



*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université Abbès Laghrour Khenchela*  
*Faculté des sciences de la nature et de la vie*  
*Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire*

**MEMOIRE**

**Présenté pour l'obtention du diplôme de**

**MASTER ACADEMIQUE**

**DOMAINE : Sciences de la nature et de la vie**

**FILIERE : Sciences Biologiques**

**OPTION: Microbiologie Appliquée**

**Thème**

**Le rôle du dosage des D - Dimères  
dans le diagnostic biologique et le  
traitement de la COVID-19**

**Présenté par :**

**HACHEMI Romaiassa et ZITOUNI Saida**

*Soutenu le 27/06/2022*

**Jury de soutenance**

**Président : M<sup>me</sup> BOUAKKAZ A (M.C.A) Univ. Abbès Laghrour –Khenchela**

**Encadreur : M<sup>me</sup> CHORFI K. (M.A.A) Univ. Abbès Laghrour –Khenchela**

**Examineur : M<sup>F</sup> BERTELLA A (M.C.B) Univ. Abbès Laghrour –Khenchela**

**Année universitaire 2021/ 2022**

## Remerciements

*Au nom de Dieu, le plus miséricordieux, et louange à Dieu, Paix et bénédiction sur son prophète, Mohammed صلى الله عليه وسلم, ultime envoyé.*

*Nous remercions tout d'abord DIEU miséricordieux et nous lui témoignons notre profonde reconnaissance et gratitude pour l'aide, le courage et la force qui nous a donné tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Merci aux membres du jury :*

*Dr. BOUAKKAZ A, Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury. On la remercie profondément.*

*Dr. BERTELLA A, Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela, nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'enrichir par vos remarques et propositions.*

*Nous voudrions aussi remercier très sincèrement notre encadreur CHORFI K, pour nous avoir encadrées, suivies, conseillées et aidées durant ce mémoire ainsi que pour sa grande patience.*

*Nous tenons à remercier aussi, le Chef de département de biologie moléculaire et cellulaire, Monsieur LARBAA R, ainsi que tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.*

*Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont apporté une aide quelconque afin de mener à bien ce projet.*

*Enfin, notre reconnaissance va à ceux qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de ce travail : nos familles.*

## Dédicaces

*Je dédie ce travail tout particulièrement à mes très chers parents.*

*Pour leur présence chaque fois que j'avais besoin d'eux, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur confiance, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, car c'est grâce à eux que j'ai pu arriver là où je suis. Je leur dois beaucoup,*

*A mes chers frères, Kamel, Samir et ma grande sœur AICHA, pour leur appui et leur encouragement,*

*A toute ma famille, pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

*A mes chères amies, Hachemi Romaiassa, et tous mes collègues de promotion avec qui j'ai partagé des moments inoubliables pendant mes études,*

*Je veux remercier également tout le staff du laboratoire ATawfiq et laboratoire KE.L.L.I.L pour leur accueil chaque fois que nous avons sollicité leur aide, ainsi que pour leurs multiples conseils. Nous n'oublierons pas votre gentillesse et soutien.*

*Enfin, à tous ceux qui par un sourire, un geste ou une parole ont contribué à la réalisation de ce travail.*

**Saida**

## Dédicaces

*A ma très chère mère (KELLIL SABAH)*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A mon très cher père (HACHEMI Hassen)*

*Ce travail est dédié à mon père, qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études.*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurais point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta présence à mes cotes a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Puisse Dieu, le très haut, vous accorde santé, bonheur et longue vie.*

*A mes très chers frères TAKI et Ahmed et Youcef*

*Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.*

**Romaissa**

# **Le rôle du dosage des D-Dimères dans le diagnostic biologique et le traitement de la COVID-19**

## **Résumé**

Depuis le début de la pandémie, la COVID-19 a touché plus de 525 millions de personnes dans le monde et entraîné environ 06 millions décès. Cela représente 13 % de décès supplémentaires par rapport aux prévisions normales sur deux ans. La mortalité liée au COVID est largement associée à une hypercoagulabilité et à un risque accru d'événements de thromboembolie veineuse (TEV), entraînant une thrombo-inflammation dans des conditions graves.

Au cours de notre période d'étude 681 patients confirmés Covid-19 se sont présentés aux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D<sup>r</sup> Kellil** (El Hamma) et **Le laboratoire "Ettawfik"** de la ville de Khenchela. Dans notre étude, la répartition des patients testés par sexe montre une prédominance féminine avec 57.1% chez les femmes contre 42.9% chez les hommes. Les femmes se fassent donc plus tester que les hommes. Le facteur âge était un facteur important, la population âgée de 20 à 60 ans était la plus dominante. Les résultats obtenus montrent que 353 tests sont positifs soit un taux de 51.84 % alors que 328 tests sont négatifs soit un taux de 48.16 %. La distribution des cas de dosage des D-Dimères positifs selon le sexe montre que le nombre des cas positif 208 cas (58.92%) est plus élevé chez les femmes que chez les hommes 145 cas (41.07%). Les différences entre les femmes et les hommes persistent aussi dans les catégories d'âge et suggère une cause biologique. La répartition des valeurs des D-Dimères par intervalle et selon le sexe montre que les hommes avaient un D-dimère maximal significativement plus élevé. Le diabète et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque de sévérité fréquents dans notre série.

**Mots clés :** COVID-19, D-Dimères, thromboembolie veineuse.

# **The role of D-dimer assay in the biological diagnosis and treatment of COVID-19**

## **Summary**

Since the start of the pandemic, COVID-19 has affected more than 525 million people worldwide and resulted in approximately 06 million deaths. This represents 13% more deaths than the normal two-year forecast. COVID-related mortality is widely associated with hypercoagulability and an increased risk of venous thromboembolism (VTE) events, leading to thrombo-inflammation in severe conditions.

During our study period, 681 confirmed Covid-19 patients presented themselves to the medical analysis laboratories: The D<sup>r</sup> Kellil laboratory (El Hamma) and The "Ettawfik" laboratory of the city of Khenchela. In our study, the distribution of patients tested by sex shows a female predominance with 57.1% in women against 42.9% in men. Women are therefore tested more than men. The age factor was an important factor; the population aged between 20 and 60 was the most dominant. The results obtained show that 353 tests are positive, with a rate of 51.84%, while 328 tests are negative, with a rate of 48.16%. The distribution of positive D-Dimer assay cases by sex shows that the number of positive cases 208 cases (58.92%) is higher in women than in men 145 cases (41.07%). Differences between women and men also persist across age categories and suggest a biological cause. The distribution of D-dimer values by interval and by sex shows that men had a significantly higher maximum D-dimer. Diabetes and arterial hypertension are frequent risk factors for severity in our serie.

**Keywords:** COVID-19, D-Dimers, venous thromboembolism.

## دور قياس الـ D-dimer في التشخيص البيولوجي لفيروس كورونا

### ملخص

منذ بداية الوباء، أثر فيروس كورونا على أكثر من 525 مليون شخص في جميع أنحاء العالم وأسفر عن ما يقارب 06 مليون حالة وفاة. وهذا يمثل 13%. وفيات أكثر من التوقعات العادية لمدة عامين.

ترتبط الوفيات المرتبطة بفيروس كورونا على نطاق واسع بفرط تخثر الدم وزيادة خطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية (VTE)، مما يؤدي إلى التهاب الاوردة الدموية في الحالات الشديدة.

خلال فترة تربصنا، قدم 681 مريضاً مؤكداً اصابتهم بفيروس كورونا إلى مختبرات التحاليل الطبية: مختبر الطبيب كليل بالحامة ومختبر التوفيق بمدينة خنشلة. في دراستنا، أظهر توزيع المرضى الذين تم اختبارهم حسب الجنس غلبة للنساء بنسبة 57.1%. مقابل 42.9% لدى الرجال. لان النساء قاموا بالتحليل أكثر من الرجال. العمر كان عاملاً مهماً؛ حيث ان غالبية المرضى تتراوح أعمارهم بين 20 و 60 عاماً. وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن 353 اختباراً كان إيجابياً، بنسبة 51.84%، بين ما جاءت نتيجة 328 اختباراً سلبية بنسبة 48.16%. يوضح توزيع حالات قياس الـ D-DIMER الإيجابية حسب الجنس أن عدد الحالات الإيجابية 208 حالة بنسبة 58.92% سجلت لدى النساء اكثر منه لدى الرجال و التي بلغت 145 حالة بنسبة 41.07%. تستمر الاختلافات بين النساء والرجال أيضاً في الفئات العمرية وهذا راجع إلى سبب بيولوجي.

يوضح توزيع قيم الـ D-DIMER حسب الفئات والجنس أن الرجال لديهم قيم D-DIMER أعلى بكثير. يعتبر داء السكري وارتفاع ضغط الدم من عوامل الخطر المتكررة بشدة في دراستنا.

الكلمات المفتاحية: وباء كوفيد 19، D-DIMERS، الجلطات الدموية الوريدية.

# *Table des matières*

## *Table des matières*

<i>Liste des tableaux</i> .....	<i>i</i>
<i>Liste des figures</i> .....	<i>ii</i>
<i>Liste des abréviations</i> .....	<i>iii</i>
<i>Liste des photographies</i> .....	<i>vi</i>

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
---------------------------	----------

### *Chapitre 1 : COVID-19*

I. Corona Virus Disease 2019 (Covid-19).....	4
I.1. Définition du COVID-19.....	4
I.2. Découverte de l'agent pathogène.....	4
I.3. Taxonomie du Coronavirus SARS-CoV-2.....	4
I.4. Structure du SARS-CoV-2.....	5
I.5. Organisation génomique du SARS-CoV2.....	6
I.6. Cycle de vie et réplication du SRAS-CoV-2.....	6
I.7. Modes de transmission.....	8
I.7.1. Transmission par contact et gouttelettes.....	8
I.7.2. Transmission par des surfaces infectées.....	8
I.7.3. Autres voies de transmission.....	8
I.8. Symptômes cliniques.....	8
I.9. Physiopathologie du Covid-19.....	9
II. Épidémiologie du COVID-19.....	10
II.1. Répartition à l'échelle mondiale.....	10
II.2. Répartition à l'échelle nationale.....	11
III. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2.....	12
III.1. Diagnostic biologique non spécifique.....	13
IV. Mesures préventives du COVID-19.....	14
V. Traitement pharmacologique du COVID-19.....	15
VI. Développement de vaccins contre COVID-19.....	16

### *Chapitre 2 : Hémostase et COVID 19*

I. l'hémostase.....	19
I.1. Hémostase primaire.....	19
I.1.1. Différentes étapes de l'hémostase primaire.....	20
I.1.1.1. Temps vasculaire.....	20
I.1.1.2. Temps plaquettaire.....	20
I.2. Coagulation.....	21
I.2.1. Déroulement de la coagulation.....	21
I.2.1.1. La voie extrinsèque.....	22
I.2.1.2. La voie intrinsèque.....	22
I.2.1.2. La voie commune.....	22
I.3. La fibrinolyse.....	23

I.3.1. Les D-dimères.....	23
I.3.1.1. Les étapes de formation des D-dimères.....	24
II. Exploration biologique de l'hémostase.....	25
II.1. Exploration de l'hémostase primaire.....	26
II.1.1. La numération plaquettaire.....	26
II.1.2. Temps de saignement .....	26
II.2. Les tests explorant la coagulation .....	26
II.2.1. Temps de céphaline avec activateur.....	27
II.2.2. Temps de Quick.....	27
II.2.3. Temps de thrombine et dosage du fibrinogène.....	27
II.3. Exploration de la fibrinolyse.....	27
II.3.1. Méthodes de dosage des D-dimères.....	28
III. Hémostase et COVID-19.....	29
III.1. La coagulopathie liée à la COVID-19 .....	29
III.2. Biomarqueurs et diagnostic de la coagulopathie.....	32

### ***Matériel et méthodes***

I. Type, lieu et période d'étude .....	34
II. Mode opératoire.....	35
II.1. Phase pré-analytique.....	35
II.2. Phase analytique.....	37
II.2.1. Principe opératoire .....	38
II.2.2. Calcul des résultats .....	38
II.2.3. Interprétation des résultats.....	39

### ***Résultats et discussion***

I. Caractéristiques épidémiologiques.....	41
I.1. La population étudiée en Avril 2022.....	41
II. Analyse statistique.....	41
II.1. Répartition des patients testés par sexe.....	42
II.2. Répartition des patients testés par tranche d'âge.....	43
II.3. Résultats des tests de dosage des D-Dimères.....	44
II.4. Répartition des résultats positifs par sexe.....	46
II.5. Répartition des résultats positifs selon les tranches d'âge.....	48
II.6. D-Dimères et facteurs de risque.....	50

<b>Conclusion.....</b>	<b>53</b>
------------------------	-----------

<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>56</b>
---	-----------

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Les grands groupes de vaccins COVID-19 ainsi que les firmes ou entreprises qui les ont conçus.....	<b>17</b>
<b>Tableau II</b> : Facteurs et protéines de la coagulation.....	<b>21</b>
<b>Tableau III</b> : Intervalles des valeur de D-Dimères.....	<b>46</b>

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Classification du SARS-CoV-2.....	<b>04</b>
<b>Figure02</b> : Forme et structure du virion SARS-CoV-2.....	<b>05</b>
<b>Figure 03</b> : Structure du génome du SARS-CoV-2.....	<b>06</b>
<b>Figure 04</b> : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes.....	<b>07</b>
<b>Figure 05</b> : Physiopathologie du COVID-19.....	<b>10</b>
<b>Figure 06</b> : Le nombre de cas de COVID-19 pour 100.000 habitants dans le monde entre le 8 et le 14 février 2022.....	<b>11</b>
<b>Figure 07</b> : Stratégies de diagnostic de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).....	<b>13</b>
<b>Figure 08</b> : Multiplication virale du SRAS-Cov-2 et les potentielles cibles médicamenteuses,.....	<b>15</b>
<b>Figure 09</b> : Physiologie de l'hémostase.....	<b>19</b>
<b>Figure 10</b> : Schéma simplifié de la cascade classique de la coagulation.....	<b>22</b>
<b>Figure 11</b> : Formation et dégradation de la fibrine.....	<b>23</b>
<b>Figure 12</b> : Biosynthèse des D-dimères.....	<b>24</b>
<b>Figure 13</b> : Mécanismes possibles de la thrombose dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et répercussions cliniques.....	<b>30</b>
<b>Figure 14</b> : Interleukine - 6 et orage cytokinique.....	<b>31</b>
<b>Figure 15</b> : Principe de détection des anticorps primaires par immunodosage de type «sandwich».....	<b>37</b>
<b>Figure 16</b> : Distribution des patients testés par sexe.....	<b>42</b>
<b>Figure 17</b> : Distribution des patients testés par tranches d'âge.....	<b>44</b>
<b>Figure 18</b> : Résultats des tests du dosage des D-Dimères.....	<b>45</b>
<b>Figure 19</b> : Distribution des dosages positifs par sexe.....	<b>46</b>
<b>Figure 20</b> : Distribution des tests positifs par sexe et par tranche d'âge.....	<b>48</b>
<b>Figure 21</b> : La répartition des valeurs des D-Dimères parintervalle et selon le sexe.....	<b>49</b>

## Liste des photographies

<b>Photographie 01</b> : Technique utilisée pour le prélèvement sanguin.....	<b>35</b>
<b>Photographie 02</b> : Centrifugation des échantillons.....	<b>36</b>
<b>Photographie 03</b> : Automate de dosage par chimioluminescence MAGLUMI 600 (Snibe).....	<b>37</b>
<b>Photographie 04</b> : Les composants du kit de réactifs.....	<b>38</b>
<b>Photographie 05</b> : Les résultats de l'analyse des patients avant impression.....	<b>39</b>

## Liste des abréviations

(+ ssARN) : Molécule d'ARN simple brin de sens positif

**ABEI** : Aminobutyl-ethylisoluminol

**ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

**ADN**: Acide désoxyribonucléique

**ALAT** : Alanine aminotransférases

**ALT**: Alanine Transaminase

**ALT**: Alanine Transaminase

**Arg**: Arginine

**ARN** : Acide ribonucléotidique.

**ASAT** : Aspartate aminotransférases

**BUN**: Blood Urea Azote

**C** : Complément.

**CLSI**: Clinical Laboratory Standards Institute.

**COVID-19** : Corona Virus Disease 2019.

**CRP-C** : La protéine C-réactive

**DD**: D-dimères

**ECA2** : Récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

**EDTA** : Acide éthylène diamine tétra-acétique

**ELFA** : Enzyme Linked fluorescent Assay

**ELISA** : Enzyme Linked immunosorbent Assay

**EP** : Embolie pulmonaire

**F**: Facteur de la coagulation

**Facteur IX** : Facteur antihémophilique B

**Facteur IXa** : Facteur antihémophilique B active

**Facteur VIIIa** : Facteur antihémophilique A active

**Facteur II** : Prothrombine

**Facteur V** : Facteur V (proaccélérine)

**Facteur VII** : Proconvertine

**Facteur VIIa** : Proconvertine active.

**Facteur X** : Facteur Stuart

**Facteur Xa** : Facteur Stuart active

**Facteur XI**: Facteur Rosenthal

**Facteur XIa** : Facteur Rosenthal active

**Facteur XII** : Facteur Hageman ou facteur contact

**Facteur XIIa** : Facteur Hageman ou facteur contact active

**Facteur XIIIa** : Facteur XIIIa (stabilisant de la fibrine) active

**FDA**: Food and Drug Administration

**FEU** : Fibrinogènequivalent unit

**FNT** : Facteur de nécrose tissulaire  $\alpha$ ,

**FT** : Facteur tissulaire

**FVIIa** : Facteur VII active

**GEHT** : Groupe d'Étude d'Hémostase et Thrombose

**Gly** : Glycine

**His** : Histidine

**HMWK**: High-molecular-weight-kininogen

**IFN** : Inhibiteur de l'interféron

**IL** : Interleukine

**IL-6** = Interleukine 6

**IL-8** : Interleukine8

**INR** : International normalized ratio

**IPA** : Infirmier en pratique avancée

**K Da**: Kilodalton

**LDH** : Lactate déshydrogénase

**MCP-1** : Monocyte chemoattractantprotein 1 (aussi appelé CCL2)

**MERS** : Middle East Respiratory Syndrome (Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient)

**MHRA**: The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

**MP** : Microparticules.

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**NSP** : Non-structural proteins (protéines non structurales)

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ORF** : Open Reading frames (cadres de lecture ouverts)

**PDF** : Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène

**PP** : Polyprotéines

**PPP** : Plasma pauvre en plaquettes

**Pro**: Proline

**Protéine [E]** : Protéine d'Enveloppe

**Protéine (S)** : Protéine de Surface

**Protéine [HE]** : Protéine de Hémagglutinine estérase

**Protéine [M]** : Protéine de Membrane  
**PS** : Phosphatidylserine.  
**RDRP** : RNA-dependent RNA polymerases  
**RFID** : RadioFrequency Identification  
**Rib** : Ribosome  
**RLU** : Unités de lumière relative.  
**ROS** : Espèces réactives à l'oxygène  
**RT-PCR** : *Reverse transcriptase* –polymerase chain reaction (*transcriptases inverses* -réaction en chaîne par polymérase)  
**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aiguë  
**SIRS** : Syndrome de réponse inflammatoire systémique  
**SRAS** : Syndrome respiratoire aigu sévère.  
**SRAS-CoV-2** : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2  
**TCA** : Temps de céphaline avec activateur  
**TEV** : Thromboembolie veineuse  
**TP** : le taux de prothrombine  
**t-PA** : Activateur tissulaire du plasminogène  
**TQ** : Temps de Quick  
**TS** : Temps de saignement  
**TT** : Temps de thrombine  
**TVP** : Thrombose veineuse profonde.  
**TXA2** : Antiagrégante et vasodilatatrice ou la thromboxane A2  
**VPM** : Volume plaquettaire moyen  
**VWF**: Facteur de Von Willebrand

# *Introduction*

## **Introduction**

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, a été enregistrée pour la première fois à Wuhan, la capitale de la province chinoise du Hubei en décembre 2019. Bien que le COVID-19 soit principalement une maladie respiratoire, il peut affecter plusieurs systèmes d'organes, notamment les systèmes gastro-intestinal, hépatique, cardiaque, neurologique et rénal (**Zhou et al., 2020**).

Depuis le début de la pandémie, la COVID-19 a touché plus de 525 millions de personnes dans le monde et entraîné environ 06 millions décès. Cela représente 13 % de décès supplémentaires par rapport aux prévisions normales sur deux ans. La mortalité liée au COVID est largement associée à une hypercoagulabilité et à un risque accru d'événements de thromboembolie veineuse (TEV), entraînant une thrombo-inflammation dans des conditions graves. (**Bikdeli et al., 2020**).

Par conséquent, les bio-marqueurs de la coagulation peuvent indiquer la gravité de la maladie et la mortalité, et aider à déterminer le triage des patients, les stratégies thérapeutiques et la supervision du pronostic. Les complications thrombotiques et les coagulopathies, y compris la coagulopathie intravasculaire disséminée, sont courantes dans le COVID-19, reflétant probablement l'activation de la cascade de coagulation due à une virémie ou à une tempête de cytokines, ou éventuellement à une surinfection et à un dysfonctionnement d'organe (**Wool et Miller. 2021**).

Le D-dimère est un produit de dégradation de la fibrine, largement utilisé comme biomarqueur dans la thrombo-inflammation du COVID-19. Une valeur de D-dimères inférieure à 0,5 µg/mL est généralement considérée comme normale, et les valeurs augmentent avec l'âge et pendant la grossesse. (**Bikdeli et al., 2020**).

Plusieurs études ont mis en corrélation une augmentation des D-dimères (prévalence jusqu'à 46,4 %) avec une gravité accrue et des effets indésirables de la COVID-19. Les patients avec des D-dimères > 1000 ng/ml présentent un risque de mortalité 20 fois plus élevé par rapport à ceux avec des valeurs de D-dimères plus faibles. Par conséquent, les D-dimères sont un outil de dépistage potentiel de la TEV chez les patients COVID-19, et sur la base de l'élévation des D-dimères, l'ajustement des doses thérapeutiques d'anticoagulants est plus bénéfique pour les patients que les doses prophylactiques (**Llitjos et al., 2020**). Ainsi, les niveaux de D-dimères doivent être surveillés chez les patients COVID peu après leur admission.

