

Popular Democratic Republic of Algeria
Ministry Of High Education and Scientific Research
Abbes Laghrou University, Khenchela
Faculty of Natural and Life Sciences
Department Of Cellular and Molecular Biology



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة عباس لغرور خنشلة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Mémoire MASTER ACADEMIQUE

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité. Biochimie Appliquée

Présenté par : MENAA AHMED

Thème

**LE ROLE DE LA TROPONINE I CARDIAQUE
DANS LA MALADIE A CORONA VIRUS 2019 EN
RELATION AVEC LE DÉVELEPPLEMENT D'UNE
INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUË**

Devant le jury :

Président : LARBA RABAH

MCB Université de Khenchela

Encadreur : DJEMIL RANDA

MCA Université de Khenchela

Examineur : ALIMA MESSAI

MAA Université de Khenchela

Année 2021/2022

Remerciements

-Je remercie premièrement le Dieu tout puissant qui ne cesse de me protéger, merci seigneur de m'accorder ta bénédiction à travers ma soutenance.

-Le Recteur de l'Université de **KHENCHELA**, Professeur **A/WAHED CHALA**, pour le maintien de la stabilité et de la sérénité au sein de l'Université.

-Le Doyen de la faculté, Professeur **SOUFIANE HEMMAME**, pour m'avoir permis de suivre cette formation dans son établissement.

-Je voudrais remercier **M. RABAH LARBA** d'avoir présidé le jury cette thèse.

-Je remercie Mme. **ALIMA MESSAI** pour avoir accepté d'examiner ce manuscrit et de faire partie de mon jury de thèse.

-J'exprime mes profondes gratitude et respectueuses reconnaissances à mon encadreur docteur **DJEMIL RANDA** pour sa bonne volonté d'accepter de m'encadrer, pour tout le temps qu'elle m'a accordée et pour tous les conseils qu'elle m'a prodigué et également m'ont encouragé pendant les périodes difficiles.

-Sincères remerciements, à travers cette étude, aux hautes autorités de l'Etat, au Conseil Scientifique et au personnel médical de gestion de l'épidémie de Covid-19, pour leur adoption d'un protocole de traitement et autre sanitaire qui a sauvé le plus grand nombre possible de patients, notamment ceux qui ont des maladies chroniques. Ainsi que par la fourniture de vaccins et la sensibilisation à leur réception sur tout le territoire national.

-J'adresse un remerciement tout particulier à directrice de **EPH SOUK-AHRAS** pour tous les supports de la procédure administrative et son aide durant la période de stage et la collecte des données, à toute l'équipe de laboratoire de biochimie et de service Covid-19.

-Finalement, j'adresse mes profonds remerciements à toute ma famille qui a toujours été présente à mon côté au long de la thèse.

AHMED MENAA

DÉDICACE

Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie ce travail :

*A la mémoire de mon **père** Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.*

*Aucune dédicace très chère **maman**, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

*A ma **femme** : Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves.*

*A mes très chers fils **ILYES** et **LOUAI** que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie. de prospérité et de réussite.*

*A tous mes **frères**, mes **sœurs**, ainsi que leurs enfants ; Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous.*

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

AHMED MENAA

La maladie respiratoire aiguë Sars CoV-2 est une maladie respiratoire infectieuse causée par le virus Sars CoV-2 appartenant à la famille des Coronaviridae. Une pandémie est toujours présente plus de provoquer une pneumonie, le Sars CoV-2 peut induire des dommages directs au cœur, provoquant une myocardite, avec une altération significative de la contractilité cardiaque, et/ou une péricardite. Les patients âgés et ceux qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire, tels que le diabète sucré, les maladies cardiaques préexistante et l'hypertension, courent un risque accru de complications cardiaques liées à la Covid-19. Toutes les informations ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients déposés au niveau des archives du service Covid-19 à EPH. Souk-Ahras sous l'autorisation du directeur de l'établissement. Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur la relation entre l'infection au Covid-19 et la variation de la troponine I cardiaque, et leur importance dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë chez les patients atteints Covid-19 et possédant au moins un facteur de risque. Les résultats obtenus montrent une augmentation significative de la troponine I cardiaque chez les patients possèdent au moins un facteur de risque tel que l'âge avancé, une maladie cardiaque préexistante, et autres comorbidités (cancer, insuffisance rénale, cirrhose de foie, asthme, grossesse). Nous avons enregistré d'un autre côté une relation non significative entre la troponine I et l'hypertension artérielle et le diabète en interaction avec l'évolution de l'état de patient ça suggère que l'hypertension artérielle isolé n'influence pas sur l'état de patient sauf chez les personnes âgées ou bien à l'association avec d'autre facteur de risque.

