al. Prevalence of COVID-19 in patients with autoimmune liver disease in Europe: A patient-oriented online survey. *United European Gastroenterol J.* sept 2021;9(7):797-808.
103. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* nov 2020;73(5):1231-40.

104. Définitions de cas de COVID-19 de l'OMS [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338386/WHO-2019-nCoV-Surveillance\\_Case\\_Definition-2020.2-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338386/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
105. Pozzetto B, Delolme M, Rigail J, Lleres-Vadeboin M, Verhoeven P, Grattard F, et al. Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. 2021;12.
106. Caumes E. L'infection à SARS-CoV-2. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. oct 2020;2020(291):2-4.
107. Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. Actual Pharm. oct 2020;59(599):18-23.
108. Nahon M. COVID-19 : mise au point - Médecine d'urgence - Urgences médicales [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: [https://urgences-serveur.fr/covid-19-mise-au-point.html?fbclid=IwAR3UBZFTkTk3NfIDxY9\\_I42nPpNZ0Kc0Uqg8pEA7ZJEKCO\\_ugsw5Iuivln8#Tests-de-detection-du-virus-et-de-l-immunite](https://urgences-serveur.fr/covid-19-mise-au-point.html?fbclid=IwAR3UBZFTkTk3NfIDxY9_I42nPpNZ0Kc0Uqg8pEA7ZJEKCO_ugsw5Iuivln8#Tests-de-detection-du-virus-et-de-l-immunite)
109. Bertholom C. Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. Option/Bio. 2021;32(627):15-7.
110. Drain PK. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. New England Journal of Medicine. 20 janv 2022;386(3):264-72.
111. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle. sept 2020;3(4):249-58.
112. Matusik É, Ayadi M, Picard N. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. Actual Pharm. oct 2020;59(599):27-33.
113. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochweg B, Bartoszko J, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. BMJ. 1 mars 2021;n526.
114. Les traitements contre la COVID-19 [Internet]. VIDAL. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/traitements.html>
115. Nouveau coronavirus (2019-nCoV): conseils au grand public [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
116. Eroglu B, Nuwarda RF, Ramzan I, Kayser V. A Narrative Review of COVID-19 Vaccines. Vaccines (Basel). 31 déc 2021;10(1):62.
117. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. avr 2020;18(4):844-7.
118. Billett H, Morayma Reyes-Gil, James Szymanski, Kenji Ikemura, Lindsay R. Stahl, Yungtai Lo, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and

- Apixaban on Mortality [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7869055/>
119. Tazi Mezalek Z. COVID-19 : coagulopathie et thrombose. *La Revue de Médecine Interne*. févr 2021;42(2):93-100.
  120. Trimaille A, Bonnet G. COVID-19 et pathologie thromboembolique veineuse. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. déc 2020;69(6):370-5.
  121. Menachery VD, Gralinski LE. Coagulation and wound repair during COVID-19. *J Heart Lung Transplant*. oct 2021;40(10):1076-81.
  122. Satre Buisson L. Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *Prat Anesth Reanim*. sept 2020;24(4):190-5.
  123. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi MLE, Pancani S, Semeraro V, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res*. 13 juill 2020;6(2):00260-2020.
  124. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *Ai T*, éditeur. *PLoS ONE*. 26 août 2021;16(8):e0256744.
  125. Hannachi N, Camoin-Jau L. Coagulopathie chez les patients COVID-19 : quelle prise en charge thérapeutique ? :5.
  126. Hong LZ, Shou ZX, Zheng DM, Jin X. The most important biomarker associated with coagulation and inflammation among COVID-19 patients. *Mol Cell Biochem*. 19 mars 2021;1-9.
  127. Nair AS, Gopal S, Kurpad K, Bayambe S, Gandhi K, Maharaul M, et al. The prognostic significance of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *Critical Care Medicine*. 2021;67-67.
  128. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 20 mai 2020;18:206.
  129. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 26 mars 2020;10.1002/jmv.25767.
  130. Hermans C, Lambert C. COVID-19 : une maladie thrombotique ? :6.
  131. Hatri A, Hamamid N, Babaahmed M, Guermaz R, Zekri S, Brouri M. Gestion du traitement anticoagulant durant la pandémie (covid 19) Avis du collège algérien des enseignants de médecine vasculaire. :21.
  132. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Nguyen P, Godier A, et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase propositions du GIHP et du GFHT. :5.