Suite au déclenchement de la pandémie de COVID-19, les D-dimères ont été identifiés comme un indicateur potentiel de son pronostic chez les patients atteints de COVID-19. Le jour

de l'admission, les D-dimères se sont révélés prometteurs pour prédire la gravité de la maladie dans plusieurs études (Yao *et al.*, 2020).

### **Objectifs de l'étude**

Dans cette étude, nous nous sommes penchés sur la place du dosage des D dimères dans la gestion de l'infection liée au SARS-CoV-2, malgré les problématiques que soulèvent la prise en charge d'un nouveau virus, avec très peu de données sur la COVID-19 chez les malades et des études sur le terrain concernant les performances des nouveaux kits à un stade encore trop précoce pour pouvoir les exploiter.

Pour réaliser cette recherche, nous avons opté pour une démarche méthodologique composée de deux niveaux d'analyse, une recherche bibliographique dont l'objectif est de décrire tous les aspects théoriques de notre thème d'étude.

Dans le souci de compléter les aspects théoriques et de les étayer d'avantage, nous avons jugé utile de présenter une partie pratique en adaptant une méthodologie descriptive rétrospective menée au niveau de deux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D<sup>r</sup> Kellil (El Hamma) et Le laboratoire "Ettawfik"** de la ville de Khenchela.

Enfin pour atteindre les objectifs escomptés, nous avons opté pour une démarche structurelle, composée de trois chapitres qui sont:

- Le premier représente des généralités sur la Corona Virus Disease 2019 (Covid-19).
- Puis nous développerons dans une seconde partie la COVID-19 et les troubles de l'hémostase.
- Et enfin, une partie expérimentale dans laquelle nous présentons les méthodes analytiques utilisées puis les résultats obtenus et leur interprétation

# *Chapitre 1*

## I. Corona Virus Disease 2019 (Covid-19)

### I.1. Définition du covid-19

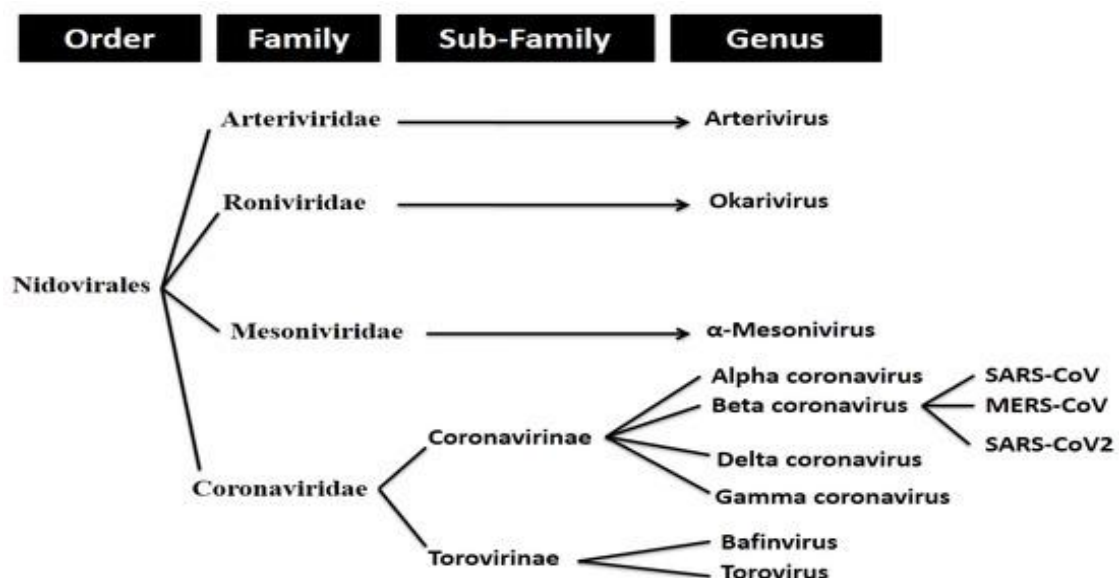
La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire qui peut se propager d'une personne à une autre. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue. Elle a été identifiée pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagé à travers le monde pour devenir la première pandémie causée par un Coronavirus. D'abord nommé 19-nCoV, et par la suite, le 11 février 2020, cette maladie a été renommée COVID-19 par l'OMS, abréviation de « Corona Virus Disease 2019 ». (Ait Addiet *et al.*, 2020).

### I.2. Découverte de l'agent pathogène

Le 7 janvier 2020, l'analyse moléculaire a montré que l'agent pathogène était un nouveau coronavirus. Dans une déclaration du Comité international sur la taxonomie des virus, ce virus est officiellement reconnu comme étant apparenté au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV). Le SARS-CoV-2 est le virus responsable de la Covid-19. Le réservoir viral peut être des chauves-souris, étant donné la forte homologie du SARS-CoV-2 avec d'autres virus de type SARS trouvés chez les chauves-souris. Les Coronavirus sont des virus à ARN et contiennent les plus grands génomes de tous les virus à ARN. (Xu *et al.*, 2020).

### I.3. Taxonomie du *Coronavirus SARS-CoV-2*

Découverts au cours des années 1960, les coronavirus appartiennent au domaine *des Riboviria*, à l'ordre des *Nidovirales*, à la famille des *Coronaviridae*, et à la sous-famille des *Coronavirinae* (présent surtout chez les mammifères). (Figure 01).



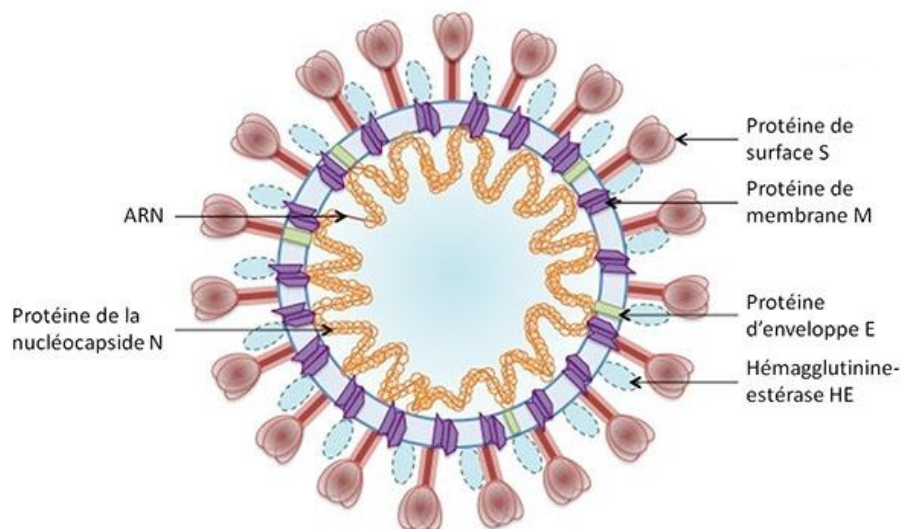
**Figure 01** : Classification du SARS-CoV-2. (Rehman *et al.*, 2020).

La sous-famille des *coronavirinae* est classifiée en quatre genres à savoir l'*alphacoronavirus* (*alpha-CoV*), le *bêtacoronavirus* (*bêta-CoV*), *gammacoronavirus* (*gamma-CoV*) et le *deltacoronavirus* (*delta-CoV*) et le SARS-CoV-2 appartient au genre des *Betacoronavirus* (Juckel *et al.*, 2020).

#### I.4. Structure du SARS-CoV-2

Le coronavirus est un virus de forme sphérique, enveloppé, mesurant 60 à 220 nm, et englobant une nucléocapside de symétrie hélicoïdale constituée de la protéine de la nucléocapside (protéine N) complexée à l'ARN viral monocaténaire, non segmenté

L'enveloppe virale est composée d'une bicouche phospholipidique (originale de la membrane de la cellule hôte par bourgeonnement) dans laquelle sont enchâssées des glycoprotéines de surface au nombre de quatre (Surface [S], Enveloppe [E], Membrane [M] Hémagglutinine estérase [HE]). (El Bahri, 2021) (Figure 02).



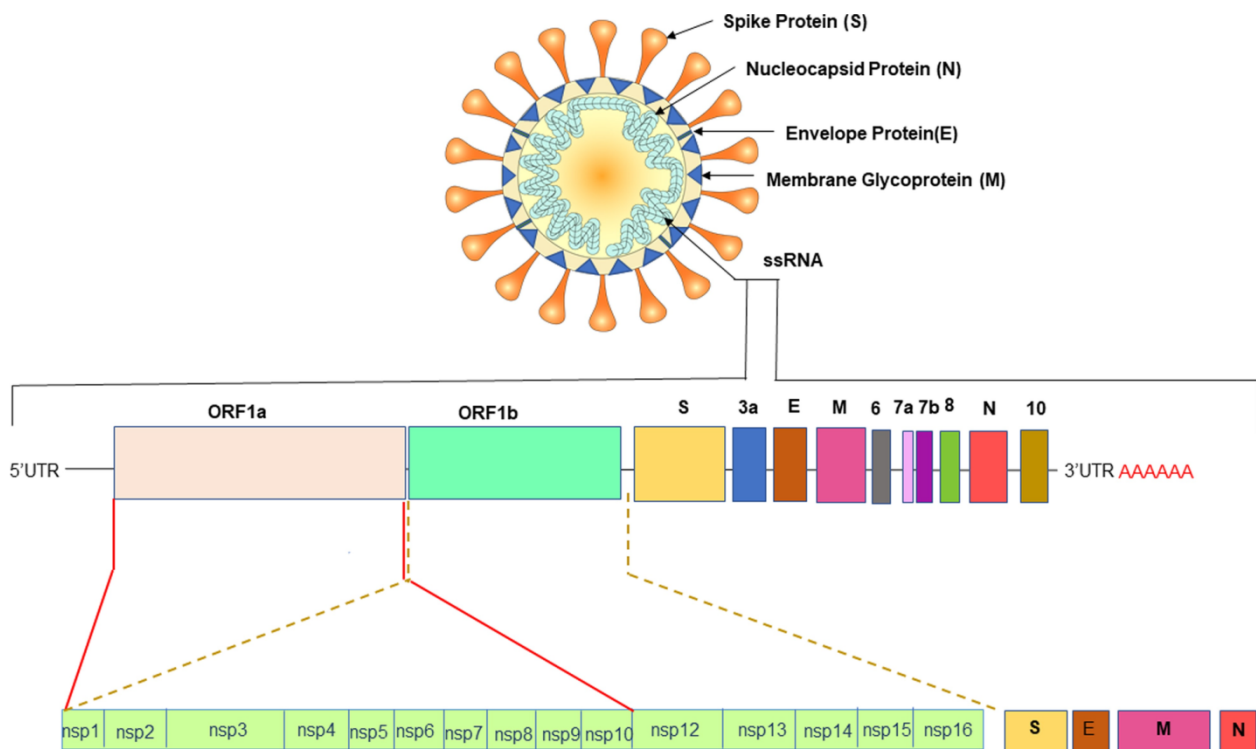
**Figure 02** : Forme et structure du virion SARS-CoV-2. (Lefevre *et al.*, 2020).

La protéine (S) facilite la fixation du virus au récepteur de la cellule hôte, la protéine (M) aide à maintenir la courbure membranaire et la liaison à la nucléocapside, la (E) joue un rôle important dans l'assemblage et la libération du virus et la protéine de la nucléocapside (N) est impliquée dans l'empaquetage du génome de l'ARN et des virions et jouent un rôle dans la pathogénicité en tant qu'inhibiteur de l'interféron (IFN). La protéine accessoire (HE) ne se trouve que dans certains *Betacoronavirus* et son activité estérase facilite l'entrée du virus dans la cellule hôte, en plus d'aider à sa propagation. (Jin *et al.*, 2020).

### I.5. Organisation génomique du SARS-CoV2

Le génome des coronavirus est une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN). La taille du génome varie entre 27 et 32 kpb, l'un des plus grands virus à ARN connus. (El Kettani, 2020).

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte. (Amir et Lebar. 2020). (Figure 03).



**Figure 03:** Structure du génome du SARS-CoV-2. (Rastogi *et al.*, 2020).

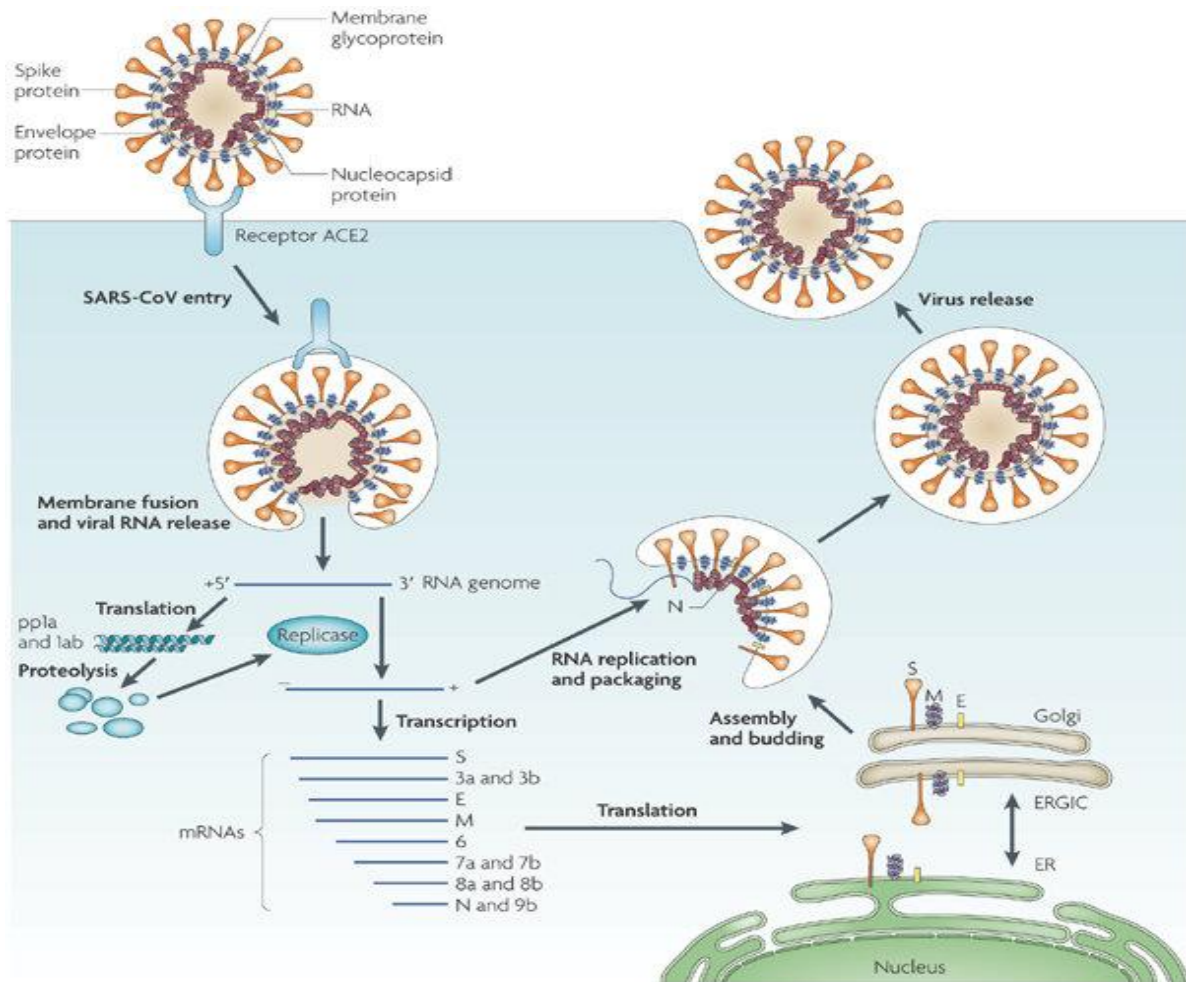
### I.6. Cycle de vie et répllication du SRAS-CoV-2

Le SRAS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface. Le récepteur cellulaire ACE2, est une métallo-protéase dont le premier rôle est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 pour assurer l'entrée dans la cellule hôte. En effet, la liaison de la sous unité S1

à ACE2 entraîne une modification dans la conformation de la protéine S, exposant S2 ce qui permet l'endocytose puis la fusion membranaire. (Bonny *et al.*, 2020).

Le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2. Après pénétration, la cellule traduit ensuite le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) qui seront clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendante) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Grâce à ce complexe, le virus peut alors reproduire son ARN et ainsi peut former de petits brins d'ARN anti-sens dits ARN sous génomiques ; Ces derniers permettent la synthèse des protéines de structure (S, E, M et N) pour former les nouveaux virions. (De Wilde *et al.*, 2017).

Enfin, les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (Figure 04). (De Wit *et al.*, 2016).



**Figure 04** : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes (V'kovski *et al.*, 2021).

## **I.7. Modes de transmission**

### **I.7.1. Transmission par contact et gouttelettes**

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par contact direct, indirect ou étroit avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante. Le fait de respirer et de parler normalement entraîne l'expulsion d'aérosols. Ainsi, une personne sensible pourrait inhaler des aérosols et être infectée si les aérosols contiennent le virus en quantité suffisante pour provoquer l'infection. (O.M.S, 2020)

### **I.7.2. Transmission par des surfaces infectées**

Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus viable du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction du milieu ambiant (y compris la température et l'humidité) et du type de surface, en particulier à forte concentration dans les établissements de soins de santé où les patients de COVID-19 sont traités. Par conséquent, la transmission peut également se produire indirectement en touchant des surfaces dans l'environnement immédiat ou des objets contaminés par le virus d'une personne infectée (p. ex. stéthoscope ou thermomètre), puis en se touchant la bouche, du nez ou les yeux. (O.M.S, 2020)

### **I.7.3. Autres voies de transmission**

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles (Wölfel *et al.*, 2020) et le sang des patients infectés (Zheng *et al.*, 2020). Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains (Lamers *et al.*, 2020), il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés (Dong *et al.*, 2020). Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (Zheng *et al.*, 2020).

## **I.8. Symptômes cliniques**

Une étude dirigée par l'équipe du professeur Nan-Shan Zhong, sur un échantillon de 55 924 cas de Covid -19 confirmés en laboratoire, a révélé que les manifestations cliniques courantes étaient la fièvre (88,7%), la toux (67,8%), la fatigue (38,1%), la production d'expectorations ou flegme épais des poumons (33,4 %), essoufflement (18,6%), maux de gorge

(13,9%) et maux de tête (13,6%); douleurs osseuses ou articulaires 15%. De plus, une partie des patients ont manifesté des symptômes gastro-intestinaux, avec diarrhée (3,8%) et vomissements (5,0%) Toux de sang: 1%; Yeux gonflés: 1%.

Les manifestations cliniques étaient cohérentes avec les données précédentes de patients dans la province du Hubei (**Chen et al., 2020**). La fièvre et la toux étaient les symptômes dominants alors que les symptômes respiratoires supérieurs et les symptômes gastro-intestinaux étaient rares, suggérant les différences de tropisme viral par rapport au SARS-CoV , MERS-CoV et à la grippe. Les personnes âgées et les personnes atteintes de troubles sous-jacents (Hypertension, bronchopneumopathie chronique obstructive, diabète, maladies cardiovasculaires) ont rapidement décompensées sur un syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à un choc septique, suivie d'une acidose métabolique difficile à corriger avec un trouble de la coagulation, entraînant même la mort (**Huang et al., 2020**).

### **I.9. Physiopathologie du Covid-19**

Les infections à coronavirus causées par le SARS-CoV-2 résultent conjointement d'une action directe du virus sur les cellules cibles et d'une action indirecte du système immunitaire de l'organisme lui-même. (**El Bahri, 2021**)

Le SRAS-CoV-2 se réplique dans les alvéoles de type II où il se lie au récepteur ACE2. Par le processus de transcription et de traduction, l'ARN simple brin du virus SARS-CoV2 est répliqué en plusieurs copies. Ces copies détériorent les alvéoles en initialisant les cascades inflammatoires comprenant les interleukines et les neutrophiles. Les interleukines activées agissent sur l'hypothalamus dans le *cerveau*, affectant la libération des prostaglandines, responsable de la fièvre. La sur-activation des interleukines augmente la perméabilité capillaire des alvéoles, entraînant un œdème alvéolaire. Par conséquent, l'hypoxémie se produit avec un essoufflement, affectant le débit *pulmonaire*. La pression partielle d'oxygène diminue, affectant la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire. Lorsque l'infection n'est pas contrôlée, une inflammation supplémentaire affecte gravement le *cœur*, ce qui influence l'apport sanguin aux *reins* et au *foie*. Une inflammation excessive génère une quantité importantes d'espèces réactives de l'oxygène qui affectent rigoureusement l'estomac. L'infection par le SRAS-CoV-2 entraîne une défaillance multiviscérale pouvant même entraîner la mort (**Figure 05**). (**Kaushik et al., 2020**).

Cette phase dys-immunitaire, parfois appelée orage cytokinique, peut être associée à une coagulopathie, l'ensemble correspondant, pour certains auteurs, à un sepsis viral. (**Bonny et al., 2020**).