Les mots clés : Covid-19, Insuffisance cardiaque, Troponine I, facteurs des risques

Thème : le rôle de la Troponine I cardiaque dans la maladie à coronavirus 2019 en relation avec le développement d'une insuffisance cardiaque aiguë

مرض الجهاز التنفسي الحاد سارس CoV-2 هو مرض تنفسي معدي يسببه فيروس سارس CoV-2 الذي ينتمي إلى عائلة Coronaviridae. الجائحة موجودة دائمًا و أكثر متسبب هو الالتهاب الرئوي ، يمكن أن يتسبب فيروس سارس CoV-2 في حدوث ضرر مباشر للقلب ، مما يتسبب في التهاب عضلة القلب ، مع ضعف كبير في انقباض القلب التحاب غشاء القلب. يتعرض المرضى المسنون وذوا عوامل الخطر القلبية الوعائية، مثل داء السكري وأمراض القلب الموجودة مسبقًا وارتفاع ضغط الدم، لخطر متزايد للإصابة بمضاعفات القلب من جراء مرض Covid-19. تم جمع المعلومات من الملفات الطبية للمرضى المودعة في أرشيف مصلحة Covid-19 في مؤسسة الاستشفائية العمومية لولاية سوق أهراس بإذن من مدير المؤسسة. في هذه الدراسة ، ركزنا على العلاقة بين عدوى Covid-19 وتنوع التروبونين القلبي الأول ، وأهميتها في تشخيص قصور القلب الحاد لدى مرضى Covid-19 ولديهم عامل خطر واحد على الأقل. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها زيادة كبيرة في التروبونين القلبي I في المرضى الذين يعانون من عامل خطر واحد على الأقل مثل تقدم العمر ، وأمراض القلب الموجودة مسبقًا ، والأمراض المصاحبة الأخرى (السرطان ، والفشل الكلوي ، وتليف الكبد ، والربو ، والحمل). من ناحية أخرى ، سجلنا علاقة غير مهمة بين تروبونين I وارتفاع ضغط الدم الشرياني ومرض السكري في التفاعل مع تطور حالة المريض ، مما يشير إلى أن ارتفاع ضغط الدم الشرياني المعزول لا يؤثر على حالة المريض إلا في كبار السن أو بالاشتراك مع عوامل الخطر الأخرى.

الكلمات المفتاحية: كوفيد-19 ، قصور القلب ، تروبونين I ، عوامل الخطر

عنوان البحث: دور التروبونين I القلبي في مرض فيروس كورونا 2019 في ما يتعلق بتطور قصور القلب الحاد .

Sars CoV-2 acute respiratory disease is an infectious respiratory disease caused by the Sars CoV-2 virus belonging to the Coronaviridae family. A pandemic is always present more than causing pneumonia; Sars CoV-2 can induce direct damage to the heart, causing myocarditis, with significant impairment of cardiac contractility, and/or pericarditis. Elderly patients and those with risk factors cardiovascular risk factors, such as diabetes mellitus, pre-existing heart disease and hypertension, are at increased risk of heart complications related to Covid-19. All the information was collected from the patients' medical files deposited in the archives of the Covid-19 service at EPH. Souk-Ahras under the authorization of the director of the establishment. In this study, we focused on the correlation between Covid-19 infection and cardiac Troponin I variation and their importance in the diagnosis of acute heart failure in patients with Covid-19 and possess at least one risk factor. The results obtained show a significant increase in cardiac Troponin I in patients with at least one risk factor such as advanced age, pre-existing heart disease, and other co-morbidities (cancer, renal failure, liver cirrhosis, asthma, pregnancy). On the other hand, we recorded a non-significant correlation between Troponin I and arterial hypertension and diabetes in interaction with the evolution of the patient's condition, which suggests that isolated arterial hypertension does not influence the patient status except in the elderly or in association with other risk factors.