133. Godon A, Tacquard CA, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Lasne D, et al. Prévention du risque thromboembolique veineux et surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour COVID-19 : propositions réactualisées (avril 2021). Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT). *Anesthésie & Réanimation*. nov 2021;7(6):467-76.
134. Boneu B. Anticoagulants – utilisation pratique. *EMC - Cardiologie*. janv 2006;1(1):1-8.
135. Delrue M. Héparines : utilisation pratique. :13.
136. Samama MM, Desnoyers PC. Héparines [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/865/heparines>
137. Blondon M, Robert-Ebadi H. Covid-19, anticoagulation et maladie thromboembolique veineuse : qu'a-t-on appris ? *Revue Médicale Suisse*. 2021;17(762):2140-4.
138. Hermans C, Goldman M. Thromboses et vaccins : un nouveau défi de la pandémie COVID-19. :9.
139. Gris JC. Étapes préanalytiques en hémostase. *EMC - Biologie médicale*. janv 2011;6(3):1-7.
140. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of Intensive Care*. 10 juill 2020;8(1):49.
141. Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mechanisms of Ageing and Development*. juin 2020;188:111255.
142. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 10 juill 2020;369(6500):208-11.
143. Laura Álvarez-Arroyo. Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con COVID-19 hospitalizados en España | *Gaceta Médica de México* [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.gacetamedicademexico.com/frame\\_eng.php?id=549](https://www.gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=549)
144. Sharp K, Ghodke B. D-dimer Levels in COVID-19 Patients and Its Correlation with Age and Gender: A Retrospective Analysis. 2020;(7):9.
145. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
146. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China - The *Lancet* [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)30183-5/fulltext?fbclid=IwAR3p4WVz2ctTsTynMUM9kK6OHsGeD1XUZ0pdUIUpPcoYzu0lbla\\_CeoWcXQ](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)30183-5/fulltext?fbclid=IwAR3p4WVz2ctTsTynMUM9kK6OHsGeD1XUZ0pdUIUpPcoYzu0lbla_CeoWcXQ)
147. Marik PE, DePerrior SE, Ahmad Q, Dodani S. Gender-based disparities in COVID-19 patient outcomes. *Journal of Investigative Medicine*. 1 avr 2021;69(4):814-8.

148. Ketfi A, Chabati O, Chemali S, Mahjoub M, Gharnaout M, Touahri R, et al. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. *Pan Afr Med J.* 15 juin 2020;35(Suppl 2):77.
149. Kadi A, Kheliouen A, Hadadou L, Bellal AR, Baough L, Zidouni N, et al. Les caractéristiques des patients pris en charge pour une infection COVID-19 dans un service de pneumologie. :8.
150. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One.* 28 déc 2020;15(12):e0244171.
151. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* juill 2020;18(7):1738-42.
152. Sui J, Noubouossie D, Gandotora S, Cao L. *Frontières | Un taux élevé de fibrinogène plasmatique est associé à une inflammation excessive et à la gravité de la maladie chez les patients atteints de COVID-19 | Microbiologie cellulaire et infectieuse [Internet].* [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.734005/full>
153. Moueden AM, Seghier F. Profil hématologique des patients atteints de COVID-19 au niveau du CHU d'Oran en Algérie. *Alger J health sci (Online Oran).* 2021;22-9.
154. Garrouche F, Mezrigui R, Abidi S, Chouchene S, Salah NB, Hassine M. Etude des anomalies de l'hémogramme associées au SARS-COV 2. :1.

## Annexe I: Fiche de renseignements

Centre Hospitalo-Universitaire NEDIR Mohammed - TIZI OUZOU

Laboratoire des Urgences

Fiche de Renseignements

### Dosage des D-Dimères chez les patients COVID-19

Nom et prénom du patient : ..... Âge : .....  
Service : ..... Date du prélèvement.....

#### ANTECEDENTS

- Maladies cardio vasculaire                       Diabète  
 Maladies respiratoires/pulmonaires             Insuffisance rénale  
 ATCD d'évènements thromboemboliques       Obésité

#### CLINIQUE

- Atteinte peu sévère     Atteinte modérée                       Atteinte sévère  
 • SaO2 : .....FC..... T(°c).....                       Décompensation respiratoire  
 • Évènements thromboemboliques : .....  
 • Signes de CIVD.....

#### RADIOLOGIE

- Scanner (% Atteinte pulmonaire) .....  
 Angioscanner .....  
 Doppler Vasculaire .....