Le système immunitaire met en œuvre deux systèmes de défense pour combattre le COVID. L'immunité humorale est médiée par des lymphocytes B produisant des anticorps spécifiques contre le virus et notamment des anticorps neutralisants qui semblent diminuer assez rapidement après l'infection. L'immunité cellulaire est médiée par des lymphocytes T. Ces deux lignes de défense immunitaire coopèrent et possèdent une mémoire de l'infection qui permet de gagner en efficacité pour limiter les réinfections (Caumes, 2020)

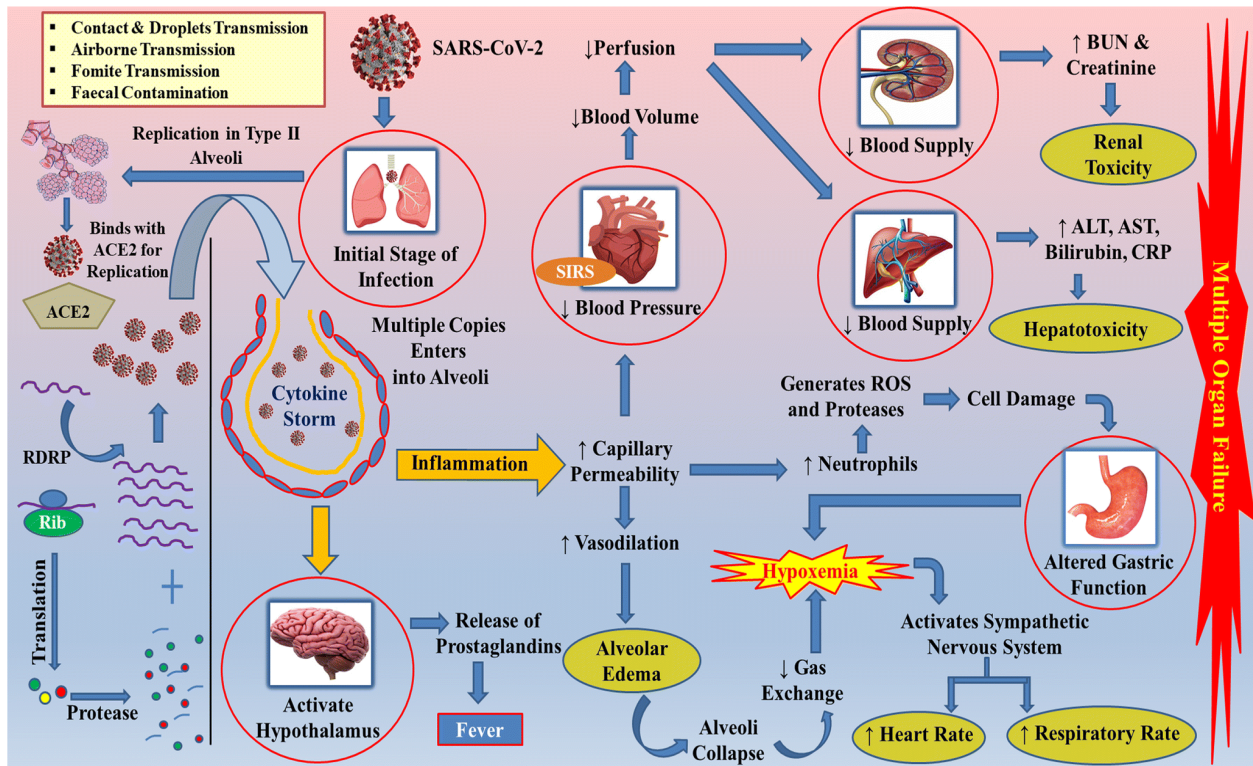


Figure 05 : Physiopathologie du COVID-19. (Kaushik *et al.*, 2020).

Syndrome de réponse inflammatoire systémique **SIRS** ; ARN polymérase **RDRP**-ARN-dépendante; **Rib**-Ribosome ; **BUN**-Blood Urea Azote ; **ALT**-Alanine Transaminase ; **AST**-Aspartate Aminotransférase ; Protéine réactive **CRP**-C ; Espèces réactives à l'oxygène **ROS** ; ↓ diminuer ; ↑ augmentation

## II. Épidémiologie du COVID-19

La pandémie de maladie à coronavirus (COVID-19) est sans précédent pour ces 100 dernières années en termes d'impacts sur l'activité humaine.

### II.1. Répartition à l'échelle mondiale

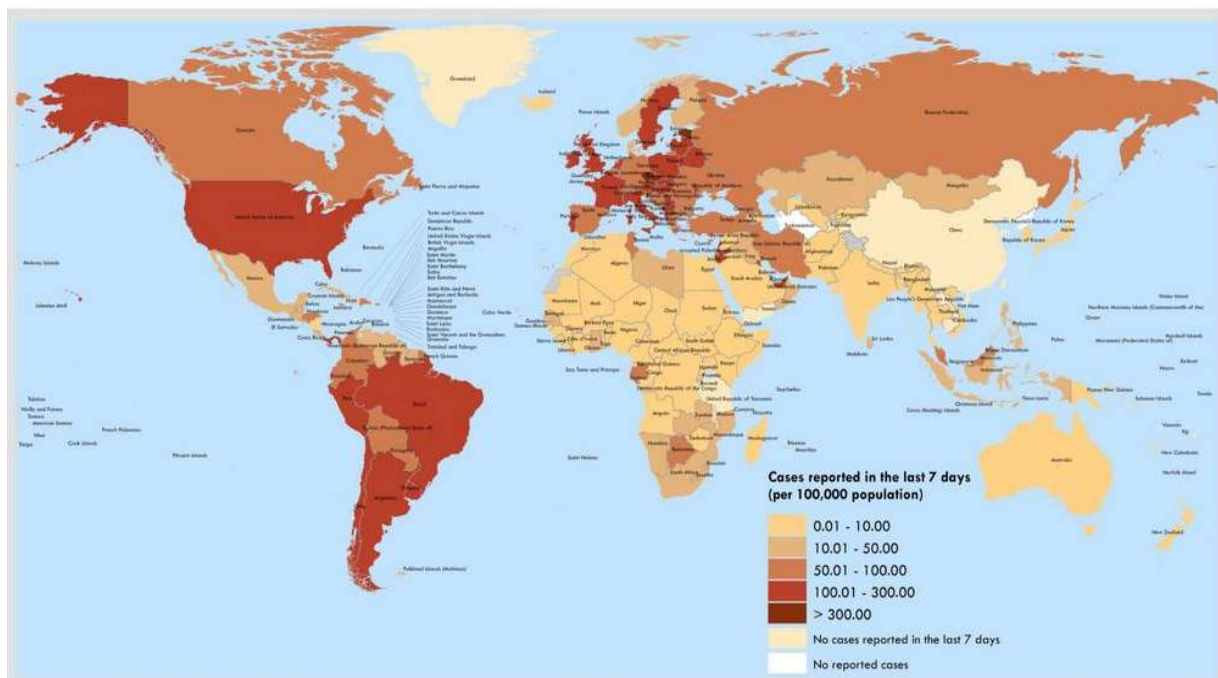
Les cas de COVID-19 se sont propagés rapidement dans le monde, c'est pourquoi l'OMS a déclaré la maladie COVID-19 comme une pandémie. En fait, certains pays comme la Chine, la Corée, le Vietnam et la Thaïlande ont adopté des mesures de contrôle strict pour contenir l'épidémie, néanmoins vers la fin d'avril 2020, 3 millions de cas, 200 000 décès avaient été signalés dans le monde, et fin août 2020, plus de 25 millions d'infection et 800 000 décès étaient

survenus. Dans la plupart des pays, la tranche d'âge comprise entre 20 et 59 ans compte le nombre de cas le plus élevé. (Achouri, 2020).

Dans la plupart des pays, au pic de l'épidémie le nombre de cas confirmés a augmenté de façon exponentielle. Actuellement, le SARS-COV2 est présent dans plus de 217 pays. À ce jour 17/03/2022, 465 911 880 cas ont été rapportés à travers le monde. 6 064 624 personnes en sont décédées. (WHO, 2022)

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) suit la progression de l'épidémie de la Covid-19 à l'échelle mondiale grâce aux données recueillies par les pays adhérents. Elle publie chaque semaine un point épidémiologique résumant la situation et le dernier en date apporte une nouvelle encourageante : l'épidémie recule à l'échelle mondiale.

La semaine du 8 février 2021, 2,7 millions de nouveaux cas de Covid-19 ont été recensés, leur répartition à travers le monde est représentée sur la **Figure 06**. Un chiffre qui fait froid dans le dos, mais qui est en baisse de 16 % par rapport à la première semaine de février. Le nombre de morts est également en baisse de 10 % avec 81.000 décès dénombrés dans le monde.(WHO, 2022).



**Figure 06** : Le nombre de cas de COVID-19 pour 100.000 habitants dans le monde entre le 8 et le 14 février 2022 (WHO, 2022)

## II.2. Répartition à l'échelle nationale

En Algérie, le premier cas de COVID-19 a été déclaré le 25 février 2020, il s'agit d'un ressortissant italien, travaillant dans un champ pétrolier à Ouargla (région sud), venant de la Lombardie, une des régions d'Italie les plus touchées par la pandémie.

Le premier foyer de contamination au coronavirus est apparu le 1<sup>er</sup> mars, dans la wilaya de Blida, région centre, suite à l'accueil de deux ressortissants algériens, résidant en France, un des pays les plus touchés par la pandémie. Cette contamination s'est produite lors d'une fête de mariage à laquelle ont participé ces deux personnes. A cette occasion, seize membres de la même famille ont été contaminés et ont propagé l'infection à travers plusieurs wilayas. (**Hannoun et al., 2020**)

Les premiers cas déclarés provenaient soit de ressortissants algériens ayant effectué un séjour dans un pays d'endémie ou de personnes proches du cas index. Rapidement, la contamination est devenue autochtone et le 22 mars, l'entrée en phase 3 de l'épidémie était proclamée. (**Hannoun et al., 2020**)

L'analyse de la situation épidémiologique s'est appuyée sur les déclarations émanant du Ministère de la Santé. Ce dernier, par le biais du Comité scientifique, précise quotidiennement le nombre de nouveaux cas confirmés ainsi que leur cumul. (**MSPRH : site web dédié au coronavirus – [www.covid19.sante.gov.dz/](http://www.covid19.sante.gov.dz/)** ).

À partir du 14 mars, on observe une élévation du nombre de cas notifiés avec extension vers d'autres wilayas et une accélération du nombre de déclarations dès le 31 mars avec 44 cas cumulés. L'évolution va être émaillée d'un nombre croissant de cas notifiés et de plusieurs pics épidémiques. Le dernier, et le plus important, a été enregistré le 29 avril avec 199 nouveaux cas déclarés en 24 heures, évoquant une circulation toujours active du virus. (**Hannoun et al., 2020**)

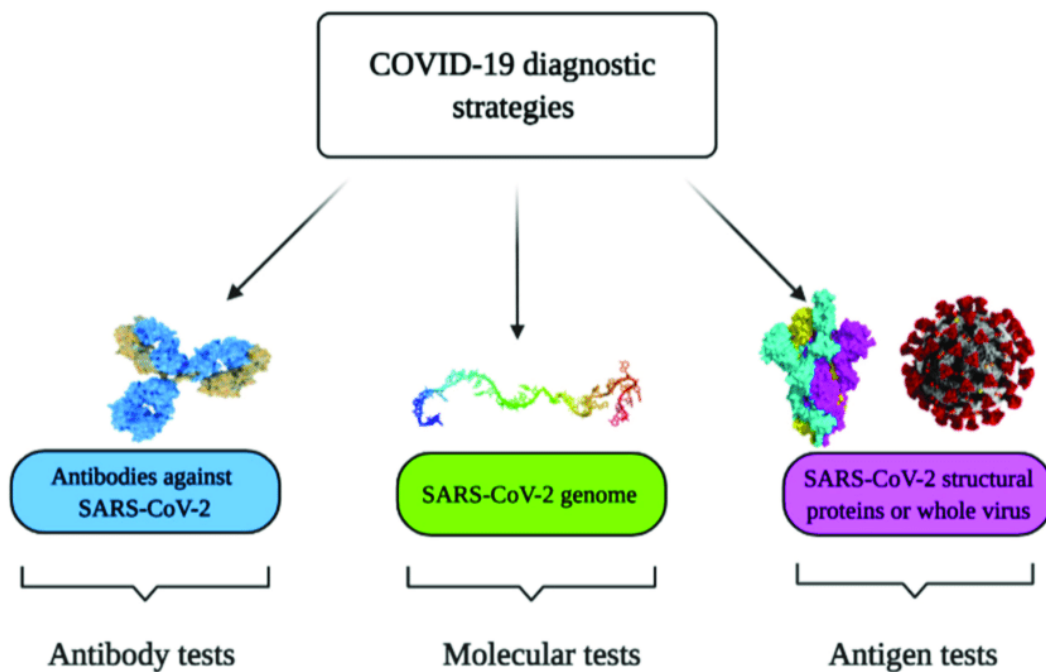
La confirmation de l'infection Covid-19 est basée sur la PCR. Ce diagnostic a été effectué initialement, exclusivement par l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA), situé à Alger puis, devant le nombre croissant de malades, d'autres centres de diagnostic ont été mis en service. Dans un premier temps, ce sont les annexes de l'IPA qui sont venues renforcer ce laboratoire (Oran, Constantine et Ouargla) et ce, au cours de la dernière semaine de mars. . (**MSPRH : site web dédié au coronavirus – [www.covid19.sante.gov.dz/](http://www.covid19.sante.gov.dz/)** ).

### III. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2

L'utilisation des tests diagnostiques pour l'identification des personnes présentant une infection causée par le virus SARS CoV 2 a été primordiale pour le contrôle de l'épidémie mondiale qui a débuté à la fin de l'année 2019. Cette dernière continue à toucher une bonne partie du globe. Dans quelques pays, l'utilisation de ces tests à grande échelle a été la pierre angulaire du succès des stratégies de confinement. Dans d'autres, où la capacité de tests est limitée, une stratégie de priorisation de l'utilisation de ces tests pour un groupe de personnes a été adoptée. Les tests diagnostiques ne cessent d'évoluer et la compréhension de la nature de ces

tests, de l'indication de leur utilisation et de l'interprétation des résultats obtenus, est d'une importance capitale.

Vu la non spécificité des symptômes cliniques liés au COVID19, le diagnostic de ce dernier repose sur des outils radiologiques (Tomodensitométrie) et biologiques. Ces derniers peuvent être directs basés sur l'identification du virus en détectant l'ARN viral (Diagnostic moléculaire) ou les protéines virales (Tests antigéniques), ou indirects basés sur la détection des anticorps anti SARS CoV2 développés après l'infection (Tests sérologiques) (**Figure 07**). (**Berkani *et al.*, 2020**)



**Figure 07:** Stratégies de diagnostic de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). (**Drobysh *et al.*, 2021**).

Les échantillons sanguins et respiratoires, notamment de gorge, oropharyngés et nasaux, et de salive sur des patients suspects sont utilisés comme échantillons cliniques pour la détection des virus respiratoires. La qualité de la réalisation des prélèvements (écouvillon nasal profond) et la durée de transport vers les laboratoires sont des points essentiels pour éviter les faux négatifs. Le scanner thoracique peut être utilisé comme un test diagnostic efficace du COVID. (**Drobysh *et al.*, 2021**).

### III.1. Diagnostic biologique non spécifique

De nombreuses modifications biologiques accompagnent l'infection par le SARSCoV2 :

**Bilan hématologique**

- Numération Formule Sanguine (NFS) : on retrouve une élévation des polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé). L'anémie et la thrombopénie semblent rares.
- Au bilan de la coagulation sont observés une diminution du TP (jusqu'à 94 % des patients) et une augmentation des D-dimères (23,3 - 46,4 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité. (**Hardy et al., 2020**)

**Bilan biochimique**

- Elévation de la CRP (60,7–85,6 %), jusqu'à 150 mg/L, hypo albuminémie (médianes 32–32,3 g/L), hyper ferritinémie (78,5–80 %).
- Elévation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7–31 %) et hyper bilirubinémie (5,1–10,5 %).
- Elévation des LDH pour environ 40 % des patients (13–98 % selon le seuil choisi dans les études)
- Elévation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë.
- Alcalose respiratoire chez 28 % des patients, probablement secondaire à la polypnée

L'insuffisance rénale aiguë apparaît peu fréquente (jusqu'à 4,5 %) alors que l'élévation de l'urée pourrait être associée à un pronostic péjoratif. (**El Bahri, 2021**)

**IV. Mesures préventives du COVID-19**

En raison du manque de thérapies ou de vaccins efficaces. Il est impératif de suivre les mesures préventives et les précautions de sécurité émises par les autorités sanitaires pour limiter l'exposition au virus, pour réduire sa propagation et pour donner le temps aux scientifiques de développer soit une thérapie, soit un vaccin ou bien permettre aux populations de développer une immunité protectrice collective de 60 à 70% pendant cette période. Elle se base sur des mesures individuelles et collectives. (**El Bahri, 2021**)

Selon l'OMS, les moyens de prévention efficaces pour ne pas contracter le COVID-19, mais aussi pour éviter sa propagation, sont :

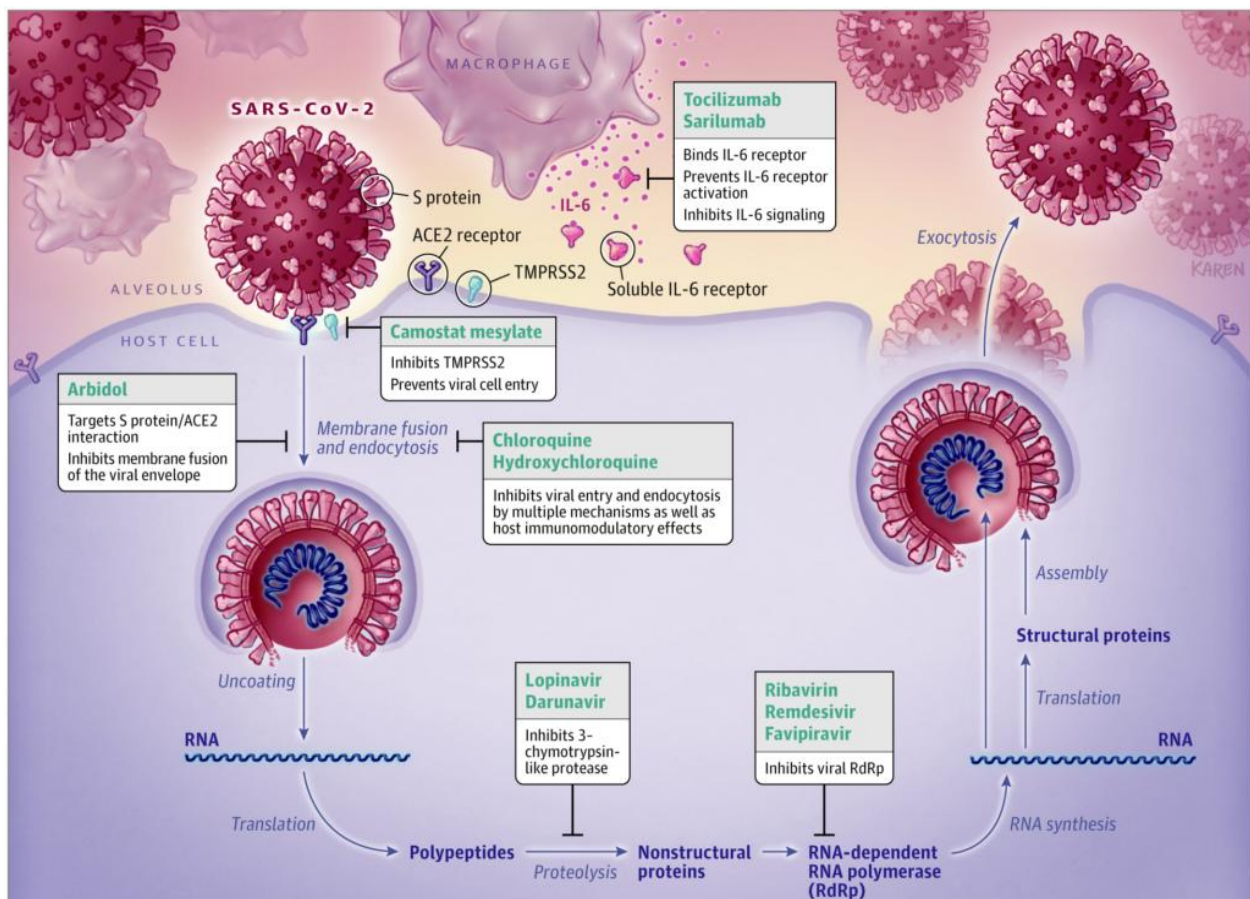
- a. Respecter une distance de sécurité d'au moins un mètre avec les autres individus.
- b. Se laver fréquemment les mains avec de l'eau et du savon ou avec une solution hydro alcoolique.
- c. Éviter de toucher les yeux, le nez et la bouche.
- d. Couvrir la bouche et le nez avec le coude plié ou un mouchoir lorsque vous toussiez ou éternuez.

- e. Ne pas assister aux réunions ou événements publics et évitez les espaces bondés.
- f. Nettoyer les surfaces de la maison, du travail ou du transport utilisés avec des produits de nettoyage le plus souvent possible. Cela peut aider à réduire les germes trouvés sur ces espaces
- g. Rester à la maison est le meilleur mode de protection.
- h. S'isoler même si vous présentez des symptômes mineurs et Consulter un médecin en cas de fièvre, de toux ou de difficultés à respirer. (Hafeez *et al.*, 2020).

## V. Traitement pharmacologique du COVID-19

Actuellement, il n'existe aucun traitement thérapeutique contre le COVID-19. La physiopathologie de la maladie est encore mal connue. Le traitement utilisé dépend de la réutilisation des médicaments antiviraux. Ces médicaments sont développés cliniquement grâce à la présence d'une similarité au niveau de spicules (protéines S) de virus SARS-CoV-2 avec celles de SARS-CoV et MERS-CoV qui facilite la compréhension de la pathologie.

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19 est représenté sur la **figure 08**.



**Figure 08** : Multiplication virale du SRAS-Cov-2 et potentielles cibles médicamenteuses, (Sanders *et al.*, 2020).

Les traitements actuels en cours d'évaluation s'orientent dans deux directions :

**1. Diminuer la charge virale :** en début de la maladie, ces traitements permettraient de favoriser la guérison et de diminuer la contagiosité. Le fait que les pneumopathies surviennent tardivement avec des PCR souvent négative, laisse craindre qu'ils puissent être inefficaces pour traiter les phases plus tardives.

**2. Diminuer la réponse immunitaire :** le délai d'apparition d'une semaine, entre le début des symptômes et les pneumopathies graves, laisse supposer que c'est au moment où la réponse immunitaire adaptative (humorale et cellulaire) apparaît que les patients s'aggravent. Pour les formes graves, corticoïdes, interférons et plasmaphérèse auraient leur place pour diminuer la réponse immunitaire.

## VI. Développement de vaccins contre COVID-19

Dès les premiers jours de la pandémie, il était clair pour les scientifiques/chercheurs sur les vaccins, les agences de santé publique et les dirigeants politiques du monde entier que le moyen le plus efficace de lutter contre la pandémie était de développer des vaccins efficaces. Une coordination et une collaboration mondiales concertées, et l'injection de ressources financières importantes de la part des gouvernements ainsi que d'individus et d'institutions philanthropiques, ont conduit à l'approbation du premier vaccin contre le COVID-19 pour une utilisation d'urgence par MHRA le 2 décembre 2020 et par la FDA le 11 décembre 2020, moins d'un an après le début de la pandémie. (Eroglu *et al.*, 2021).