Key words: Covid-19, heart failure, Troponin I, risk factors.

Theme: the role of cardiac TROPONIN I in coronavirus disease 2019 in relation to the development of acute heart failure.

Table de matière :

Remerciements	
Dédicace	
RÉSUMÉ	
ملخص	
ABSTRACT	
Liste d'abréviation	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale	
Introduction	1
CHAPITRE I : CORONAVIRUS 19	3
I-1-DÉFINITION ET STRUCTURE DE VIRUS	3
I-1-1-DÉFINITION	3
I-1-2-STRUCTURE DE VIRUS	3
I-2-HISTORIQUE	5
I-3-MODE DE TRANSMISSION	6
I-3-1-Les gouttelettes respiratoires	6
I-3-2-La transmission « aérienne » ou par les aérosols	7
I-3-3-Les fomites	7
I-4-SYMPTOMES	7
I-5-MÉTHODE DE DÉTECTION DE LA MALADIE	8
I-5-1-BIOLOGIE	9
I-5-1-1-Test virologique ou PCR, la référence pour diagnostiquer les cas Covid-19	9
I-5-1-2-Des tests antigéniques pour accélérer le dépistage	10
I-5-1-3-Des tests sérologiques utiles pour les études épidémiologiques et les diagnostics de rattrapage	10
I-5-2-RADIOLOGIE	13
I-5-2-1-Scanner	13
I-6-PERSONNES À RISQUE ÉLEVÉ DE MALADIES GRAVE DUE AU COVID-19	13
I-6-1-Les personnes âgées	14
I-6-2-Diabète (de type 1 et de type 2)	14
I-6-3-Obésité	14
I-6-4-Cancers	14
I-6-5-Maladies respiratoires	15
I-6-6-Maladies cardiovasculaire	15
I-6-7-Maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose	15
I-6-8-Immunodépression (liée à un médicament, à un cancer, au VIH...)	15
I-6-9-Une maladie rénale chronique	15
I-6-10-Les femmes enceintes	16

I-7- EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE L'EXPLORATION	16
I-7-1 Bilan biologiques	16
I-7-1-1-Numération de la formule sanguine (NFS	16
I-7-1-2-D-dimères	17
I-7-1-3-Les tests de coagulation ou d'hémostase	17
I-7-1-4-Protéine C-Réactive (CRP)	18
I-7-1-5-Ferritine	18
I-7-1-6-Lactate déshydrogénase (LDH)	18
I-7-1-7-Troponine I	19
I-7-2 L'exploration cardiovasculaire	19
I-7-3 Imagerie	19
I-8-Complications potentielles du COVID-19	21
I-8-1-Embolie pulmonaire(EP)	21
I-8-2-L'infarctus de myocarde (IDM)	21
I-8-3-Accident vasculaire cérébral (AVC)	23
I-8-4-L'insuffisance rénale	23
	25
CHAPITRE II : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUË	
II-1-Définition de l'insuffisance cardiaque	25
II-2- TYPES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE	26
II-2-1- Insuffisance cardiaque droite, gauche et globale	26
II-2-2- -Insuffisance cardiaque aiguë et chronique	27
II-2-3-Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ou conservée	28
II-2-4-Classification fonctionnelle	28
II-3- FACTEURS DECLANCHANTS	29
II-3-1- Infections	29
II-3-2-Embolie pulmonaire	30
II-3-3- Poussée hypertensive	30
II-3-4- Anémie	31
II-3-5- L'infarctus du myocarde	31
II-4-L'INFARCTUS DU MYOCARDE	32
II-4-1-DÉFINITION L'INFARCTUS DU MYOCARDE	32
II-4-2- CAUSES DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE	32
II-4-2-1-l'athérosclérose	32
II-4-2-2-Tabagisme	33
II-4-2-3-Hypertension artérielle	33
II-4-2-4-Diabète	34
II-4-2-5-Obésité	34
II-4-2-6-Sédentarité	35
II-4-2-7- Dyslipidémies	35
II-4-2-8-Facteurs infectieux	35
II-4-3- Signes et Diagnostic	36
II-4-3-1 Signes cliniques	36