#### BIOLOGIE

- RT- PCR : Positive    Négative    Non faite  
 • Test Antigénique : Positif    Négatif    Non fait

Date	Hémostase				Hémogramme		
	TP (%)	TCK(s)	Fg(g/l)	D- Dimères (ng/ml)	GB (G/l)	Lyc (G/l)	Plq (G/l)

#### ÉVOLUTION

- Anticoagulation : Préventive    Curative / Dose .....  
 • Évolution : Favorable    Complications    Décès

Les prélèvements réalisés sur tubes citratés pour le dosage des D-Dimères doivent être accompagnés de cette fiche soigneusement remplie

**Annexe II: Fiche de résultats pour D-dimères sur Mini Vidas.****CENTRE HOSPITALO UNIVERSITAIRE DE TIZI-OUZOU****UNITE NEDIR MOHAMED****LABORATOIRE DES URGENCES**

DATE : .....

NOM : .....

PRENOM : .....

SERVICE : .....

**RESULTAT POUR D. DIMERES SUR VIDAS**

**Technique** : Détermination Immuno Enzymatique des produits de dégradation de la fibrine(FbDP) dans le plasma humain (Citrate De Sodium) par technique Enzyme Linked Fluorescent Assay). Associé à un test de probabilité clinique.

**Indication** : Ce test est indiqué pour exclure les thromboses veineuses profondes(TVP) et les Embolies Pulmonaires(EP) chez les patients non hospitalisés suspectés de TVP et EP.

Résultat : Taux du patient : .....ng/ml    Seuil de positivité Sup ou égal à 500 ng/ml

**Interférences** : Hémolyse, Hyper Lipémie, Hyper Bilirubinémie, Facteurs Rhumatoïdes.

**Faux Positifs** : Alitement, Chirurgie, Infection, Age plus de 80ans, Grossesse, Cancers.....

**Conclusion** : A confronter ce résultat aux données cliniques.

**Validé par :**

## Résumé

**Objectif :** Déterminer la valeur pronostique des D-dimères chez les patients COVID-19 et les éventuelles corrélations aux autres paramètres afin de prédire le risque de mortalité.

**Matériels et méthodes :** Etude descriptive, rétrospective, monocentrique qui a compris 288 patients atteints de COVID-19 hospitalisés durant la période allant d'Août 2020 à Décembre 2021 au sein du service de pneumo-phtisiologie de l'unité Belloua, Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou.

Les D-dimères ont été dosés par méthode immuno-enzymatique type ELFA.

L'association avec la mortalité a été évaluée à l'aide de la courbe ROC et la courbe de survie Kaplan-Meier.

**Résultats :** L'élévation des taux de D-dimères était proportionnelle au risque d'évolution défavorable. Lors de l'analyse de la survie, les taux de D-dimères étaient significativement associés à la mortalité (pLog Rank = 0,003). Une valeur seuil de D-dimères  $\geq 947,27$   $\mu\text{g/L}$  a été déterminée et pourrait prédire un mauvais pronostic avec une sensibilité de 62,6% et une spécificité de 62,2%.

**Conclusion :** Des taux de D-dimères  $\geq 947,27$   $\mu\text{g/L}$  constituent un facteur prédictif de mortalité chez les patients atteints de COVID-19.

**Mots-clés :** COVID-19, SARS-CoV-2, D-dimères, pronostic.

## Abstract

**Objective:** Determine the prognostic value of D-dimers in COVID-19 patients and possible correlations with other parameters in order to predict the risk of mortality.

**Materials and methods:** Descriptive, retrospective, monocentric study that included 288 COVID-19 patients hospitalized during the period from August 2020 to December 2021 in the pneumo- phtisiology department of the Belloua unit, Tizi-Ouzou University Hospital Center. D-dimers were measured by immuno- enzymatic method such as ELFA. The association with mortality was evaluated using the ROC curve and the survival curve Kaplan-Meier.

**Results:** The elevation of D-dimer levels was proportional to the risk of adverse evolution. In the survival analysis, D-dimer rates were significantly associated with mortality (pLog Rank-0.003). A threshold value of D-dimers  $\geq 947.27$   $\mu\text{g/L}$  was determined and which could predict a poor prognosis with a sensitivity of 62.6% and a specificity of 62.2%.

**Conclusion:** D-dimer levels  $\geq 947.27$   $\mu\text{g/L}$  are a mortality predictor factor in patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, D- dimers, prognosis.