Au 15 novembre 2021, 23 vaccins ont été autorisés ou approuvés pour une utilisation d'urgence dans au moins un pays, la plupart recevant une autorisation d'utilisation d'urgence, 122 vaccins candidats sont à différentes phases (1 à 3) d'essais cliniques et 194 vaccins candidats sont en phase de développement préclinique. (WHOc, 2022).

Les vaccins COVID-19 peuvent être classés en quatre groupes en fonction de leur technologie de développement. Outre les plateformes traditionnelles de développement de vaccins telles que les vaccins inactivés et vivants atténués, de nouvelles méthodes, notamment les vaccins à base d'acide nucléique et les vaccins à vecteur viral, sont également utilisées dans le développement de vaccins contre la COVID-19.

Les grands groupes de vaccins COVID-19 ainsi que les firmes ou entreprises qui les ont conçus sont résumés au **Tableau I**.

**Tableau I** : Les différents types de vaccins COVID-19

<b>Type de vaccin</b>	<b>Entreprises / Partenaires</b>
<b>Vaccin Inactivé</b>	Sinopharm / Beijing Institute of Biological Products Sinovac - Sinopharm / Wuhan Institute of Biological Products Bharat / Indian Council of Medical (ICMR) / National Institute of Virology Erciyees university Institute of Medical Biology / Chinese Academy of medical Sciences Research Institute for Biological Safety Problems
<b>Vaccin à vecteur viral</b>	Cansino Biologics Inc / Beijing Institute of Biotechnology Gamaleya Research Institute Janssen Pharmaceutical Companies AstraZeneca / University of Oxford
<b>Vaccin à ARN messenger</b>	Pfizer / BioNTech / Fosum Pharma Moderna / NIAID Bayer / Curevac
<b>Vaccin à ADN</b>	Inovio Pharmaceuticals / International Vaccine Institute Osaka University / AnGes / Takara Bio
<b>Vaccin à sous-unités protéiques</b>	Anhui ZhifeiLongcom Biopharmaceutical / Chinese Academy of Sciences
<b>Vaccin à protéines recombinantes</b>	Clover Pharmaceuticals Inc / GSK / Dynavax NovavaxMedicagoInc

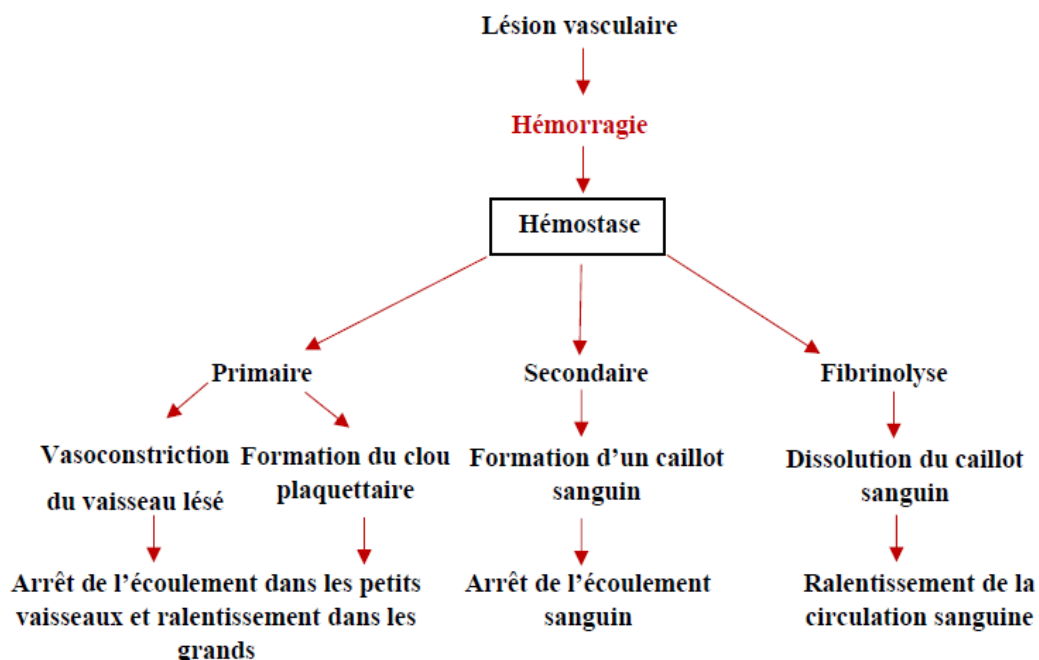
# *Chapitre 2*

## I. l'hémostase

L'objectif de l'hémostase est de conserver la fluidité du sang dans les vaisseaux. On peut donc la définir comme un processus physiologique regroupant les différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire par la formation d'un thrombus. Elle participe à la réparation de la brèche vasculaire et, d'une façon générale, elle assure le maintien de l'intégrité des vaisseaux. Elle comprend (**figure 09**) :

- L'hémostase primaire avec le temps vasculaire et le temps plaquettaire ;
- La coagulation avec ses différentes étapes ;
- La fibrinolyse permettant de détruire le caillot fibrino-plaquettaire, ou d'en limiter l'extension. (**Sparsa, 2009**).

Ces trois étapes ne sont pas séquentielles, mais simultanées, dès l'initiation du processus d'hémostase. Chaque étape est complexe, et fait intervenir un grand nombre d'acteurs et de régulateurs, afin de garantir que ce phénomène reste rapide, localisé, et équilibré entre processus coagulant, et fibrinolyse. (**Weinmann, 2016**).



**Figure 09** : Physiologie de l'hémostase. [https://www.actusoins.com/wp-content/uploads/2019/05/hemostase\\_schema3.gif](https://www.actusoins.com/wp-content/uploads/2019/05/hemostase_schema3.gif)

### I.1. Hémostase primaire

Il s'agit de l'ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire et aux premières étapes de sa réparation. Le clou plaquettaire, ou

thrombus blanc, est le produit final de l'hémostase primaire qui est secondairement consolidé par la mise en œuvre des processus de la coagulation. Ses caractéristiques sont la rapidité de sa génération mais aussi sa fragilité, requérant une consolidation secondaire par un réseau protéique de fibrine, produit final des processus enzymatiques de la coagulation plasmatique (**Boukhlet, 2016**).

Quatre acteurs principaux dominent cette phase : les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur Willebrand (VWF). (**De Revel et Doghmi, 2004**).

### **I.1.1. Différentes étapes de l'hémostase primaire**

#### **I.1.1.1. Temps vasculaire**

Le temps vasculaire est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire : il en résulte une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase.

La vasoconstriction réflexe est induite par l'élasticité de la tunique sous-endothéliale des cellules musculaires lisses, mais aussi par le système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires.

De nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou le TXA2, entretiennent ou accroissent la vasoconstriction (**De Revel et Doghmi, 2004**).

#### **I.1.1.2. Temps plaquettaire**

Les plaquettes en contact avec le facteur de Von Willebrand et d'autres protéines du sous endothélium telles que le collagène et les fibronectines. S'activent. Elles changent de morphologie, des pseudopodes issus de la dévagination du système canaliculaire permettent d'augmenter la surface d'échange avec le milieu et donc d'augmenter l'adhérence des plaquettes.

De plus, elles libèrent dans l'environnement péri plaquettaire, de nombreuses molécules qui entraînent l'activation des plaquettes circulantes. L'activation des plaquettes permet l'extériorisation de nouveaux récepteurs et l'agrégabilité plaquettaire, ce qui donne la formation du clou plaquettaire appelé thrombus blanc. Il est imperméable, fragile et ne permet pas à lui seul de stopper complètement l'hémorragie (sauf sur des petits capillaires). Il doit être renforcé, c'est l'étape de la coagulation plasmatique (**Mele, 2001**).

## I.2. Coagulation

Elle est activée secondairement lorsque l'hémostase primaire n'a pas suffi à stopper le saignement, en particulier dans les veines et les artères. Elle est définie par la mise en œuvre d'une cascade enzymatique faisant intervenir les facteurs de la coagulation, le facteur tissulaire, des ions calciques et des phospholipides. Cette réaction enzymatique conduit à la formation d'une enzyme clé : la thrombine qui est capable de transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La coagulation plasmatique fait participer des éléments cellulaires (Cellules endothéliales et monocytes, des fibroblastes et des plaquettes) ainsi que 12 facteurs de coagulation de nature biochimique protéique (**Bouzida, 2018**).

**Tableau II** : Facteurs et protéines de la coagulation

Facteur dépendance	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K
<b>I</b>	Fibrinogène	substrat	foie	+
<b>II</b>	Prothrombine	zymogène	Foie	
<b>V</b>	Proaccéléline	Cofacteur	Foie	
<b>VII</b>	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
<b>VIII</b>	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
<b>IX</b>	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	+
<b>X</b>	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
<b>XI</b>	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
<b>XII</b>	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
<b>XIII</b>	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
<b>Facteur tissulaire</b>		Récepteur VIIa	multicellulaire	
<b>Facteur inhibiteurs</b>				
<b>Antithrombine</b>		Inhibiteur	Foie	
<b>Protéine C</b>		Zymogène	Foie	+
<b>Protéine S</b>		Cofacteur	Foie	+
<b>Thrombomoduline</b>		Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

### I.2.1. Déroulement de la coagulation

La thrombine est le résultat de l'activation de la prothrombine (facteur II) par le complexe enzymatique de la prothrombinase. Ce complexe est le produit de deux voies distinctes : la voie exogène et la voie endogène qui finissent par se rejoindre en une voie commune (**Figure 02**). (**Boukhlet, 2016**).

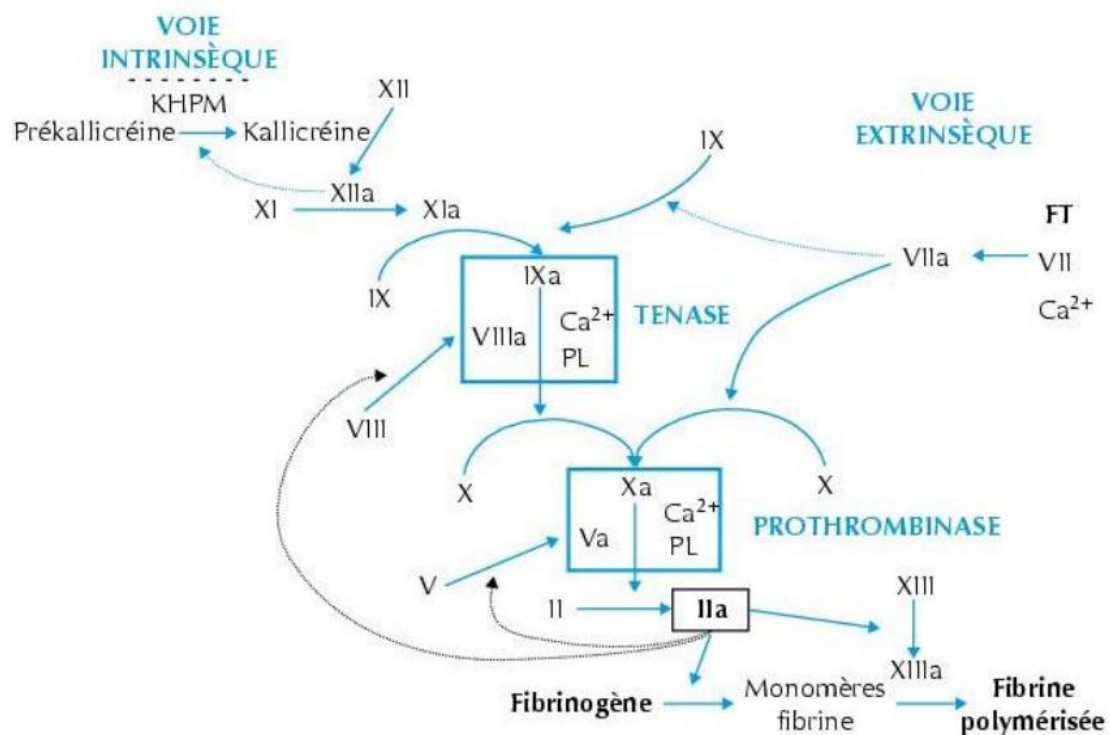
### I.2.1.1. La voie extrinsèque

Appelée aussi coagulation exogène, elle est déclenchée par la fixation du facteur tissulaire (FT), ou thromboplastine tissulaire, sur le facteur VII pour former le complexe FT-VIIa qui active à son tour le facteur X. Le complexe FT-VIIa active également le facteur IX de la voie intrinsèque. (Nizamaldin *et al.*, 2012).

### I.2.1.2. La voie intrinsèque

Appelée aussi coagulation endogène, elle est initiée par l'activation de facteur XII, facteur contact ou facteur Hageman, qui s'active au contact de certaines surfaces comme celles du collagène... et du verre d'où la coagulation spontanée du sang dans les tubes en verre.

Le facteur XIIa active le facteur XI en présence d'un cofacteur, le high-molecular-weight-kininogen (HMWK), en facteur XIa. Le facteur XIa active le facteur IX, et le facteur IXa le facteur X en facteur Xa. Notons que le facteur VIIIa participe aussi à l'activation du facteur X. (Nizamaldin *et al.*, 2012).(Figure 10).



**Figure 10** : Schéma simplifié de la cascade classique de la coagulation (Elalamy, 2007).

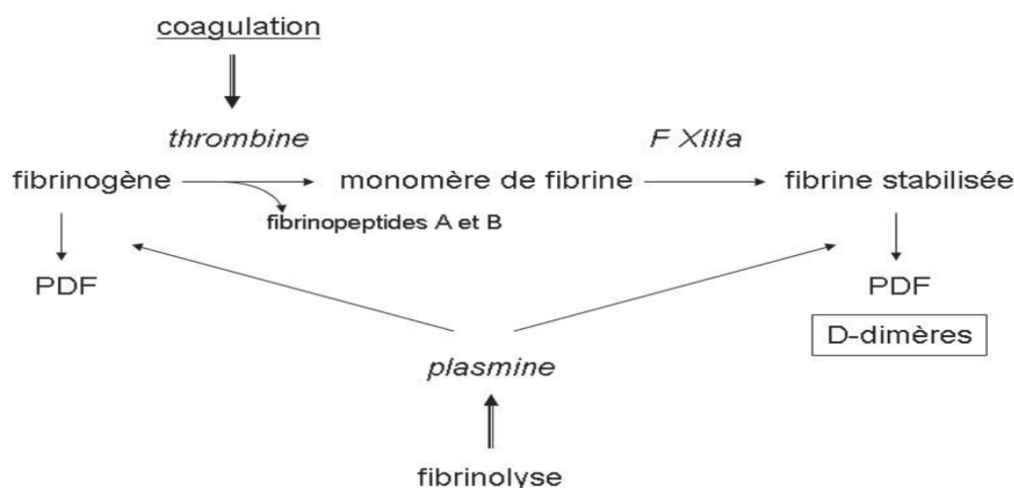
### I.2.1.2. La voie commune

Elle correspond aux réactions enzymatiques conduisant à la formation de fibrine à partir du fibrinogène. Dans un premier temps, il y a une activation de la prothrombine en thrombine. La thrombine convertira le fibrinogène en monomères de fibrine qui vont former le caillot de fibrine par des liaisons électrostatiques. (Boutgourine, 2019). (Figure 10).

### I.3. La fibrinolyse

La fibrinolyse a pour but de restaurer la perméabilité vasculaire en lysant progressivement le caillot de fibrine. Elle repose sur une enzyme clé : la plasmine. (**Boukhlet, 2016**).

Elle est bâtie selon la même conception que le système de la coagulation comprenant des molécules à activité protéolytique, qui agissent sur un substrat, contrôlées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs permettant une régulation physiologique très précise. (**De Revel et Doghmi, 2004**).



**Figure 11** : Formation et dégradation de la fibrine. (**Lachâtre et Gothot, 2007**).

Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine. Il possède de nombreux activateurs dont le plus important est l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), mais également le facteur XIIa, l'urokinase, la kallicréine et des facteurs retrouvés dans les globules rouges, blancs, dans le lait, le sperme, l'urine et la salive ou encore produits par des bactéries.

Le plasminogène est généralement activé lors de la fixation de l'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA, au réseau de fibrine. Une fois activé, il conduit à la plasmine qui attaque progressivement la fibrine soluble et insoluble ainsi que le fibrinogène (**Figure 11**).

Cette réaction donne alors les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène appelés les PDF (**Medcalf, 2007**).

De plus, il faut savoir qu'il existe des produits issus uniquement de la dégradation de fibrine (et non de fibrinogène); ils possèdent une structure particulière et donc reconnaissable, ils sont appelés les D-Dimères (**Mele, 2001**).

#### I.3.1. Les D-dimères

Le produit final de l'action protéolytique de la plasmine sur la fibrine, lors de l'étape de fibrinolyse, conduit à des fragments protéiques dimériques : les D-dimères de masse moléculaire

de l'ordre de 195 kDa. Ils regroupent un ensemble de molécules de taille moléculaire variable mais qui comportent toutes un motif protéique commun : le motif D-D. L'épitope D-D formés par deux monomères de fibrine contigus qui ont été liés de manière covalente par le facteur XIIIa. Il est cependant fréquent de rencontrer dans la circulation un mélange de fragments (dimères, trimères, tétramères) contenant un ou plusieurs motifs D-D en raison de l'action partielle de la plasmine sur le réseau de fibrine. (Nougier et Marijon, 2012).

Les D-dimères peuvent donc être considérés comme un bio marqueur reflétant l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse (Sottiaux *et al.*, 2019). De nombreuses affections, peuvent également s'accompagner d'une production accrue de fibrine et d'une augmentation du taux de D-dimères (DD) comme les tumeurs malignes, les pathologies infectieuses sévères, les traumatismes violents ou les interventions chirurgicales récentes. (Hadar, 2013).

### I.3.1.1. Les étapes de formation des D-dimères

Au cours de la coagulation, la thrombine transforme le Fibrinogène en fibrine insoluble en clivant l'extrémité N-terminale des chaînes A $\alpha$  et B $\beta$  et libère quatre petits fragments : deux fibrinopeptides A et deux fibrinopeptides B. (Figure 12)

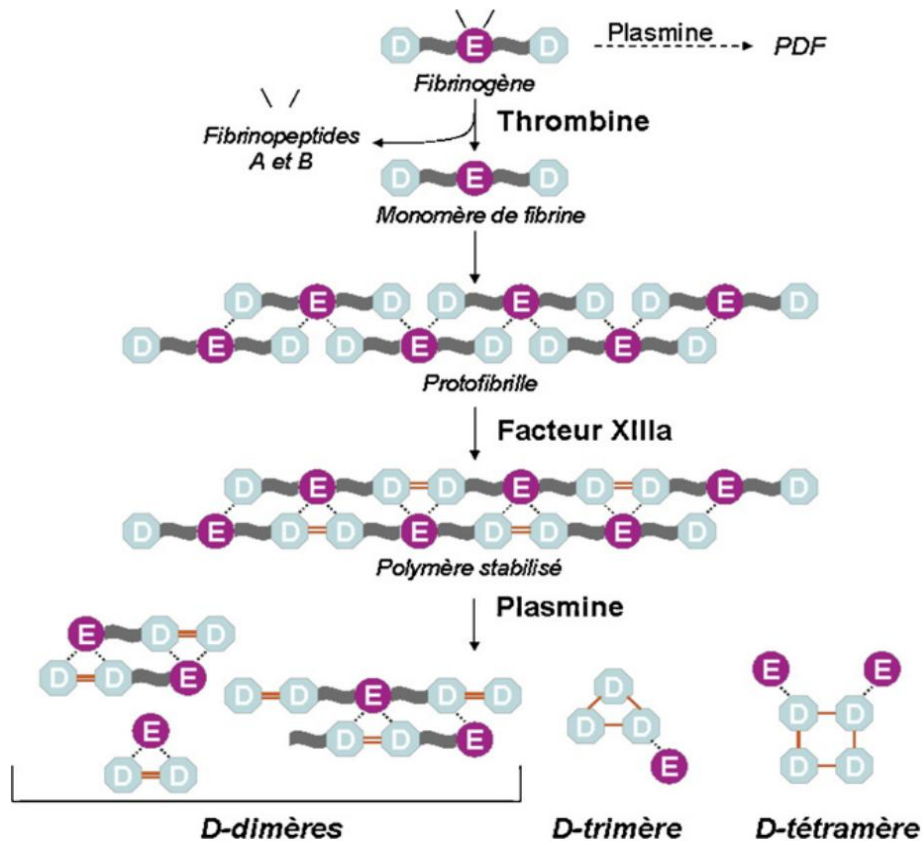


Figure 12 : Biosynthèse des D-dimères. (Hadar, 2013).

La molécule de fibrinogène ainsi amputée devient un monomère de fibrine. La libération des fibrinopeptides donne naissance à de nouvelles séquences N terminales : Gly-Pro-Arg sur les chaînes  $\alpha$  et GlyHisArg sur les chaînes  $\beta$  des monomères de fibrine. Ces séquences s'apparient avec des séquences complémentaires sur les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  d'un monomère voisin par des liaisons hydrogènes ce qui entraîne la formation d'un polymère de fibrine constitué de 12 à 22 protofibrilles (**Figure 12**). (**Bezeaud et Guillin. 2009**).

La formation du caillot de fibrine accélère l'activation du F XIII par la thrombine. Le Facteur XIII activé va permettre la stabilisation du caillot par des liens covalents (« cross-link ») entre les monomères de fibrines *via* leurs domaines D et forme le caillot insoluble. Ultérieurement la fibrine réticulée est dégradée par le processus de fibrinolyse essentielle pour l'élimination du caillot à l'intérieur du vaisseau. Elle contribue ainsi à la perméabilisation vasculaire (**Sottiaux et al., 2019**).

Le plasminogène possède une grande affinité pour la fibrine. Elle s'y fixe par un récepteur spécifique à côté de son activateur, permettant ainsi la génération locale de plasmine *via* le démasquage des sites protéolytiques. La plasmine va ensuite dissocier les liaisons croisées du réseau de fibrine (**Figure 12**). Elle s'attaque à des points situés entre les domaines D et E. (**De Revel et Doghmi. 2004**).