II-4-3-2 Diagnostic para-clinique	37
II-5-LES BIOMARQUEURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE	37
II-5-1-LES BIOMARQUEURS CLASSIQUES	38
II-5-1-1-L'aspartate Aminotransférase (ASAT)	38
II-5-1-2-Lactate déshydrogénase (LDH)	38
II-5-1-3-Créatine kinase (CPK)	38
II-5-2-LES NOUVEAUX BIOMARQUEURS	39
II-5-2-1-Myoglobine	39
II-5-2-2-CK-MB	39
II-5-2-3-Troponine	40
II-6-TROPONINE MARQUEUR DE RÉFIRANCE	40
II-6-1-STRUCTURE ET FONCTION	40
II-6-2-LIBIRATION DE TROPONINE	42
II-6-2-1- Physiopathologie	42
II-6-2-2- Cinétique	42
II-6-2-3- Forme circulante	43
II-6-2-4-Etiologie de la libération de la troponine en dehors de SCA	43
Matériel et méthodes	
	45
I-Matériel et méthodes	
I-1-Lieu d'étude	45
I-2-Type d'étude	45
I-3-Objectif et critères de l'étude	45
I-3-1-Objectif principal	45
I-3-2-Objectifs secondaires	45
I-4-Population	45
I-5- Source d'information	46
I-6- Traitement des données	46
I-7-Définition de la population étudiée	47
I-7-1- Critères d'inclusion	47
I-7-2- Critères de non inclusion	47
I-8- Le dosage des troponines	47
I-8-1- Prélèvement	47
I-8-2- Stabilité des échantillons	47
I-8-3- Méthode de dosage	48
I-8-4- Principe de la méthode	48
I-9-Étude statistique et Logiciel utilisé	49
RÉSULTATS ET DISCUSSION	
	50
II-RÉSULTATS ET DISCUSSION	
II-1-RÉSULTATS	50

II-1-1-Profil épidémiologique	50
II-1-1-1-Sexe	50
II-1-1-2-L'âge	50
II-1-1-3-Profil évolutif	51
II-1-1-4-Antécédents	52
II-1-1-5- Résultats de la troponine Ic	53
II-1-1-5-1- Résultats de la troponine Ic chez la population étudiée	53
II-1-1-5-2- l'évolution de l'état des patients par rapport à l'élévation de troponine	53
II-1-2- Modélisation de l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en fonction des facteurs de risqué proposés	54
II-1-3- Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec les différents facteurs de risques proposés	56
II-1-3-1-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec les classes d'âges	56
II-1-3-2-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec le diabète	58
II-1-2-3-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec l'hypertension artérielle	59
II-1-3-4-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec l'insuffisance cardiaque	60
II-1-3-5-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec d'autres affections (maladies chroniques)	61
II-1-2-6-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par le COVID-19 en interaction les différents variants du COVID-19	62
II-2- DISCUSSION	63
CONCLUSION	73
Bibliographies	75

Liste des Figures :

Numéro de Figure	Titre du Figure	N°= Page
Figure1	Structure de SarsCoV-2	04
Figure2	Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus de clade A (HCov-OC43)	05
Figure3	Analyse RT-PCR en temps réel	09
Figure4	tests antigéniques de diagnostic rapide pour la détection qualitative de l'antigène de SARS CoV-2 dans des échantillons nasopharyngé	10
Figure5	Immuno-essais sérologiques courants pour la détection des anticorps spécifiques du SRAS-CoV-2.	11
Figure6	Serological lateral flow immunoassays for the detection of SARS-CoV-2-specific antibodies	12
Figure7	TDM thoracique pour le dépistage de la COVID-19	13
Figure8	Répercussions du SarsCoV-2 sur le système cardiovasculaire : manifestations principales	23
Figure9	Les étapes de la Covid-19	24
Figure10	le cycle cardiaque	25
Figure11	Insuffisance cardiaques droite gauche et globale	27
Figure12	Infection du muscle cardiaque (myocardite)	30
Figure13	L'infarctus du myocarde dû à une occlusion d'une artère coronaire	31
Figure14	L'infarctus du myocarde dû à l'athérosclérose.	33
Figure15	Cinétique d'apparition des nouveaux marqueurs biologiques d'IDM	40
Figure16	Représentation schématique du complexe troponinique (T, I et C) avec la tropomyosine et les molécules d'actine au cours des 2 phases du cycle cardiaque	41
Figure17	Liaison de la myosine à l'actine par changement de conformation du complexe troponine libérant les sites de liaisons	42
Figure18	passage trans-cellulaire et forme circulante de la troponine	43
Figure19	représentation graphique de la population étudiée selon le sexe	50
Figure20	Représentation graphique de la population selon l'âge	51
Figure21	représentation graphique de la population étudiée selon l'évolution	51
Figure22	représentation graphique de la population étudiée selon les différentes affections	52
Figure23	représentation graphique de la population étudiée selon le taux de la Troponine	53
Figure24	représentation graphique de l'évolution des patients par rapport à l'élévation de troponine	54