De la digestion par cette enzyme va résulter un grand nombre de fragments de masse moléculaire comprise entre 170.000 et plus de 10 millions de Dalton, comprenant une association croisée de deux molécules de fragment D d'où l'appellation D-Dimères (**Figure 12**). (**Hadar, 2013**).

Les DD ne sont cependant pas une entité unique, mais un mélange hétérogène de produit de dégradation. Ils regroupent un ensemble de molécules de taille moléculaire variable, des fragments protéiques dimériques : les DD de masse moléculaire de l'ordre de 195 kDa. Il est cependant fréquent de rencontrer dans la circulation un mélange de fragments (dimères, trimères, tétramères) contenant un ou plusieurs motifs D-D en raison de l'action partielle de la plasmine sur le réseau de fibrine (**Figure 12**). (**Nougier et Marijon. 2012**).

## II. Exploration biologique de l'hémostase

L'étude de l'hémostase est extrêmement importante en clinique. Les tests d'hémostase sont utilisés pour :

- Le diagnostic d'un syndrome hémorragique.
- Essayer de prévoir un risque hémorragique avant une intervention chirurgicale.
- Dans le cadre de thromboses à répétition, pour déterminer la cause de ces maladies invalidantes et graves, puisque certaines peuvent entraîner la mort par embolie pulmonaire.

On ne dispose d'aucun test global d'étude de l'hémostase: on aura donc recours à des tests qui exploreront soit l'hémostase primaire, soit la coagulation, soit la fibrinolyse. (**Wahbi, 2014**).

## **II.1. Exploration de l'hémostase primaire**

L'exploration approfondie de l'hémostase primaire fait en général appel à des techniques spécialisées. Cependant, il est parfois possible d'orienter le diagnostic à partir d'examens simples et fiables. Cela est particulièrement important dans le cadre d'un bilan préopératoire pour l'évaluation du risque hémorragique encouru par le patient. (**Béné *et al.*, 2018**).

### **II.1.1. La numération plaquettaire**

La numération plaquettaire est réalisée sur un prélèvement sanguin veineux périphérique sur acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). L'automate renseigne sur le nombre de plaquettes (nombre normal : 150 000 à 400 000/mm<sup>3</sup> et également sur la distribution des plaquettes en fonction de leur taille par la mesure du volume plaquettaire moyen (VPM). Il permet aussi d'étudier les autres lignées sanguines.

L'hémogramme permet de détecter une éventuelle thrombopénie. En plus de la découverte d'une anémie, qui peut être liée à la maladie hémorragique, l'hémogramme peut révéler une hémopathie responsable d'un saignement motivant la consultation. (**Béné *et al.*, 2018**).

### **II.1.2. Temps de saignement**

Le temps de saignement (TS) permet une exploration globale de l'hémostase primaire *in vivo*, nécessaire au diagnostic étiologique des syndromes hémorragiques. Le temps de saignement est le temps nécessaire à l'arrêt d'une hémorragie localisée au niveau d'une plaie cutanée superficielle.

Il est aujourd'hui réalisé selon la méthode d'Ivy avec incision de longueur et de profondeur standardisées faite sur la face antérieure de l'avant-bras sous une pression de 40 mm Hg. Par cette technique, l'arrêt du saignement a lieu en moins de 10 minutes. (**Béné *et al.*, 2018**).

## **II.2. Les tests explorant la coagulation**

Les dosages spécifiques des facteurs de coagulation ne sont effectués qu'en cas d'allongement des tests de dépistage (le temps de céphaline avec activateur (TCA), le temps de Quick (TQ)). Le contexte clinique et les tests globaux permettent d'orienter les tests spécifiques (**Boutgourine, 2019**).

### II.2.1. Temps de céphaline avec activateur

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) est le temps de coagulation, mesuré à + 37 °C, d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) citraté en présence d'un excès de phospholipides (céphaline) et d'un activateur de la voie des facteurs contacts après ajout d'ions calcium. C'est un test semi-global chronométrique permettant de dépister les déficits en facteurs de la voie commune (fibrinogène, II, V, X) et de la voie des facteurs contacts (ou voie endogène ; facteurs VIII, IX, XI, XII, prékallikréine, kininogènes de haut poids moléculaire). (Béné *et al.*, 2018).

### II.2.2. Temps de Quick

Le temps de Quick (TQ) est le temps de coagulation, mesuré à + 37 °C, d'un plasma citraté pauvre en plaquettes (PPP), après addition de thromboplastine calcique. C'est un test chronométrique semi-global qui permet d'explorer les déficits en facteurs de la voie du facteur tissulaire, aussi appelée voie extrinsèque de la coagulation, impliquant les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène. La thromboplastine, d'origine humaine (recombinante ou placentaire) ou animale (lapin), mime l'activation de la coagulation par le facteur tissulaire en présence d'un excès de phospholipides. (Béné *et al.*, 2018).

### II.2.3. Temps de thrombine et dosage du fibrinogène

Le temps de thrombine (TT) est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, en présence de thrombine. Le TT est un indicateur de la polymérisation initiale des monomères de fibrine sous l'action de thrombine exogène (réactif). La vitesse de coagulation est en fonction de la quantité et de la qualité du fibrinogène et de la présence ou non d'inhibiteurs de la fibrinof ormation (héparine non fractionnée, produits de dégradation de la fibrine, autoanticorps inhibant la polymérisation...). (Béné *et al.*, 2018).

## II.3. Exploration de la fibrinolyse

L'exploration de la fibrinolyse est le parent pauvre de l'hémostase en raison de : l'absence d'un test simple et automatisé de routine évaluant l'activité fibrinolytique et la rare nécessité en clinique de cette exploration. L'exploration de la fibrinolyse sera différente selon que l'on recherche une hyperfibrinolyse qui prédispose au saignement, ou une hypofibrinolyse qui favorise la thrombose. L'exploration comporte trois objectifs :

- La mise en évidence d'une lyse accélérée du caillot.
- L'étude du retentissement de la fibrinolyse exagérée.
- Le dosage des produits de dégradation fibrinogène/fibrine. (Boutgourine, 2019).

### II.3.1. Méthodes de dosage des D-dimères

Le dosage des D-dimères est utilisé dans le diagnostic d'exclusion des thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire. Ce dosage a une très bonne valeur prédictive négative : lorsque leur concentration plasmatique est basse ( $< 500$  ng/ml), la probabilité d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire est très faible. En revanche, la valeur prédictive positive est mauvaise car le taux augmente dans de nombreuses situations cliniques : cancer, traumatismes, âge avancé, syndrome de consommation, sepsis, grossesse, phase postopératoire.... (**Boutgourine, 2019**).

Le fragment D (ou D-dimère) peut être mesuré dans le sang de manière simple et non invasive. La protéine est initialement détectable dans le plasma 1 heure après la formation du caillot de fibrine, restant détectable jusqu'à 7 jours, après quoi le niveau commence à baisser (**Gomez et al., 2014**).

Le dosage de D-dimères est réalisé, le plus souvent, par des méthodes immunologiques, basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant divers épitopes situés uniquement sur les dimères de domaines D. (**Weinmann, 2016**).

De nombreuses trouses permettant le dosage des D-dimères sont commercialisées. Elles diffèrent par la cible antigénique des anticorps monoclonaux utilisés, par la méthode de détection, les automates permettant leur dosage ainsi que les unités utilisées pour exprimer leur concentration, ng/mL de D-dimères ou de FEU (fibrinogène équivalent unit) (**Jennings et al., 2000, Riley et al., 2016**). Il existe quatre grandes familles de tests (**Denis et al., 2005**):

- Les techniques **ELISA, méthode de référence**
- Les techniques **d'agglutination de nouvelle génération** automatisable avec des techniques **d'immunoturbidimétrie** ou **d'immunofluorescence**, ou encore **la chimiluminescence**
- Les techniques **d'agglutination de particules de latex** avec dosage semi quantitatif des D-dimères,
- Les techniques **d'hémagglutination sur sang total**.

La méthode de référence est l'ELISA, mais les contraintes relatives à la technique font que d'autres méthodes sont majoritairement utilisées aujourd'hui. De nombreux laboratoires utilisent l'agglutination de microparticules de latex, sensibilisées avec l'anticorps monoclonal dirigé contre les D-dimères. Cette méthode a l'avantage d'être rapide et automatisée mais sa reproductibilité dans la zone de décision est moins bonne que celle de la méthode ELISA.

Le test "Vidas D-dimer" de Biomerieux<sup>®</sup>, disponible au laboratoire, utilise le principe de l'enzyme linked fluorescent assay ou ELFA, proche de l'ELISA. C'est une méthode

immunoenzymatique automatisée de type sandwich en 2 étapes à une détection finale en fluorescence. (Weinmann, 2016).

### III. Hémostase et COVID-19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), qui résulte d'une infection au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2), s'accompagne d'un vaste éventail de manifestations dont l'intensité varie. Même si la plupart des cas ne requièrent pas d'hospitalisation, environ 10 % - 15 % des patients symptomatiques doivent être hospitalisés, dont près de 20 % aux soins intensifs (Wu et McGoogan, 2020).

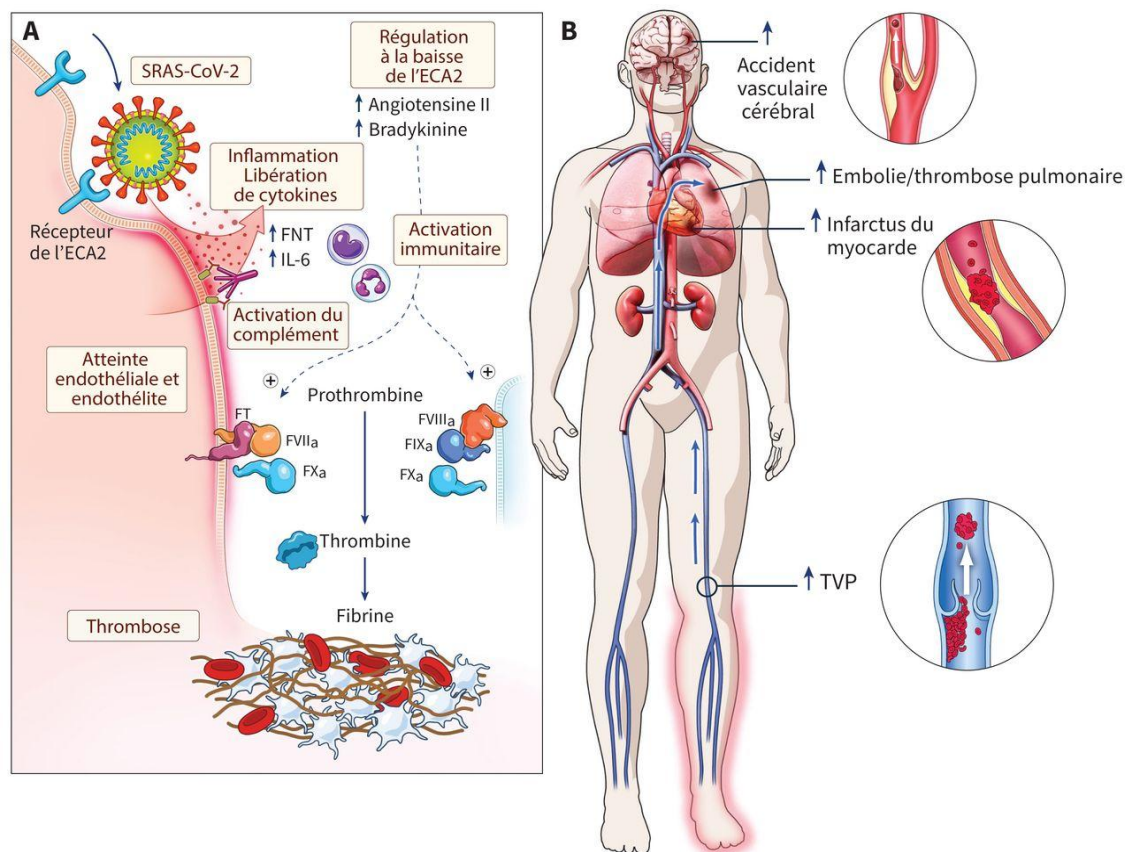
Les premiers travaux en faveur d'un sur-risque thrombotique chez ces patients ont été publiés à compter du mois de mars 2020, rapportant des événements thrombotiques notamment des embolies pulmonaires (EP) mettant directement en jeu le pronostic vital, notamment dans les formes les plus graves de COVID-19, à savoir le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). (Danzi *et al.*, 2020; Poissy *et al.*, 2020).

La thrombose est une caractéristique clinique prédominante de la COVID-19. En effet, de 5 % à 30 % des patients hospitalisés manifestent un événement thrombotique cliniquement avéré. (Tang *et al.*, 2020, Klok *et al.*, 2020, Al-Samkari *et al.*, 2020). Selon les données émergentes, une atteinte endothéliale résultant de l'envahissement des cellules par le SRAS-CoV-2 et un dérèglement subséquent de la réponse de l'hôte impliquant les voies de l'inflammation et de la coagulation jouent un rôle crucial dans la progression de la COVID-19 sévère (Varga *et al.*, 2020).

#### III.1. La coagulopathie liée à la COVID-19

Même si notre compréhension des mécanismes qui sous-tendent la coagulopathie liée à la COVID-19 évolue rapidement, une hypothèse récente évoque un lien en cascade entre lésions endothéliales, activation inflammatoire et immunitaire et coagulation.

Le SRAS-CoV-2 pénètre les cellules de l'hôte par le biais d'une interaction entre la protéine S virale et le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) exprimé dans de nombreux organes et tissus, y compris dans les pneumocytes de type II (qui sécrètent le surfactant pulmonaire), le cerveau, le cœur, les reins et l'endothélium. L'ECA2 se décompose normalement en angiotensine II, et la régulation à la baisse de l'ECA2 médiée par le SRAS-CoV-2 pourrait entraîner une accumulation d'angiotensine II et contribuer ainsi à un état procoagulant. (Figure 13A). (Godoy *et al.*, 2020).



**Figure 13 :** Mécanismes possibles de la thrombose dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et répercussions cliniques. (Godoy *et al.*, 2020).

**(A) L'atteinte endothéliale déclenchée par l'entrée du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) dans les cellules par le biais du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) entraînerait une endophlébite diffuse. L'atteinte endothéliale peut occasionner une réponse inflammatoire chez l'hôte, caractérisée par une activation immunitaire excessive et un orage cytokinique, qui est propice à l'hypercoagulabilité et à la thrombose.**

**(B) Complications thrombotiques veineuses et artérielles possibles associées à la COVID-19.**

**EP = embolie pulmonaire, FNT = facteur de nécrose tissulaire  $\alpha$ , FT = facteur tissulaire, FVIIa = facteur VII active, IL-6 = interleukine 6, TVP = thrombose veineuse profonde.**

L'atteinte endothéliale déclenchée par l'entrée du SRAS CoV-2 dans ces cellules jouerait un rôle clé et expliquerait probablement les signes anatomopathologiques d'endothélite diffuse dans plusieurs organes, dont les poumons, les reins, le cœur et les intestins. Les manifestations cliniques potentielles de la coagulopathie liée à la COVID-19 (**Figure 13 B**) sont :

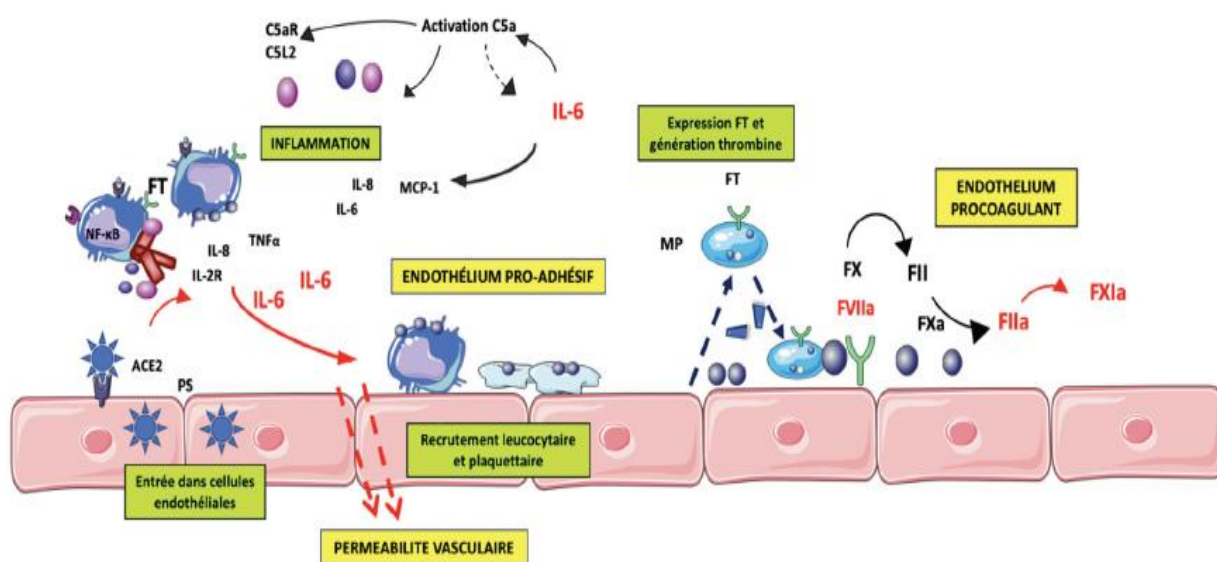
- Les événements thrombotiques veineux
- Les événements thrombotiques artériels.
- Thrombose microvasculaire ou coagulation intravasculaire disséminée. (Godoy *et al.*, 2020).

La thrombose macro- et microvasculaire contribuerait aux défaillances organiques, à l'atteinte multisystémique et au décès et pour l'instant, la façon optimale de prévenir et de traiter

la thrombose qui accompagne la COVID-19 échappe aux chercheurs et scientifiques (McGonagle *et al.*, 2020; Levi *et al.*, 2020; Cao *et al.*, 2020).

L'endothéliopathie peut causer une réponse inflammatoire chez l'hôte, caractérisée par une activation immunitaire excessive et un orage cytokinique propices à l'hypercoagulabilité et à la thrombose. L'activation des macrophages, l'expression du facteur tissulaire et la cascade inflammatoire associée (mettant entre autre à contribution la voie de signalisation de l'interleukine 6) sont caractéristiques de l'infection au SRAS-CoV-2 sévère. (Mezalek, 2021).

L'IL-6, en partie sécrétée par les monocytes, les lymphocytes et les cellules endothéliales en réponse à l'infection par le SARS-CoV-2, augmente la perméabilité vasculaire, mais aussi la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8 et MCP-1) par les cellules endothéliales contribuant à l'orage cytokinique. L'endothélium devient ainsi pro-adhésif. Enfin, l'endothélite participe aussi à l'hyper-expression de facteur tissulaire (FT), activateur majeur de la coagulation.(Figure 14) (Merdji *et al.*, 2021).



**Figure 14** : Interleukine - 6 et orage cytokinique (Merdji *et al.*, 2021).

**IL** : interleukine. **C** : complément. **F** : facteur de la coagulation. **MP** : microparticules. **PS** :phosphatidylserine. **MCP-1** : monocyte chemoattractantprotein 1 (aussi appelé CCL2)

Etant donné les liens inextricables entre coagulation et inflammation, les D-dimères, le fibrinogène et les cytokines inflammatoires sont en corrélation dans la COVID-19. Le SRAS-CoV-2 active les voies du complément, ce qui aggrave l'atteinte des cellules endothéliales, l'activation plaquettaire et la thrombose.(Magro *et al.*, 2020).

### III.2. Biomarqueurs et diagnostic de la coagulopathie

Les paramètres d'hémostase classiquement dosés en routine, tels que la numération plaquettaire, le temps de céphaline activé (TCA), le taux de prothrombine (TP) et l'*international normalized ratio* (INR), restent dans des valeurs normales pour la majorité des patients COVID-19, y compris les plus graves, que ce soit ceux hospitalisés en réanimation ou ceux présentant des évènements thrombotiques (**Guan et al., 2020**).

La cinétique d'évolution des D-dimères pourrait être plus intéressante dans ce contexte. En effet, de nombreuses études mettent en évidence la valeur pronostique de l'augmentation des D-dimères chez les patients COVID-19. (**Guan et al., 2020, Zhang et al., 2020**).

Le taux de D-dimères pourrait donc servir de marqueur d'un risque de thrombose chez les patients atteints de COVID-19, et ce marqueur a été proposé pour orienter les prises de décision clinique en ce qui concerne la thromboprophylaxie. Dans une étude sur 1099 patients atteints de COVID-19 à Wuhan, en Chine, 46 % présentaient des taux de D-dimères  $\geq$  à 0,5 mg/L (**Guan et al., 2020**) au départ et chez 3169 patients de New York hospitalisés pour COVID-19, le taux médian de D-dimères à l'admission était élevé (**Richardson et al., 2020**).

Suivant l'avis des experts et les données probantes mentionnées plus haut, l'International Society on Thrombosis and Hemostasis recommande de mesurer les taux de D-dimères chez les patients hospitalisés pour COVID-19 afin d'aider à la stratification du risque (**Thachil et al., 2020**). Des taux élevés de D-dimères lors de l'hospitalisation ont été associés à une mortalité plus élevée. (**Zhang et al., 2020**).

*Matériel et  
méthodes*

Depuis le début de la pandémie en décembre 2019 à Wuhan, en Chine, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a touché plus de 525 millions de personnes dans le monde et entraîné environ 06 millions décès. Cela représente 13 % de décès supplémentaires par rapport aux prévisions normales sur deux ans.

La mortalité liée au COVID est largement associée à une hypercoagulabilité et à un risque accru d'événements de thromboembolie veineuse (TEV), entraînant une thrombo-inflammation dans des conditions graves. Par conséquent, les biomarqueurs de la coagulation peuvent indiquer la gravité de la maladie et la mortalité, et aider à déterminer le triage des patients, les stratégies thérapeutiques et la supervision du pronostic.