Figure25	Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec les tranches d'âges	57
Figure26	Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec le diabète	58
Figure27	Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec l'hypertension artérielle	59
Figure28	Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec l'insuffisance cardiaque	60
Figure29	Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec d'autres affections (maladies chroniques)	61
Figure30	Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction les différentes variantes du COVID-19	62

Liste des tableaux :

Numéro du tableau	Titre du tableau	N° = Page
Tableau I	Classification et taxonomie, ainsi que le génome et la taille des coronavirus humains	03
Tableau II	Variants préoccupants actuels	06
Tableau III	Examens biologiques à demander chez un patient COVID-19 en fonction de son état clinique	20
Tableau IV	structure biochimique des troponines	41
Tableau V	Les principales causes cardiovasculaires et extra-cardiovasculaires d'augmentation de la troponine	44

Liste d'abréviation :

ACE2	Enzyme 2 Convertisseurs d'Angiotensine
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ANOVA	ANalyse de la VAriance
anti-IgA	Anti Immunoglobuline de type A
anti-IgG	Anti Immunoglobuline de type G
ARN	acide ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotransférase
AVC	Accident vasculaire cérébral
BNP	Protéine B nutréuritique
CD8	Cluster De Différenciation 8
CKMB	Creatine Kinase-Myoglobin Binding
CoV	CoronaVirus
COVID-19	COronaVirus Disease appeared in 2019
CK	Créatine kinase
CPK	Créatine Phosphokinase
CRP	Protéine C-Réactive
Df	Degré de liberté
ECG	électrocardiogramme
ELFA	Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELISA	Eenzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPH	Etablissement public Hospitalière
HCov	coronavirus humains
HCV	Hépatite Virale C
HDL/LDL	Heay density lipoprotein/low density lipoprotein
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Insuffisance Cardiaque
IDM	Infarctus Du Myocarde
IFN/TNF-α	Interféron /Tumor Necrosis Factor - α
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	Ratio Normalisé International
ISTH	Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase
I'IL-6/IL1β	Interleukine-6/Interleukine-1Béta/
LDH	Lactate déshydrogénase
MERS	Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
mmHg	millimètre de mercure
NFS	Numération Formule Sanguine
NK	Natural Kille
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organisation mondiale de la santé

OR	Risque Relatif
ORF	Open Reading Frame
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PCR	Polymérase Chaîne Réaction
PNN	Polynucléaires neutrophiles
pp1a	Poly protéines 1 a
pp1b	Poly protéines 1 b
Pr	valeur-p
RR	Rapport de Risque
RT-PCR	Réal time-polymérase chaîne réaction
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
SPR	Réceptacle en phase solide
TCA	Temps de Céphaline Activée
TDM	Tomodensitométrie, scanner (X), scanographie : Imagerie médicale utilisant les rayons X
TnIc/TnI-C-T/TnC	Troponines (I, C et T)
TP	Temps de Prothrombine
TVP	Thrombose veineuse profonde
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
µm	Micromètre

Introduction générale

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) est une maladie provoquée par un virus de la famille des *Coronaviridae*, le SarsCoV-2. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis dans tout le monde, provoquant une épidémie mondiale. Le nombre de cas infectés augmente de manière exponentielle dans le monde. [1]