Le D-dimère est le produit de la dégradation de la fibrine et joue un rôle clé dans la thrombo-inflammation du COVID-19. Plusieurs études ont mis en corrélation une augmentation des D-dimères (prévalence jusqu'à 46,4 %) avec une gravité accrue et des effets indésirables de la COVID-19. Les patients avec des D-dimères > 1000 ng/ml présentent un risque de mortalité 20 fois plus élevé par rapport à ceux avec des valeurs de D-dimères plus faibles. Par conséquent, les D-dimères sont un outil de dépistage potentiel de la TEV chez les patients COVID-19, et sur la base de l'élévation des D-dimères, l'ajustement des doses thérapeutiques d'anticoagulants est plus bénéfique pour les patients que les doses prophylactiques. Ainsi, les niveaux de D-dimères doivent être surveillés chez les patients COVID peu après leur admission. (**Zhan et al., 2021**).

### **I. Type, lieu et période d'étude**

En vue de déterminer la place du dosage des D-Dimères plasmatiques dans le diagnostic biologique du Covid-19, une étude descriptive prospective a été menée au niveau de deux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D<sup>r</sup> Kellil** (El Hamma) **et Le laboratoire "Ettawfik"** de la ville de Khenchela.

Note population d'étude sont toutes les personnes qui se sont présentées au laboratoire d'analyses médicales D<sup>r</sup> Kellil pour un dosage des D-Dimères durant le mois d'Avril 2022. Chaque personne est priée de répondre au questionnaire de dix questions comportant les informations suivantes :

- Les caractéristiques épidémiologiques : Nom, prénom, âge, sexe.
- Le profil (Patient hospitalisé, personnel de santé, etc...).
- Les facteurs de comorbidité (diabète, maladies respiratoires, etc...)
- Le statut vaccinal anti-COVID (type de vaccin administré, nombre d'injections, dates)
- Les résultats des tests sérologiques (Type de test et résultat).

Nous avons ensuite réalisé une étude statistique de tous les tests de dosage des D-Dimères plasmatique qui ont été réalisés depuis le début de cette pandémie précisément depuis Mars 2020 jusqu'au Mars 2022 au niveau de deux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D' Kellil et Le laboratoire "Ettawfik"** de la ville de Khenchela. Pour réaliser automatiquement ce dosage, les deux laboratoires disposent d'automates de type **MAGLUMI**. Ces tests permettent actuellement de connaître la concentration des D-Dimères plasmatiques; chez les personnes atteintes par la COVID-19.

## **II. Mode opératoire**

L'étude de l'hémostase au laboratoire a considérablement bénéficié des progrès technologiques réalisés ces dernières années, notamment en matière d'automatisation et d'excellents réactifs sont également à la disposition des biologistes. La recherche de la qualité est une exigence quotidienne dans les laboratoires. Or en hémostase plus encore que dans les autres disciplines de biologie, la qualité est conditionné par l'étape pré-analytique.

### **II.1. Phase pré-analytique**

Les dernières recommandations pré analytique du dosage des dimères sont définies par le Groupe d'Étude d'Hémostase et Thrombose (**GEHT**). Il est actuellement recommandé d'utiliser des aiguilles ayant un diamètre compris entre 19 et 22 G (gauges).

L'utilisation de tubes collecteurs contenant 3,2 % de citrate de sodium est recommandée par le « CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) » et par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour la grande majorité des tests d'hémostase, les tubes contenant de l'EDTA (acide éthylènediamine- tétra-acétique) et héparinés ont été montrés comme équivalents aux tubes citratés. (**Sottiaux et al., 2019**).



**Photographie 01** : Technique utilisée pour le prélèvement sanguin.

Les échantillons de sang doivent être obtenus par ponction veineuse au pli du coude. La moins traumatique possible, afin de limiter le risque de développer des caillots qui peuvent avoir un impact sur la concentration mesurée de D-dimères. Pour cela, il est recommandé que le garrot soit retiré dès que l'aiguille se trouve dans la veine, et il ne doit jamais rester en place plus de 1 à 2 minutes.

Enfin, il est important que le tube soit rapidement mélangé pendant 30 secondes après la ponction veineuse (c'est-à-dire de 3 à 6 inversions complètes), assurant ainsi la distribution homogène et complète de l'anticoagulant dans le tube. (Nougier et Marijon. 2012).

Avant d'être analysés, les échantillons doivent être minutieusement vérifiés. Une erreur d'identification, l'utilisation d'un anticoagulant/additif inapproprié, un volume insuffisant et la présence d'un caillot doivent mener à rejeter ces échantillons. (Nougier et Marijon. 2012).

Les échantillons sont centrifugés à température ambiante à 1 500 g pendant au moins 15 minutes. Cependant, aucune différence significative n'a été observée concernant les valeurs de D-dimères lorsque les échantillons ont été centrifugés à 4 500 g pendant 2 minutes. L'utilisation d'un temps de centrifugation plus court peut s'avérer utile pour réduire le délai de réponse si des paramètres d'urgence sont également demandés. Une validation locale reste cependant souhaitable. (Favresse *et al.*, 2018).



**Photographie 02 :** Centrifugation des échantillons

Les échantillons peuvent être conservés à température ambiante pendant au moins 24 heures (plasma ou sang total). Les échantillons congelés peuvent également être utilisés après des périodes de stockage plus longues (jusqu'à 9 ans à - 80 ° C) 1. Il a également été démontré que plusieurs cycles de congélation/décongélation (jusqu'à 4) n'avaient pas d'effet sur le dosage des D-dimères (Favresse *et al.*, 2018).

## II.2. Phase analytique

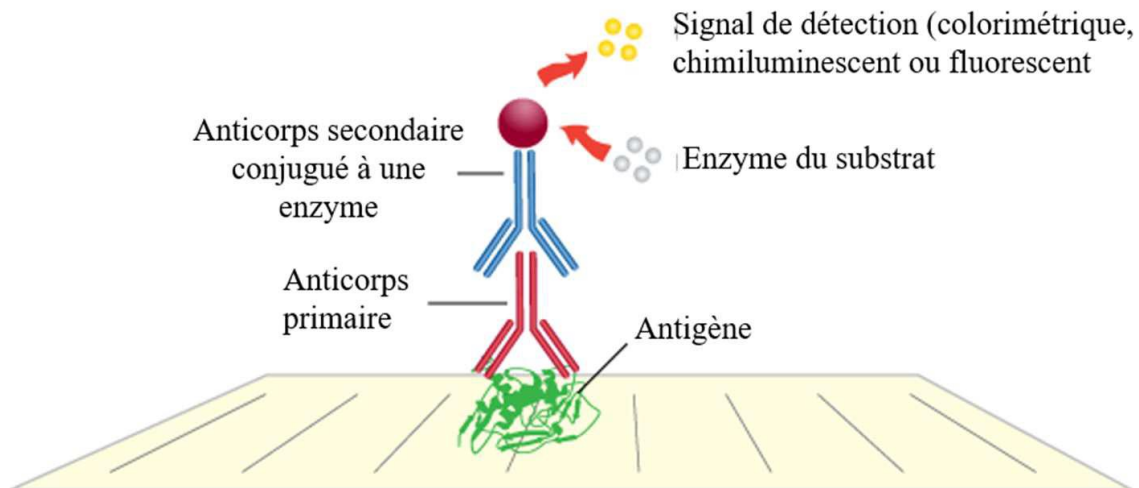
La concentration des D-Dimères dans le plasma citraté obtenu après centrifugation est évaluée grâce à un automate de marque **MAGLUMI 600** (Snibe). La gamme d'instrument MAGLUMI se décline en plusieurs modèles afin de s'adapter à différentes cadences, pouvant exécuter 180 à 280 tests par heure et prenant en charge de 40 à 300 échantillons.



**Photographie 03** : Automate de dosage par chimioluminescence MAGLUMI 600 (Snibe).

Le dosage des D-dimères sur MAGLUMI 600 est un test immunologique de chimioluminescence en sandwich dont le principe est schématisé sur la **figure 15**.

Le système MAGLUMI utilise un marquage propre ABEI, qui consiste en une petite molécule non-enzymatique qui améliore la stabilité dans les solutions acides et alcalines.



**Figure 15** : Principe de détection des anticorps primaires par immunodosage de type «sandwich». (Leonard, 2018).

### **II.2.1. Principe opératoire**

Le volume de l'échantillon requis pour une seule détermination du D-dimère est de 20µL. L'échantillon, un anticorps monoclonal anti-Dimère au marquage ABEI (N-(4-Aminobutyl)-N-ethylisoluminol), le tampon et les microbilles magnétiques recouvertes d'un autre anticorps monoclonal anti-Dimère sont mélangés soigneusement et incubés pour former un complexe immun en réaction sandwich; après précipitation dans un champ magnétique, le surnageant est décanté et soumis à un cycle de lavage. Par la suite, le tampon starter 1+2 est ajouté pour initier la réaction de chimiluminescence.

Le signal lumineux est mesuré par un photomultiplicateur sous forme d'unités de lumière relative (RLU), qui sont proportionnelles à la concentration de D-dimère présente dans l'échantillon.

Le coffret des réactifs contient :

- Microbilles magnétiques
- Control négatif
- Control positif
- Tampon
- Etiquette ABEI
- Contrôle de qualité interne



**Photographie 04** : Les composants du kit de réactifs

### **II.2.2. Calcul des résultats**

L'analyseur calcule automatiquement la concentration des D-Dimères dans chaque échantillon à l'aide d'une courbe d'étalonnage générée spécifiquement par l'automate par un

étalonnage en deux points et d'une courbe maîtresse (10 étalonnages) fournie par le réactif Radio Frequency Identification (RFID) CHIP.

Les résultats sont exprimés en unité  $\mu\text{g/L}$  d'unités équivalentes fibrinogène (FEU)

### II.2.3. Interprétation des résultats

La fourchette prévue pour l'essai D-DIMER a été obtenue en testant 205 individus apparemment en bonne santé en Chine et a donné les valeurs suivantes :

Valeur seuil :  $< 0.5 \text{ mg/ml}$  ( $500 \mu\text{g/L}$ ) (FEU)

Les résultats sont exprimés en  $\text{ng/ml}$ , plus rarement en  $\mu\text{g/l}$  ou en  $\mu\text{g/ml}$ .

Facteur de conversion :  $\mu\text{g/mL (FEU)} \times 1 = \text{mg /L (FEU)}$

$\mu\text{g/mL (FEU)} \times 1000 = \text{ng /mL (FEU)}$

A noter que les D-dimères augmentent chez le sujet âgé, après 70 ans le seuil devient  $< 700 \mu\text{g/L}$

Les D-dimères augmentent aussi pendant la grossesse avec un seuil à  $1500 \mu\text{g/L}$  jusqu'à  $2300 \mu\text{g/L}$  au 9<sup>ème</sup> mois

SampleID	Assay	Dil.	RLU	CV(%)	Concentration	Flag
\$D-dimer\$1	D-dimer		28636	0.9	0.446 ug FEU/ml	C
\$D-dimer\$2	D-dimer		1622086	0.4	52.051 ug FEU/ml	C;>
#102210611#	D-dimer		222080	0.0	6.330 ug FEU/ml	
hoggass	D-dimer		25558	0.0	0.385 ug FEU/ml	
hoggass	2019-nCoV IgM		7028	0.0	0.000 AU/ml	C;<<
hoggass	2019-nCoV IgG		4988	0.0	0.123 AU/ml	C
bouderna	PSA		200886	0.0	9.802 ng/ml	C;>
djour	TSH		65205	0.0	1.859 uIU/mL	C
djour	25-OH Vit D		177286	0.0	25.067 ng/ml	C;<
ranim	25-OH Vit D		164047	0.0	27.715 ng/mL	C;<
salhi	TSH		143140	0.0	4.037 uIU/mL	C
saoudi	TSH		26431	0.0	0.719 uIU/mL	C
saoudi	FT4		368687	0.0	11.462 pg/mL	C
boutobba	2019-nCoV IgM		10408	0.0	0.000 AU/ml	C;<<
boutobba	2019-nCoV IgG		24991	0.0	2.323 AU/ml	C;>

**Photographie 05** : Les résultats de l'analyse des patients avant impression.

Les résultats peuvent différer d'un laboratoire à l'autre en raison des variations de la population et de la méthode d'essai. Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres gammes attendues.

# *Résultats et discussion*

## **I. Caractéristiques épidémiologiques**

### **I.1. La population étudiée en Avril 2022**

Durant notre période de stage (Avril 2022), il nous a été malheureusement impossible d'avoir des réponses à notre questionnaire, en effet, seulement 01 seul patient s'est présenté au laboratoire pour un dosage des D dimères plasmatiques. Ceci est le reflet de la situation épidémiologique actuelle en Algérie, en effet depuis janvier 2022, l'Algérie a vécu sa 4<sup>ème</sup> vague, marquée par le variant omicron. Quelques semaines après cette 4<sup>ème</sup> vague, les chiffres relatifs au nombre de cas de contaminations au Covid-19 ont connu une baisse fulgurante, pour arriver au 0 cas en avril 2022.

Dans son dernier bilan du Dimanche 29 mai 2022, le ministère de la santé a indiqué n'avoir enregistré aucun cas de contaminations au coronavirus, au cours de ces dernières 24 heures. Alors que le bilan d'hier a rapporté trois (3) cas. Ce même bilan fait état d'un seul (1) cas de guérison.(MSPRH, 2022).

Néanmoins, il faut rappeler qu'il est nécessaire de maintenir la vigilance, en respectant les règles d'hygiène, la distanciation physique et le port de masque de protection.

## **II. Analyse statistique**

Pour enrichir notre étude, nous avons aussi réalisé une étude statistique de tous les tests de dosage des D-Dimères plasmatiques qui ont été réalisés depuis le début de cette pandémie précisément depuis Mars 2020 jusqu'au Mars 2022 au niveau de deux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D<sup>r</sup> Kellil** (El Hamma) et **Le laboratoire "Ettawfik"** de la ville de Khenchela. Dans cette étude sont inclus tous les patients ayant un test COVID-19 confirmé positif.

Au cours de notre période d'étude 681 patients confirmés Covid-19 se sont présentés aux deux laboratoires pour réaliser un dosage des D-Dimères plasmatiques. Ces demandes ont été réparties par année, 302 tests ont été réalisés durant l'année 2020, 251 tests durant l'année 2021 et finalement 128 tests durant le premier trimestre de l'année 2022.

On remarque que le nombre d'individus qui se sont présentés aux laboratoires d'analyses médicales a diminué d'une année à une autre alors que dans certains pays surtout en Europe (Italie, France), aux Etats Unis et en Inde le nombre était en élévation très rapide.

Toutefois, il faut préciser que durant la troisième vague (juillet 2021), l'Algérie a connu des records de contaminations et de victimes, notamment en raison d'une pénurie d'oxygène, alors que les nouvelles structures spéciales Covid-19 promises par le ministre de la Santé tardent à voir le jour. Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette vague dont les plus importants sont la

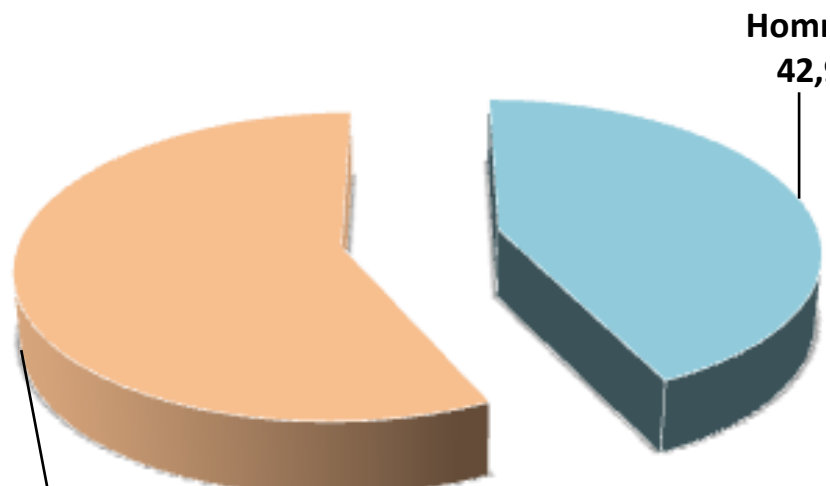
nature du virus circulant (variant Delta) et le relâchement des mesures de protection et de distanciation physique

On peut souligner que les tableaux spectaculaires, avec une élévation très rapide du nombre de cas et de formes sévères nécessitant le recours aux soins intensifs, décrits dans ces pays n'a pas été observé ni en Algérie, ni dans les pays du Maghreb. Plusieurs éléments peuvent être à l'origine de cette situation. Le premier est une arrivée décalée de l'épidémie Covid-19 dans les différents pays, certains ayant été touchés dès la fin février, d'autres plus tardivement. Ce décalage a permis d'anticiper sur certaines actions et de ralentir cet afflux massif. Parmi ces actions, le confinement, instauré précocement, a probablement contribué à limiter la diffusion du virus dans la population, notamment sa vitesse de propagation. (**Hannoun *et al.*, 2020**)

Le deuxième élément pouvant être évoqué est l'instauration systématique du traitement «hydroxychloroquine + azithromycine» à tous les patients confirmés Covid-19 ou ayant des images tomodensitométriques évocatrices de l'infection (**Hannoun *et al.*, 2020**) .

### **II.1. Répartition des patients testés par sexe**

Dans notre étude, la répartition des patients testés par sexe sur la **figure 16** montre une prédominance féminine avec 57.1% chez femmes contre 42.9% chez les hommes. Les femmes se fassent donc plus tester que les hommes.



**Figure 16** : Distribution des patients testés par sexe.

Une première explication de ce résultat réside dans les métiers occupés par les femmes, qui sont sur-représentées dans les emplois exposés au virus. En Algérie, les femmes salariées sont principalement employées dans le secteur public et elles sont majoritaires dans l'Education nationale sur les deux cycles d'enseignement fondamental. Cette domination des femmes dans

les effectifs du corps enseignant est continue et se renforce pour atteindre le cycle secondaire. (Belmihoub, 2016)

Les femmes ont travaillé en première ligne face à la crise de la COVID-19. Elles représentent 70 % des travailleurs de la santé à l'échelle mondiale notamment en Algérie. Elles ont également joué un rôle crucial dans les services essentiels, tels que la production alimentaire et la chaîne d'approvisionnement, les secteurs du nettoyage et de la blanchisserie, et celui des soins.

Outre les métiers qu'elles occupent, Les femmes ont tendance à être plus préoccupées ou inquiétées par la pandémie que les hommes, selon plusieurs sondages effectués depuis le début de la pandémie. En août 2020, une enquête Yougov menée en France et au Royaume-Uni révélait que 64% des femmes se disaient inquiètes à l'idée de contracter ou de transmettre le Covid, contre "seulement" 54% des hommes.

Quelques mois plus tôt, en mars 2020, un sondage canadien mettait en évidence le fait que 49% des femmes se disaient angoissées par la pandémie, contre 33% des hommes. En juin 2020, les hommes se disaient par ailleurs plus préparés à reprendre une vie "normale" que les femmes après la première vague, d'après une étude américaine parue dans *Politics and Gender*. (Cassese *et al.*, 2020).

De quoi expliquer, du moins en partie, le fait que les femmes se fassent plus tester que les hommes.

D'autres études sont nécessaires car les explications/mécanismes possibles pour expliquer les différents profils de risque entre les hommes et les femmes ne sont pas entièrement compris ou généralisables. Nous supposons, certes sans preuves de recherche rigoureuses, que pendant le confinement, il pourrait y avoir des différences entre les sexes dans les modèles d'emploi qui permettent à plus d'hommes que de femmes de pouvoir travailler à domicile plutôt que d'avoir à se rendre au bureau.

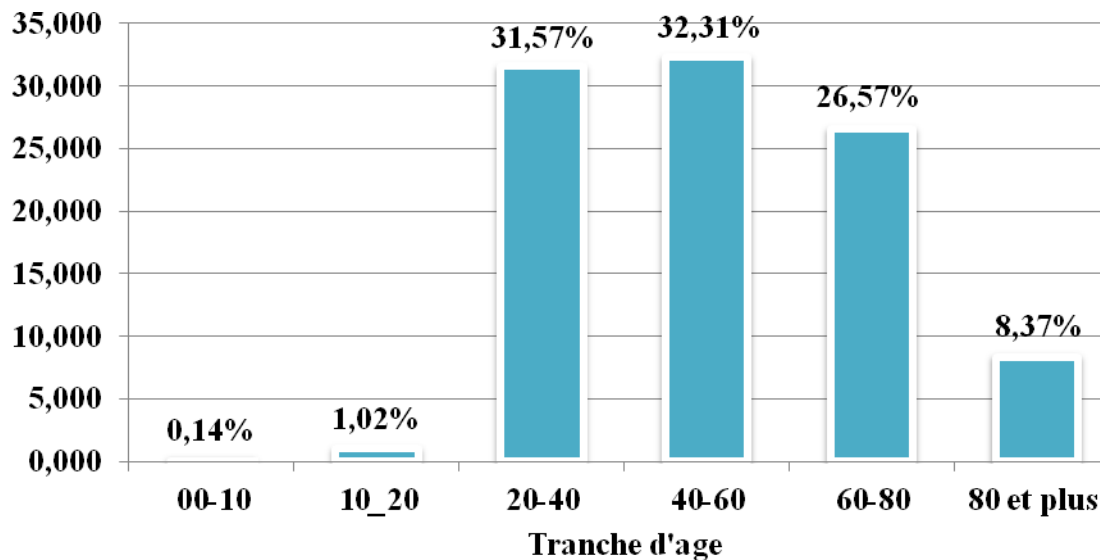
## **II.2. Répartition des patients testés par tranche d'âge**

La pandémie de COVID-19 a entraîné des bouleversements sans précédent, tant en Algérie que partout dans le monde. Au-delà des effets épidémiologiques, l'écllosion de la maladie touche les personnes et les groupes de manière très différente.

La répartition des individus qui se sont présentés aux laboratoires pour un dosage des D-dimères plasmatiques par tranches d'âge est représentée sur la **figure 17**.

En termes de proportion, ce sont les adultes actifs âgés entre 20 et 60 ans qui représentent la part la plus importante. 01 patient avait un âge compris entre 0 - 10 ans, 07 patients avaient un âge entre 10-20ans, 215 patients avaient un âge entre 20-40 ans, 220 patients avaient un âge

entre 40-60 ans, 181 patients avaient un âge entre 60-80 ans et 57 patients étaient dans la tranche d'âge 80-100 ans.



**Figure 17 :** Distribution des patients testés par tranches d'âge

La structure par âge de la population est également un facteur à prendre en considération, l'infection Covid-19 touchant de manière préférentielle les sujets de 60 ans et plus. Or ces derniers représentent moins de 10 % (09.10 %) de la population algérienne versus 20 à 30 % dans certains pays européens. Une mutation des souches circulantes de coronavirus n'est pas à écarter. Il a été montré que les souches qui circulaient en Europe avaient une charge virale 270 fois supérieure à la plus inoffensive variante du coronavirus (**Hannoun *et al.*, 2020**).

D'autres facteurs encore inconnus ont pu contribuer à cette situation. Quoiqu'il en soit, l'Algérie est toujours en phase épidémique.

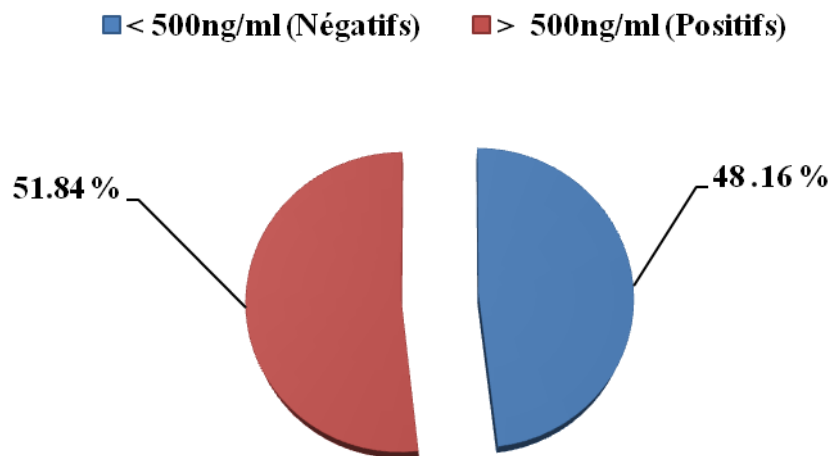
### II.3. Résultats des tests de dosage des D-Dimères

Le D-dimère est un produit de dégradation de la fibrine et sa principale utilité réside dans le diagnostic et la prise en charge des troubles thrombotiques. Avant la pandémie de COVID-19, les D-dimères n'étaient pas considérés comme un biomarqueur utile pour la pneumonie bactérienne ou virale malgré certaines preuves du contraire (**Querol-Ribelles *et al.*, 2004**). Depuis lors, cependant, des D-dimères élevés et des complications thrombotiques ont été largement rapportés chez les patients COVID-19.

La raison la plus fréquemment citée dans la littérature pour l'élévation des D-dimères comprend la virémie et le syndrome de tempête de cytokines, dans lequel l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, TNF - $\alpha$ ) sont insuffisamment contrôlés par les facteurs anti-inflammatoires qui surchargent la cascade de la coagulation. L'hypoxie elle-

même conduit à l'activation de la voie de signalisation dépendante du facteur de transcription inductible par l'hypoxie, prédisposant à la thrombose. La maladie touche le plus souvent les patients âgés et comorbides. L'âge avancé et les comorbidités courantes telles que l'hypertension, le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires peuvent prédisposer les patients à la thrombose. **(Poudel et al., 2021).**

Durant notre période d'étude un total de 681 tests de dosage des D-Dimères a été effectué aux niveaux des deux laboratoires. Les résultats obtenus montrent que 353 tests sont positifs soit un taux de 51.84 % alors que 328 tests sont négatifs soit un taux de 48.16 %. **(Figure 18).**



**Figure 18 :** Résultats des tests du dosage des D-Dimères.

**Guan et al.** ont rapporté que des D-dimères supérieurs à 500 ng/ml (0,5 µg/ml) ont été retrouvés chez 260 des 560 patients (46%) (**Guan et al., 2019**). Plusieurs études ont été menées pour étudier l'association entre les mesures initiales des D-dimères et la gravité et l'issue de la maladie. Une étude réalisée par **Zhang et al.** en Chine incluant 343 patients ont conclu que les D-dimères pourraient être un marqueur précoce utile pour prédire la mortalité hospitalière chez les patients. Ils ont trouvé que le point de coupure optimal pour les D-dimères était de 2000 ng/ml (2 µg/ml) (**Zhang et al., 2020**). Une autre étude en Chine a révélé qu'une valeur de D-dimères au moment de l'admission supérieure à 2000 ng/ml (2 µg/ml) était associée à un risque accru de mortalité (**Yao et al., 2020**).

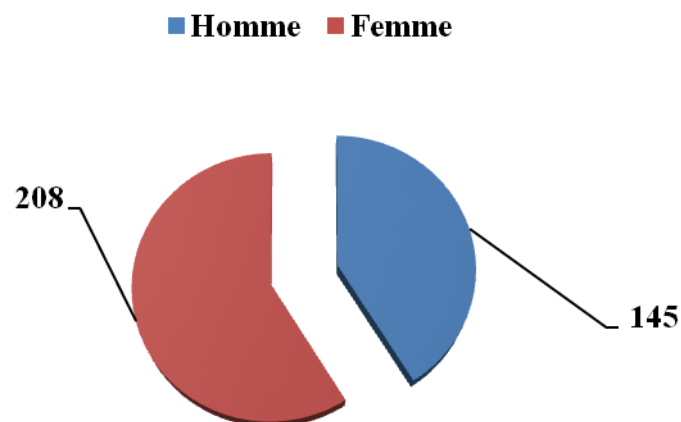
Les valeurs des D-Dimères obtenues sont réparties par intervalles (Tableau III) et montrent que les valeurs supérieures à 2000 ng/ml (2 µg/ml) était associée à un risque accru de mortalité.

**Tableau III :** Intervalles des valeur de D-Dimères

Intervalle des valeurs de D-Dimer en ng/ml	Fréquence	Pourcentage %
100-500 (Négatifs)	328 (Négatifs)	48,2 % (Négatifs)
500-1500	227	33,3 %
1500-2500	49	7,2 %
2500-3500	24	3,5 %
3500-4500	11	1,6 %
4500-5500	8	1,2 %
5500-6500	8	1,2 %
6500-7500	7	1,0%
7500-8500	7	1,0%
8500-9500	10	1,5%
9500-10500	1	0,1%
10500-11500	1	0,1%
Total	681	100%

#### II.4. Répartition des résultats positifs par sexe

La distribution des cas de dosage des D-Dimères positifs selon le sexe sur la **figure 19** montre que le nombre des cas positif 208 cas (58.92%) est plus élevé chez les femmes que chez les hommes 145 cas (41.07%) . Ce résultat montre aussi que les femmes sont plus infectés par le COVID-19 que les hommes, la prédominance féminine observée dans notre étude est similaire avec celles rapportaient dans la littérature. (Steck *et al.*, 2021, Clair *et al.*, 2021).



**Figure 19 :** Distribution des dosages positifs par sexe.

Pour une maladie infectieuse hautement contagieuse telle que la COVID-19, il est téléologiquement logique de supposer que le comportement et le mode de vie pourraient influencer les résultats.

Il a été suggéré que les comportements masculins avec une tendance à sortir dans des endroits plus fréquentés tels que les cafés, une utilisation accrue des transports en commun pour accéder aux lieux de travail et le fait que les hommes ont tendance à se laver les mains moins fréquemment que les femmes suite à une exposition à haut risque augmenterait leur exposition et donc l'incidence de l'infection (**Judah *et al.*, 2009**). Cependant, les preuves montrent que les femmes ont un taux d'infection 15% plus élevé que les hommes (**Seelandet *et al.*, 2020**).

Dans la littérature, il existe une hétérogénéité des données démographiques dans les populations de patients COVID-19 (**Abate *et al.*, 2020, Wu *et al.*, 2020**). En effet, à partir des premières données épidémiologiques disponibles, des différences entre les femmes et les hommes ont émergé. Il est apparu tout d'abord que les femmes étaient plus fréquemment infectées par le virus SARS-CoV-2 mais présentaient des formes plus souvent bénignes (**Nations unies, 2020**).

Les hommes, quant à eux, avaient des formes plus sévères et une mortalité plus élevée. Ces observations ont été possibles grâce à la stratification des analyses par sexe. (**Peckham *et al.*, 2020**).

L'initiative « Global Health 5050 » a mis en place la plus importante base de données des cas de Covid-19 désagrégés par sexe (COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker, <https://globalhealth5050.org/>). Malheureusement, les initiatrices de ce grand projet déplorent le fait qu'un nombre insuffisant de pays fournissent des données désagrégées et, plus inquiétant encore, que certains pays reviennent en arrière et arrêtent de le faire. Les données désagrégées permettent non seulement une meilleure compréhension de la maladie, mais aussi des stratégies tenant compte des disparités de genre.

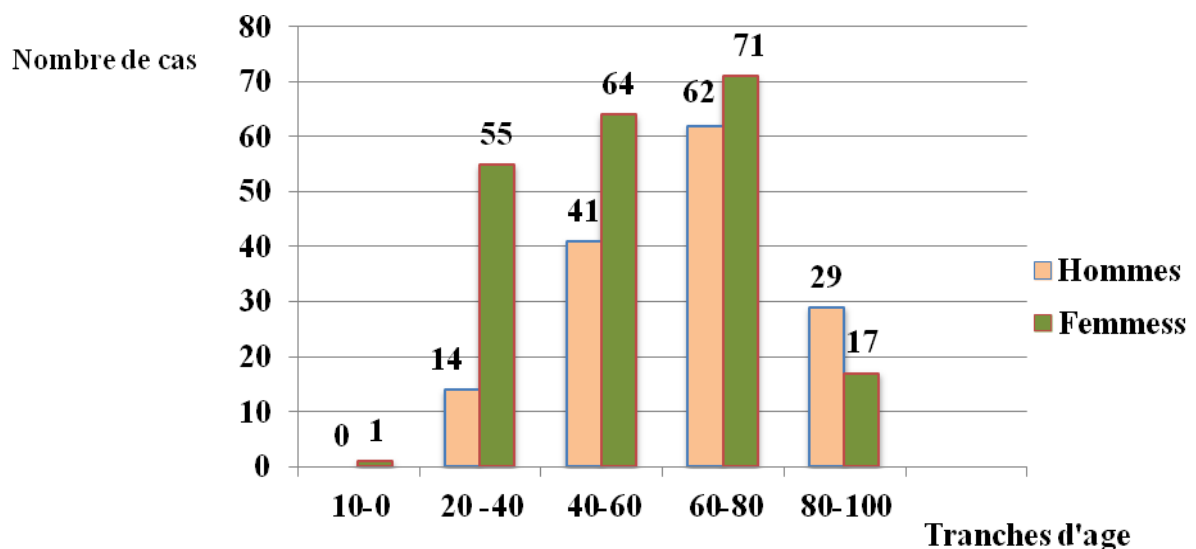
Les femmes sont globalement plus infectées que les hommes avec une proportion de 52,5 % de cas confirmés contre 47,5 % selon le site GlobalHealth (<https://globalhealth5050.org/>) et ceci dans presque toutes les catégories d'âge. Des résultats obtenus durant notre étude montrent aussi des différences entre hommes et femmes dans toutes les catégories d'âge.

De façon globale, les hommes consultent les médecins moins que les femmes. Il n'existe pas à notre connaissance de données sur le délai d'hospitalisation chez les personnes présentant des complications liées à une infection à SARS-CoV-2, mais on peut faire l'hypothèse que les hommes ont consulté plus tardivement le réseau de soins, ce qui pourrait contribuer à un moins bon pronostic.

## II.5. Répartition des résultats positifs selon les tranches d'âge

L'analyse des résultats représentés sur la **figure 20**, montre aussi des différences entre hommes et femmes dans toutes les catégories d'âge.

Le nombre des cas positifs chez les femmes dans la tranche d'âge 0-10 est 1 cas alors que chez les hommes est 0 cas. Le nombre des cas positifs chez les femmes dans la tranches d'âge 20-40 ans étaient 55 cas alors que chez les hommes étaient 14 cas, pour le groupe compris entre 40-60 ans étaient 64 cas chez les femmes et 41 cas chez les hommes. Par contre pour le groupe de 60-80ans chez les femmes est 71 cas et chez les hommes est 62 cas. Par ailleurs pour le groupe de patient ayant l'âge compris entre 80-100ans chez les femmes est 17 cas alors que chez les hommes est 29 cas.



**Figure 20** : Distribution des tests positifs par sexe et par tranche d'âge.

Les raisons exactes de cette différence entre les sexes sont encore obscures. Dans notre cas, les femmes étaient plus infectées par le COVID-19, il est donc logique qu'on retrouve cette prédominance même dans les tranches d'âge.

Le fait que les différences entre les femmes et les hommes persistent dans les catégories d'âge suggère une cause biologique. Les preuves jusqu'à présent nous indiquent que le sexe est un facteur important de risque de mortalité et de réponse à la pandémie de COVID-19. Des facteurs supplémentaires peuvent jouer un rôle contributif, des différences spécifiques au sexe dans les réponses des anticorps contre le SRAS-CoV-2 ont été signalées. Le SRAS-CoV-2 provoque un changement majeur du métabolisme cellulaire; ces changements peuvent différer entre les sexes. Les femmes sont plus susceptibles que les hommes de prendre des compléments alimentaires, y compris de la vitamine D. L'insuffisance en vitamine D augmente la tempête de

cytokines et est associée à un plus grand risque de décès par COVID-19 que les personnes ayant suffisamment de vitamine D. (Marik *et al.*, 2021).

Pour développer une meilleure compréhension des véritables différences biologiques dans la propagation de la maladie et les résultats indésirables, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étudier les différences inflammatoires, immunologiques et phénotypiques dans les présentations graves de la maladie COVID-19.

Les données ventilées par sexe sont essentielles pour comprendre la répartition des risques, des infections et des maladies dans la population et la mesure dans laquelle le sexe affecte les résultats cliniques. (Sharma *et al.*, 2020).

La répartition des valeurs des D-Dimères par intervalle et selon le sexe sur la figure 21 montre que les hommes avaient un D-dimère maximal significativement plus élevé entre (10500-11500). Les anomalies des D-dimères chez les patients atteints de COVID-19 sont associées à un risque accru de maladie sévère et de décès. Dans une étude de 191 patients de Wuhan, Chine avec 54 décès, Zhou et al ont constaté que les D-dimères > 1 000 ng/mL au départ étaient associés à un risque de mortalité multiplié par 18 après ajustement multivariable. (Zhou *et al.*, 2020). Dans notre série nous avons compté 05 cas de décès.

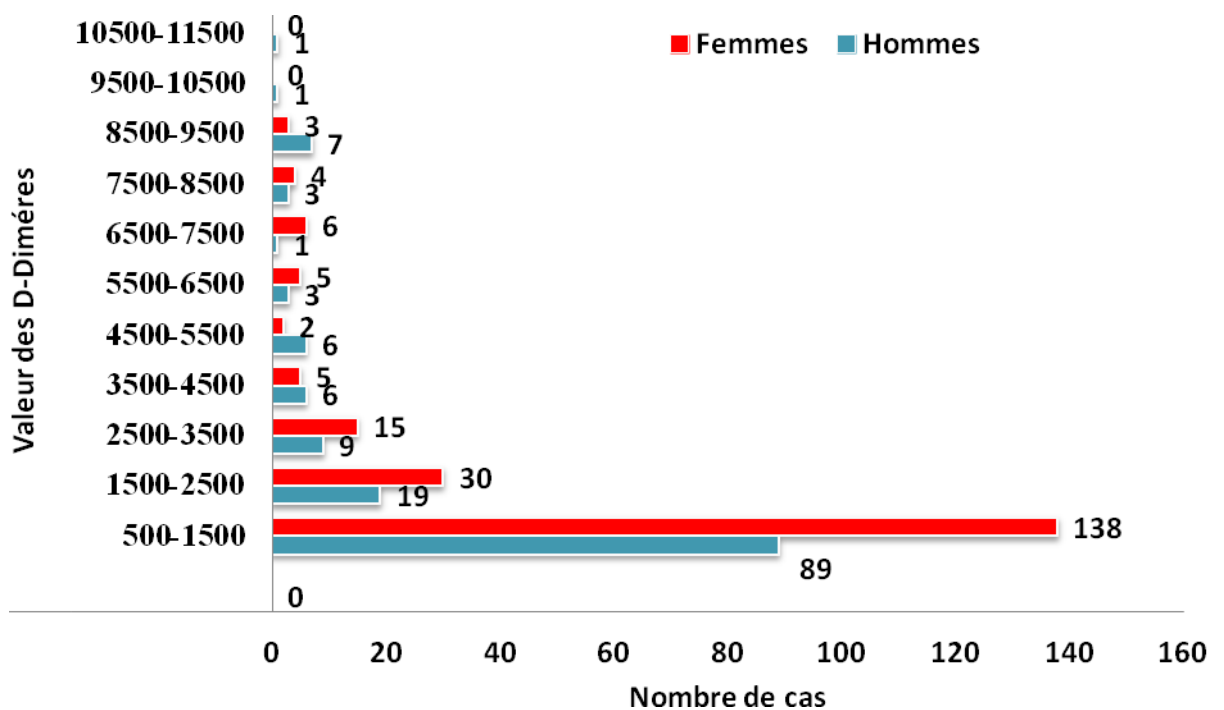


Figure 21 : La répartition des valeurs des D-Dimères par intervalle et selon le sexe

Il convient de noter que les taux de base de D-dimères étaient proches chez les hommes et les femmes ; cependant, les taux maximaux de D-dimères étaient significativement plus élevés chez les hommes. Cette découverte s'explique probablement par le fait que la réponse

inflammatoire entraîne une endothéliosite des petits vaisseaux pulmonaires, qui à son tour active la cascade de coagulation, entraînant une thrombose microvasculaire et macrovasculaire. Le pic plus élevé de D-dimères chez les hommes peut refléter une endothéliosite et une charge de caillots plus sévères ; Les hommes avaient des preuves d'une plus grande gravité de la maladie. (**Ackermann et al., 2020, Lowenstein et Solomon. 2020**).

Certains chercheurs ont postulé que les niveaux régulés à la hausse de D-dimères chez les personnes atteintes d'une infection grave par le nouveau coronavirus pourraient être associés à une maladie grave, à des taux plus élevés d'activité thrombotique et à des taux de mortalité plus élevés chez ces patients (**Marik et al., 2021**).

Notre étude soutient l'observation que le COVID-19 provoque une maladie plus grave chez les hommes. La plus grande gravité de la maladie chez les hommes n'était pas due à l'effet de l'âge ou des comorbidités ; cependant, conformément aux études expérimentales, les hommes présentaient des preuves d'une réponse inflammatoire accrue, contribuant probablement à la gravité de la maladie. (**Marik et al., 2021**).

Les hormones sexuelles jouent probablement un rôle dans la modulation de la réponse immunitaire à un agent pathogène. Il a été suggéré que la testostérone pourrait entraîner une augmentation de la gravité de la maladie chez les patients infectés par le COVID-19 en augmentant l'expression de la protéase transmembranaire, la sérine 2 (TMPRSS2), qui est nécessaire pour l'amorçage de la protéine de pointe pour la fusion cellulaire. Le gène humain TMPRSS2 a un élément de réponse aux androgènes, et chez l'homme, les androgènes sont les seuls promoteurs de transcription connus pour le gène TMPRSS2. Contrairement à l'expression d'ACE2, l'expression accrue de TMPRSS2 entraîne une plus grande entrée de SARS-CoV-2 dans la cellule. (**Lucas et al., 2014**).

## **II.6. D-Dimères et facteurs de risque**

Le diabète et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque fréquents de sévérité dans notre série. En effet, nous avons compté 18 patients diabétiques, 08 avec des atteintes cardiaques et 07 patients atteints d'hypertension artérielle . Lorsque les patients sont associés à ces deux maladies le corps est dans un état de stress permanent et l'immunité a tendance à diminuer. De plus, les antécédents à long terme du diabète et d'hypertension endommagent la structure vasculaire ce qui favorise l'évolution vers des formes sévères et critiques de COVID 19. Ces dernières nécessitent une admission aux soins intensifs et/ou le recours à la ventilation mécanique invasive, et sont associées à des taux de mortalité élevés (**Zheng et al., 2020**). Dans la deuxième étude menée sur 24 patients diabétiques atteints de COVID-19, sans aucun autre trouble sous-jacent, les niveaux de D-dimères, de CRP et de ferritine sérique ont augmenté de

manière significative. Ce résultat peut indiquer que les patients diabétiques sont plus susceptibles de tomber gravement malades (**Guo et al., 2020**).

Dans notre série, nous avons aussi compté 05 femmes enceintes dont le taux des D-Dimères était 3000 ng/ml. Xu Qiancheng et al. à Wuhan ont mené une étude sur deux groupes de 28 femmes enceintes et 54 femmes non enceintes du même âge, toutes atteintes de COVID-19. Les résultats ont montré que le niveau de D-dimères chez les femmes enceintes avait augmenté de manière significative par rapport au groupe non enceinte à l'admission (**Qiancheng et al., 2020**).

# *Conclusion*

## **Conclusion et perspectives**

Il est clairement évident que les niveaux de D-dimères sont directement associés à la gravité de la maladie chez les patients COVID-19. Les nouvelles infections à coronavirus favorisent les réactions inflammatoires et de coagulation, entraînant une augmentation des taux d'événements thrombotiques.

Au cours de notre période d'étude 681 patients confirmés Covid-19 se sont présentés aux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D<sup>r</sup> Kellil** (El Hamma) et **Le laboratoire "Ettawfik"** de la ville de Khenchela pour un dosage des D-Dimères plasmatiques. Dans notre étude, la répartition des patients testés par sexe montre une prédominance féminine avec 57.1% chez les femmes contre 42.9% chez les hommes. Les femmes se fassent donc plus tester que les hommes. Le facteur âge était aussi un facteur important, la population âgée de 20 à 60 ans était la plus dominante. Les résultats obtenus montrent que 353 tests sont positifs soit un taux de 51.84 % alors que 328 tests sont négatifs soit un taux de 48.16 %. La distribution des cas de dosage des D-Dimères positifs selon le sexe montre que le nombre des cas positif est plus élevé chez les femmes 208 cas (58.92%) que chez les hommes 145 cas (41.07%). Les différences entre les femmes et les hommes persistent aussi dans les catégories d'âge et suggère une cause biologique. La répartition des valeurs des D-Dimères par intervalle et selon le sexe montre que les hommes avaient un D-dimère maximal significativement plus élevé. Le diabète et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque de sévérité fréquents dans notre série.