La maladie se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. L'infection à SarsCoV-2 réalise un spectre clinique très variable, allant d'une infection asymptomatique vers des signes symptomatiques. Les personnes âgées et les personnes atteintes de comorbidités courent un risque accru de décès par la Covid-19. La majorité de personnes infectées présentent initialement une insuffisance respiratoire, mais certains d'entre eux évoluent vers une maladie plus systémique et un dysfonctionnement de plusieurs organes. Chez les patients les plus gravement malades, une coagulopathie et une formation de caillots intravasculaires massifs de type coagulation intravasculaire disséminée est fréquemment remarquée [2] qui conduisent à des complications graves telles que une pneumonie grave, des complications cardiovasculaires et thromboemboliques et le décès [3].

Les autopsies de patients atteints d'une infection à SarsCoV-2 ont mis en évidence une infiltration myocardique par des cellules inflammatoires mononucléaires interstitielles. Les infections à SarsCoV-2 sont associées à une élévation des biomarqueurs cardiaques (Troponine I ; T) par agression myocardique probablement causé par des myocardites et de l'ischémie (IDM) [4]

Parmi tous les dosages utilisés pour établir ou confirmer le diagnostic d'une nécrose myocardique, c'est la troponine I qui est devenue depuis quelques années un marqueur biologique incontournable en cardiologie. Du fait de sa grande spécificité, la présence de cette protéine contractile dans la circulation témoigne d'une lyse cellulaire cardiaque. Ce marqueur est devenu particulièrement intéressant dans les syndromes coronariens aigus et a abouti à une redéfinition puis à une nouvelle classification de ces syndromes [5].

Notre travail est basé sur le dosage de la troponine I, visant à confirmer l'intérêt de ce marqueur dans le diagnostic, l'orientation et le suivi des patients hospitalisés, présentant une ischémie myocardique causée par la Covid-19 et essayer d'atteindre les objectifs suivants :

- diagnostic de certitude de l'ischémie myocardique chez les malades atteints de Covid-19 avec des données cliniques et électrocardiographiques typiques.
- diagnostic étiologique chez les malades atteints de Covid-19 avec des données cliniques et ou électrocardiographiques atypiques.
- Appréciation de l'intérêt du dosage de la troponine dans la conduite thérapeutique à tenir.

Le but de notre étude est de mettre en valeur l'intérêt du dosage de la troponine I cardiaque dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de Covid-19 en relation de développement d'une insuffisance cardiaque aiguë.

Ce travail est divisé en deux parties. La première partie est consacrée à la synthèse bibliographique organisée en deux chapitres, le premier reprenant les connaissances actuelles sur la Covid-19, Le deuxième chapitre reprend l'insuffisance cardiaque aiguë et les Troponines comme marqueurs de référence. La seconde partie du manuscrit présente le matériel et méthode utilisé pour la réalisation de ce travail. Les résultats obtenus au cours de ce travail sont alors exposés et discutés; à la fin une conclusion générale résumera les principaux acquis de ce travail et ouvrira les perspectives envisagées pour la poursuite de cette thématique de recherche.


CHAPITRE I : CORONAVIRUS 19

I-1-DÉFINITION ET STRUCTURE DE VIRUS

I-1-1-DÉFINITION:

Le SarsCoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus19) appartient à la sous-famille des Coronavirinae dans la famille des Coronaviridae de l'ordre des Nidovirales, et cette sous-famille comprend quatre genres : α -coronavirus, β -coronavirus, γ -coronavirus et δ -coronavirus. Le SarsCoV-2 appartient à la famille des coronavirus, genres β -coronavirus (Tableau I). Leur nom signifie "**virus en couronne**" et vient du fait qu'ils possèdent tous un aspect en forme de couronne lorsqu'ils sont observés au microscope (Fig1) [6]. Il s'agit de virus causant des maladies émergentes, c'est-à-dire des infections nouvelles dues à des modifications ou à des mutations du virus. Les coronavirus humains causent principalement des **infections respiratoires**, allant du rhume sans gravité à des pneumopathies sévères parfois létales [7].