Actuellement, l'évaluation des niveaux de D-dimères n'a pas été adoptée dans l'évaluation de routine en laboratoire des patients COVID-19. Les tests de laboratoire pour les D-dimères et les cytokines pro-inflammatoires pourraient aider à classer les patients COVID-19 en fonction de la gravité de leur maladie. Cela pourrait, à son tour, être utile pour une gestion adéquate et plus efficace de ces personnes.

Nous recommandons également que les futurs chercheurs se concentrent sur la réalisation d'études prospectives plus complètes et multicentriques pour élucider davantage l'association des niveaux de D-dimères avec les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et avec les voies thrombotiques, en particulier chez les individus COVID-19. Enfin, nous proposons que les médecins envisagent d'utiliser des traitements anticoagulants pour contrer l'activité thrombotique régulée à la hausse chez les patients COVID-19.

Cette étude est à notre connaissance la première à l'échelle de la wilaya de Khenchela, pour les perspectives d'avenir, nous envisageons d'élargir notre population d'étude et s'adresser à

d'autres laboratoires d'analyses médicales. Etudier d'autres facteurs en lien avec le COVID-19 surtout l'effet des comorbidités et autres facteurs de risque. Envisager l'inclusion d'autres marqueurs biologiques à savoir le taux des lymphocytes, le dosage des cytokines.....

D'autres études sont nécessaires car les explications/mécanismes possibles pour expliquer les différents profils de risque entre les hommes et les femmes ne sont pas entièrement compris ou généralisables. Nous supposons, certes sans preuves de recherche rigoureuses, que pendant le confinement, il pourrait y avoir des différences entre les sexes dans les modèles d'emploi qui permettent à plus d'hommes que de femmes de pouvoir travailler à domicile plutôt que d'avoir à se rendre au bureau.

La wilaya de Khenchela reste parmi les wilayas les moins touchées par la COVID-19 en Algérie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir identifier les facteurs expliquant cette situation épidémiologique.

# *Références bibliographiques*

## Référence bibliographiques

1. Abate, B. B., Kassie, A. M., Kassaw, M. W., Aragie, T. G., Masresha, S. A. (2020). Sexdifference in coronavirus disease (COVID-19) : a systematicreview and meta-analysis. *BMJ open*, 10(10), e040129.
2. Achouri, A. (2020). Place de la sérologie dans l'infection au sars-cOv-2.
3. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., ... Jonigk, D. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120-128.
4. AitAddi, R., Benksim, A., Amine, M., Cherkaoui, M. (2020). COVID-19 outbreak and perspective in Morocco. *Electron J Gen Med*. 2020; 17 (4): em204.
5. Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C., Fogerty, A. E., Waheed, A., ... Rosovsky, R. P. (2020). COVID and Coagulation: Bleeding and Thrombotic Manifestations of SARS-CoV2 Infection. *Blood. press. doi*, 10.
6. Amir, I. J., Lebar, Z. (2020). Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15.
7. Belmihoub, M. C. (2016). Etude exploratoire sur l'accès des femmes au marché du travail en Algérie.
8. Béné, M. C., Fischer, A. M., Labalette, M., Ugo, V. (2018). *Guide des analyses en hématologie*. Elsevier Health Sciences.
9. Berkani, L. M., Belaid, B., Djidjik, R. (2020).COVID-19: Outils diagnostiques au laboratoire. *Revue Algérienne d'allergologie. Vol*, 5(01), 2543-3555.
10. Bezeaud, A., Guillin, M. C. (2009).Physiologie et exploration de l'Hémostase. *P2- Hématologie. UFR de Médecine Paris7-Denis Diderot*, 2-36.
11. Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., ... Lip, G. Y. (2020). COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease : implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American college of cardiology*, 75(23), 2950-2973.
12. Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*, 41(6), 375-389.

- 13. Boukhlet, H. (2016).** La coagulation intravasculaire disséminée: Actualités physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques. (Doctoral dissertation).
- 14. Boutgourine, M.M. (2019).** Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine. (Doctoral dissertation).
- 15. Bouzida, M. M. (2018).** La valeur prédictive négative des D-dimères dans le diagnostic de la maladie thromboembolique: à propos de 100 cas.(Doctoral dissertation).
- 16. Cao, W., Li, T. (2020).** COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cellresearch*, 30(5), 367-369.
- 17. Cassese, E. C., Farhart, C. E., Miller, J. M. (2020).** Gender differences in COVID-19 conspiracy theorybeliefs. *Politics & Gender*, 16(4), 1009-1018.
- 18. Caumes, E. (2020).** L'infection à SARS-CoV-2. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux-Pratique*, 2020(291), 2-4.
- 19. Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., ...& Zhang, Y. (2020).** Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The lancet*, 395(10226), 809-815..
- 20. Clair, C., Dao, M., D., Ageron, A., G., Schlüter, V. (2021).** Covid-19 : dans le genre on peut faire mieux !, *Rev Med Suisse*, 7, no. 737, 881-884.
- 21. Danzi, G. B., Loffi, M., Galeazzi, G., Gherbesi, E. (2020).** Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?. *European heart journal*, 41(19), 1858-1858.
- 22. De Revel, T., Doghmi, K. (2004).** Physiologie de l'hémostase. *EMC-dentisterie*, 1(1), 71-81.
- 23. De Wilde, A. H., Snijder, E. J., Kikkert, M., & van Hemert, M. J. (2017).** Host factors in coronavirus replication. Roles of host gene and non-coding RNA expression in virus infection, 1-42.
- 24. De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016).** SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523.
- 25. Denis, I., Szymanowicz, A., Fabre, X., Neyron, M. J. (2005).** Dosage plasmatique des D-dimères sur Integra 800®: comparaison avec le dosage sur Vidas® dans le diagnostic d'exclusion des maladies veineuses thromboemboliques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 20(6), 394-401.

- 26. Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., & Yang, J. (2020).** Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Jama*, 323(18), 1846-1848.
- 27. Drobysh, M., Ramanaviciene, A., Viter, R., Ramanavicius, A. (2021).** Affinity sensors for the diagnosis of COVID-19. *Micromachines*, 12(4), 390.
- 28. El Bahri, L. (2021).** Covid-19 et systeme cardiovasculaire.
- 29. El Kettani, Z. (2020).** Méta-analyse La maladie COVID 19: Facteurs de risque et l'intérêt pronostic des D-dimères.
- 30. Elalamy, I. (2007).** Cibles et mode d'action des nouveaux antithrombotiques. *Médecine thérapeutique*, 13(2), 89-101.
- 31. Eroglu, B., Nuwarda, R. F., Ramzan, I., & Kayser, V. (2021).** A narrative review of COVID-19 vaccines. *Vaccines*, 10(1), 62.
- 32. Favresse, J., Lippi, G., Roy, P. M., Chatelain, B., Jacqmin, H., TenCate, H., Mullier, F. (2018).** D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 55(8), 548-577.
- 33. Godoy, L. C., Goligher, E. C., Lawler, P. R., Slutsky, A. S., Zarychanski, R. (2020).** Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. *Cmaj*, 192(40), E1156-E1161.
- 34. Gomez, V., de Miguel-Diez, J., Portillo, A. K., Nieto, R., Garcia, L., Castro, D. J. (2014).** D-dimer specificity for the diagnosis of acute symptomatic pulmonary embolism. *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases*.
- 35. Guan, W. J., Ni ZY, Hu Y, Liang Wh, Ou CQ, He JX, et al. (2019).** *Clinical characteristics of coronavirus disease*, 1708-20.
- 36. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... Zhong, N. S. (2020).** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
- 37. Guo, W., Li, M., & Dong, Y. (2021).** Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*.
- 38. Hadar, K. (2013).** D. Dimères : structure, techniques de dosage et applications. (Doctoral dissertation).

- 39. Hafeez, A., Ahmad, S., Siddqui, S. A., Ahmad, M., Mishra, S. (2020).** A review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) diagnosis, treatments and prevention. *EJMO*, 4(2), 116-125.
- 40. Hannoun, D., Boughoufalaha, A., Hellala, H., Meziania, K., Attiga, A. L., Oubellia, K. A., ... Rahal, L. (2020).** Covid-19 : Situation épidémiologique et évolution en Algérie. *Revue Algérienne d'allergologie*. Vol, 5(01), 2543-3555.
- 41. Hardy, M., Lecompte, T., Douxfils, J., Lessire, S., Dogné, J. M., Chatelain, B., ... Mullier, F. (2020).** Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory. *Thrombosis journal*, 18(1), 1-16.
- 42. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ...& Cao, B. (2020).** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506
- 43. Jennings, I., Woods, T. A., Kitchen, D. P., Kitchen, S., Walker, I. D. (2007).** Laboratory D-dimer measurement: improved agreement between methods through calibration. *Thrombosis and haemostasis*, 98(11), 1127-1135.
- 44. Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., Duan, G. (2020).** Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.
- 45. Juckel, D., Dubuisson, J., Belouzard, S. (2020).** Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences*, 36(6-7), 633-641.
- 46. Judah, G., Aunger, R., Schmidt, W. P., Michie, S., Granger, S., Curtis, V. (2009).** Experimental pretesting of hand-washing interventions in a natural setting. *American journal of public health*, 99(S2), S405-S411.
- 47. Kaushik, P., Kaushik, M., Parveen, S., Tabassum, H., Parvez, S. (2020).** Cross-talk between key players in patients with COVID-19 and ischemic stroke: a review on neurobiological insight of the pandemic. *Molecular Neurobiology*, 57(12), 4921-4928.
- 48. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... Endeman, H. (2020).** Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosisresearch*, 191, 145-147.
- 49. Lachâtre, F., Gothot, A. (2007).** Signification clinique du dosage des D-dimères. *Revue Médicale de Liège*, 62(1), 29-35.

- 50. Lamers, M. M., Beumer, J., van der Vaart, J., Knoops, K., Puschhof, J., Breugem, T. I., ...Clevers, H. (2020).** SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 369(6499), 50-54.
- 51. Lefeuvre, C., Przyrowski, É., Ataire-Marchais, V. (2020).** Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualites Pharmaceutiques*, 59(599), 18-23.
- 52. Leonard, A. (2018).** Développement d'une technologie hybride à base de microbilles pour la détection d'anticorps IgE: vers le diagnostic d'allergies (Doctoral dissertation, Université Grenoble Alpes).
- 53. Levi, M., Thachil, J., Iba, T., Levy, J. H. (2020).** Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, 7(6), e438-e440.
- 54. Litjens, J. F., Leclerc, M., Chochois, C., Monsallier, J. M., Ramakers, M., Auvray, M., Merouani, K. (2020).** High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(7), 1743-1746.
- 55. Lowenstein, C. J., Solomon, S. D. (2020).** Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation*, 142(17), 1609-1611.
- 56. Lucas, J. M., Heinlein, C., Kim, T., Hernandez, S. A., Malik, M. S., True, L. D., ... & Nelson, P. S. (2014).** The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer discovery*, 4(11), 1310-1325.
- 57. Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., ... Laurence, J. (2020).** Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research*, 220, 1-13.
- 58. Marik, P. E., DePerrior, S. E., Ahmad, Q., Dodani, S. (2021).** Gender-based disparities in COVID-19 patient outcomes. *Journal of Investigative Medicine*, 69(4), 814-818.
- 59. McGonagle, D., O'Donnell, J. S., Sharif, K., Emery, P., Bridgewood, C. (2020).** Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*, 2(7), e437-e445.
- 60. Medcalf, R. L. (2007).** Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 132-142.

- 61. Mele, C. (2001).** Traitement des CIVD compensées du chien: comparaison des modifications biologiques entraînées par l'emploi d'héparine ou d'un placebo (Doctoral dissertation). - *ENVY*. 2001, Université Paul Sabatier - Toulouse III. p. 78.
- 62. Merdji, H., Sattler, L., Cunat, S., Meziani, F., Helms, J. (2021).** Hémostase et COVID-19. *Médecine Intensive Réanimation*.
- 63. Mezalek, Z. T. (2021).** COVID-19: coagulopathie et thrombose. *La Revue de Médecine Interne*, 42(2), 93-100.
- 64. MSPRH. (2022).** Site web dédié au coronavirus – [www.covid19.sante.gov.dz/](http://www.covid19.sante.gov.dz/)
- 65. Nations unies. 2020.** Policy Brief : The Impact of COVID-19 on Women. 9 avril 2020. Disponible sur : [www.un.org/sexualviolenceinconflict/wp-content/uploads/2020/06/report/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women-en-1.pdf](http://www.un.org/sexualviolenceinconflict/wp-content/uploads/2020/06/report/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women-en-1.pdf).
- 66. Nizamaldin, Y., Abi Najm, S., El Hage, M., Samson, J. (2012).** Hémostase locale en chirurgie orale. 1<sup>ère</sup> partie: physiologie de l'hémostase. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 18(2), 119-127.
- 67. Nougier, C., Marijon, A. (2012).** Caractéristiques immuno-analytiques des D-dimères. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 27(2), 83-88.
- 68. Organisation mondiale de la Santé (O.M.S). (2020).** *Transmission du SARS-CoV-2: implications pour les précautions visant à prévenir l'infection: document d'information scientifique*, No. WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/Transmission\_modes/2020.3.
- 69. Petrie, J. R., Guzik, T. J., Touyz, R. M. (2018).** Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 575-584.
- 70. Poissy, J., Goutay, J., Caplan, M., Parmentier, E., Duburcq, T., Lassalle, F., ... Susen, S. (2020).** Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*, 142(2), 184-186.
- 71. Poudel, A., Poudel, Y., Adhikari, A., Aryal, B. B., Dangol, D., Bajracharya, T., ... & Gautam, R. (2021).** 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. *Plos one*, 16(8), e0256744.

- 72. Qiancheng, X., Jian, S., Lingling, P., Lei, H., Xiaogan, J., Weihua, L., ... & Lei, Z. (2020).** Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *International journal of infectious diseases*, 95, 376-383.
- 73. Querol-Ribelles, J. M., Tenias, J. M., Grau, E., Querol-Borras, J. M., Climent, J. L., Gomez, E., & Martinez, I. (2004).** Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 126(4), 1087-1092.
- 74. Rastogi, M., Pandey, N., Shukla, A., Singh, S. K. (2020).** SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respiratory research*, 21(1), 1-15.
- 75. Rehman, S. U., Shafique, L., Ihsan, A., Liu, Q. (2020).** Evolutionary trajectory for the emergence of novel coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens*, 9(3), 240.
- 76. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., ...Northwell COVID-19 Research Consortium. (2020).** Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, 323(20), 2052-2059.
- 77. Riley, R. S., Gilbert, A. R., Dalton, J. B., Pai, S., McPherson, R. A. (2016).** Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Laboratory medicine*, 47(2), 90-102.
- 78. Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., Cutrell, J. B. (2020).** Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 323(18), 1824-1836.
- 79. Seeland, U., Coluzzi, F., Simmaco, M., Mura, C., Bourne, P. E., Heiland, M., ... Preissner, S. (2020).** Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC medicine*, 18(1), 1-9.
- 80. Sharma, G., Volgman, A. S., & Michos, E. D. (2020).** Sex differences in mortality from COVID-19 pandemic: are men vulnerable and women protected?. *Case Reports*, 2(9), 1407-1410.
- 81. Sottiaux, J. Y., Favresse, J., Douxfils, J., Chatelain, B., Jacqmin, H., Mullier, F. (2019).** " Dosage des D-dimères: variables pré-analytiques, analytiques, post-analytiques et applications cliniques. *La Revue Tribune'k Hémostase*, 1.
- 82. Sparsa, A. (2009).** Troubles de l'hémostase. In *Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologie dermatologique* (pp. 67-82). Springer, Paris.

- 83. Steck, N., Buch, T., Banz, V., Beldi, G., Clair, C., & Gebhard, C. (2021).** COVID-19 : un regard sur la pandémie sous l'angle du genre et du sexe. In Forum Médical Suisse (Vol. 21, No. 0304, pp. 46-49). EMH Media.
- 84. Tang, N., Li, D., Wang, X., Sun, Z. (2020).** Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4), 844-847.
- 85. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., ...Iba, T. (2020).** ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1023-1026.
- 86. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker.** Globalhealth5050. Explore by Country. Disponible sur: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/the-data-tracker/?explore=country&country=Switzerland#search>).
- 87. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., Thiel, V. (2021).** Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170.
- 88. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ...Moch, H. (2020).** Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.
- 89. Wahbi, M. (2014).** Diagnostic biologique d'un syndrome hémorragique (Doctoral dissertation).
- 90. Weinmann, L. (2016).** Le dosage des monomères de fibrine : étude in vitro, et intérêt en traumatologie. Sciences pharmaceutiques. Dumas-01388030.
- 91. WHOa (World Health Organization). (2022).** COVID-19 weekly epidemiological update, edition 80, 22 February 2022.
- 92. WHOb (World Health Organization). (2022).** COVID-19 weekly epidemiological update, edition 83, 15 March 2022.
- 93. WHOc (World Health Organization). (2022).** COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape. Available online :<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines>. (accessed on 29 march 2022).
- 94. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., ...Wendtner, C. (2020).** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469.

- 95. Wool, G. D., Miller, J. L. (2021).** The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology*, 88(1), 15-27.
- 96. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... Song, Y. (2020).** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943.
- 97. Wu, Z., McGoogan, J. M. (2020).** Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *jama*, 323(13), 1239-1242.
- 98. Xu, J., Zhao, S., Teng, T., Abdalla, A. E., Zhu, W., Xie, L., ...Guo, X. (2020).** Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*, 12(2), 244.
- 99. Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., ... Hu, B. (2020).** D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of intensive care*, 8(1), 1-11.
- 100. Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., ... & Hu, B. (2020).** D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of intensive care*, 8(1), 1-11.
- 101. Zhan, H., Chen, H., Liu, C., Cheng, L., Yan, S., Li, H., & Li, Y. (2021).** Diagnostic value of D-Dimer in COVID-19: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211010976.
- 102. Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020).** D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(6), 1324-1329.
- 103. Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., ... Liang, T. (2020).** Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *Bmj*, 369.
- 104. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B. (2020).** Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*, 10.
- 105. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., et al. (2020).** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with

COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

**106.** Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.

## Mémoire présente en vue l'obtention du diplôme de Master En Microbiologie appliquée

## Le rôle du dosage des D - Dimères dans le diagnostic biologique du COVID-19

## Résumé

Depuis le début de la pandémie, la COVID-19 a touché plus de 525 millions de personnes dans le monde et entraîné environ 06 millions décès. Cela représente 13 % de décès supplémentaires par rapport aux prévisions normales sur deux ans. La mortalité liée au COVID est largement associée à une hypercoagulabilité et à un risque accru d'événements de thromboembolie veineuse (TEV), entraînant une thrombo-inflammation dans des conditions graves.

Au cours de notre période d'étude 681 patients confirmés Covid-19 se sont présentés aux laboratoires d'analyses médicales : **Le laboratoire D'Kellil**(El Hamma) **et Le laboratoire "Ettawfik"** de la wilaya de Khenchela. Dans notre étude, la répartition des patients testés par sexe montre une prédominance féminine avec 57.1% chez les femmes contre 42.9% chez les hommes. Les femmes se fassent donc plus tester que les hommes. Le facteur âge était un facteur important, la population âgée de 20 à 60 ans était la plus dominante. Les résultats obtenus montrent que 353 tests sont positifs soit un taux de 51.84 % alors que 328 tests sont négatifs soit un taux de 48.16 %. La distribution des cas de dosage des D-Dimères positifs selon le sexe montre que le nombre des cas positif 208 cas (58.92%) est plus élevé chez les femmes que chez les hommes 145 cas (41.07%). Les différences entre les femmes et les hommes persistent aussi dans les catégories d'âge et suggère une cause biologique. La répartition des valeurs des D-Dimères par intervalle et selon le sexe montre que les hommes avaient un D-dimère maximal significativement plus élevé. Le diabète et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque de sévérité fréquents dans notre série.

**Mots clés :** COVID-19, D-Dimères, thromboembolie veineuse.

## ملخص

منذ بداية الوباء، أثر فيروس كورونا على أكثر من 525 مليون شخص في جميع أنحاء العالم وأسفر عن ما يقارب 06 مليون حالة وفاة. وهذا يمثل 13% وفيات أكثر من التوقعات العادية لمدة عامين. ترتبط الوفيات المرتبطة بفيروس كورونا على نطاق واسع بفرط تخثر الدم وزيادة خطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية (VTE)، مما يؤدي إلى التهاب الاوردة الدموية في الحالات الشديدة. خلال فترة تربصنا، قدم 681 مريضاً مؤكداً اصابتهم بفيروس كورونا إلى مختبرات التحاليل الطبية: مختبر الطبيب كليل بالحامة ومختبر التوفيق بولاية خنشلة.

في دراستنا، أظهر توزيع المرضى الذين تم اختبارهم حسب الجنس غلبة للنساء بنسبة 57.1% . مقابل 42.9% لدى الرجال. لان النساء قاموا بالتحليل أكثر من الرجال. العمر كان عاملاً مهماً؛ حيث ان غالبية المرضى تتراوح أعمارهم بين 20 و 60 عاماً.

وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن 353 اختباراكان إيجابيا، بنسبة 51.84%، بين ما جاءت نتيجة 328 اختباراً سلبية بنسبة 48.16%. يوضح توزيع حالات قياس ال D-Dimer الإيجابية حسب الجنس أن عدد الحالات الإيجابية 208 حالة بنسبة 58.92% سجلت لدى النساء اكثر منه لدى الرجال و التي بلغت 145 حالة بنسبة 41.07%. تستمر الاختلافات بين النساء والرجال أيضاً في الفئات العمرية وهذا راجع إلى سبب بيولوجي. يوضح توزيع قيم الD-dimer حسب الفئات والجنس أن الرجال لديهم قيم D-dimer أعلى بكثير. يعتبر داء السكري وارتفاع ضغط الدم من عوامل الخطر المتكررة بشدة في دراستنا.

الكلمات المفتاحية: وباء كوفيد 19، D-Dimers، الجلطات الدموية الوريدية.