Tableau I : Classification et taxonomie, ainsi que le génome et la taille des coronavirus humains [8]

Corona virus humains (HCov)	
Ordre : Nidovirales	
Famille : Coronaviridae	
Sous-famille : Coronavirinae	
Genres :	
<ul style="list-style-type: none"> • Alpha coronavirus : HCov-229E et HCov-NL63 	
<ul style="list-style-type: none"> • Betacoronavirus : <ul style="list-style-type: none"> Clade A: HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 Clade B: SARS-CoV Clade C: MERS-CoV 	

I-1-2-STRUCTURE DE VIRUS:

Les coronavirus sont des particules enveloppées, pléomorphes ou sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S (fig1). Au microscope électronique, les virions des Coronavirus ont de gros péplomères qui le font ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie « couronne » [9].

Le génome du SarsCoV-2 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. Il comprend environ 30 000 nucléotides organisés en gènes spécifiques codant

pour des protéines structurales et des protéines non structurales. Les protéines structurales comprennent les protéines de pointe (S), d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N). La structure génomique du virus contient au moins six cadres de lecture ouverts (ORF). Les premiers ORF (ORF1a/ b), situés à l'extrémité 5', environ les deux tiers de la longueur totale du génome, et codent pour une polyprotéine 1a, b (pp1a, pp1b) (Fig 2). D'autres ORF sont situés sur l'extrémité 3' et codent pour au moins quatre protéines structurales :

- La glycoprotéine de surface (S), responsable de la reconnaissance des récepteurs des cellules hôtes.
- Les Protéines membranaires (M), responsables de la mise en forme des virions.
- Les protéines d'enveloppe (E), responsables de l'assemblage et de la libération des virions.
- Les protéines de la nucléocapside (N) sont impliquées dans l'emballage du génome de l'ARN et des virions et jouent un rôle dans la pathogénicité en tant qu'inhibiteur de l'interféron (IFN).

Les Protéines non structurales, qui sont générées en tant que produits de clivage des polyprotéines virales à cadre de lecture ouvert 1ab (ORF1ab), s'assemblent pour faciliter la réplication et la transcription virales. Sars-CoV-2 semble cibler préférentiellement l'épithélium respiratoire où il pénètre dans les cellules hôtes via le récepteur de l'enzyme ACE2. [10]

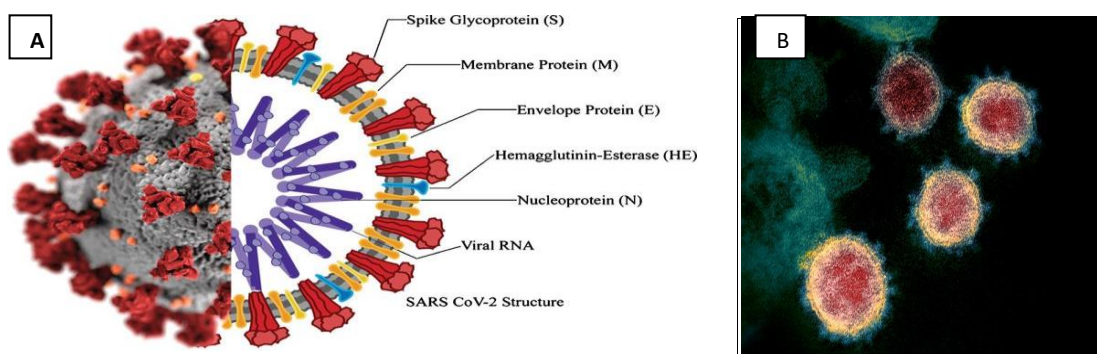


Figure 1 : Structure de SarsCoV-2 [8] [12]

A : Représentation schématique de la structure du coronavirus.

B : Micrographies de particules virales du SarsCoV-2 en microscopie électronique à transmission



Figure 2. Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus de clade A (HCov-OC43) [8]

I-2-HISTORIQUE

Des personnes du monde entier ont été touchées par la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19), qui est la cinquième pandémie après la pandémie de grippe de 1918. La première date d'apparition des symptômes était le 1er décembre 2019 dans la ville de Wuhan, en Chine, après suivi d'un groupe de nouveaux cas de pneumonie humaine. La symptomatologie de ces patients, y compris fièvre, malaise, toux sèche et dyspnée, a été diagnostiquée comme une pneumonie virale [13,14]. Initialement, la maladie était appelée pneumonie de Wuhan par la presse en raison de la région et des symptômes de la pneumonie. Les résultats du séquençage du génome entier ont montré que l'agent causal est un nouveau coronavirus. Ce virus est donc le septième membre de la famille des coronavirus à infecter l'homme.[15] L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a nommé temporairement le virus nouveau coronavirus (2019-n CoV) le 12 janvier 2020, puis a officiellement nommé cette maladie infectieuse maladie (Covid-19) le 12 février 2020. Plus tard, le Comité international de La taxonomie des virus a officiellement désigné le virus comme SRAS-CoV-2 sur la base de la phylogénie, de la taxonomie et des pratiques établies.[16] Par la suite, la transmission interhumaine du Covid-19 survenant à Hong Kong a été démontrée dans les données cliniques.[17] Depuis que le Covid-19 est apparu pour la première fois en Chine, le virus a évolué pendant quatre mois et s'est rapidement propagé à d'autres pays du monde en tant que menace mondiale. Le 11 mars 2020, l'OMS a finalement évalué que le Covid-19 pouvait être qualifié de pandémie, à la suite de la grippe espagnole de 1918 (H1N1), de la grippe asiatique de 1957 (H2N2), de la grippe de Hong Kong de 1968 (H3N2) et de la grippe pandémique de 2009 (H1N1), qui a causé respectivement 50 millions, 1,5 million, 1 million et 300000 décès humains[18,19,20]. En **Algérie**, elle se propage à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SarsCoV-2. À partir du 1^{er} mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors

d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. Progressivement, l'épidémie se propage pour toucher toutes les wilayas algériennes. [21]

Tous les virus, y compris le SarsCoV-2 mutent avec le temps (Tableau II). La plupart des mutations n'ont que peu ou pas d'incidence sur les propriétés du virus [22].

Tableau II: Variants préoccupants actuels [22]:

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO ⁺	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Surveillance des changements supplémentaires d'acides aminés ^o	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Alpha	B.1.1.7 [#]	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	Royaume-Uni, septembre 2020	18 décembre 2020
Bêta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	Afrique du Sud, mai 2020	18 décembre 2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brésil, novembre 2020	11 janvier 2021
Delta	B.1.617.2 ^{&}	G/478K.V1	21A	+S:417N	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOC : 11 mai 2021
Omicron*	B.1.1.529	GRA	21K, 21L, 21M	+S:R346K	Plusieurs pays novembre 2021	VUM: 24 novembre 2021 VOC: 26 novembre 2021

I-3-MODE DE TRANSMISSION

La COVID-19 est une maladie multi-systémique qui se transmet facilement d'une personne à une autre. Selon les données existantes, le SARS-CoV-2 (le virus qui propage la Covid-19) est le plus souvent transmis par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires (pouvant entrer dans la bouche, le nez et les yeux), lorsqu'une personne contaminée parle, tousse...etc. à proximité d'une autre personne (généralement à moins d'un ou deux mètres) pendant une longue période [23]. Le virus peut également être transmis par des fomites et par des aérosols. Des données ont montré que les actes médicaux générant des aérosols entraînent un risque élevé de transmission par les aérosols en milieu clinique [24], les différents modes de transmission du virus sont :

3-1-Les gouttelettes respiratoires :

Sont des gouttelettes émises par les personnes contaminées lorsqu'elles toussent, éternuent et parlent ; mesurant entre 5 et 10 µm de diamètre, tandis que les gouttelettes

plus petites (moins de 5 µm de diamètre) sont appelées « noyaux de gouttelettes » ou « **aérosols** ». Les gouttelettes respiratoires jouent un rôle important dans la transmission de la maladie du Covid-19. Elles peuvent se déplacer dans l'air jusqu'à environ un à deux mètres (six pieds) de leur point d'origine (la personne qui parle, etc.)[25].

3-2-La transmission « aérienne » ou par les aérosols :

A lieu lorsqu'un agent pathogène (comme un virus) est porté par un noyau de gouttelette (aérosol) émis par une personne contagieuse ; ces aérosols contenant le virus restent infectieux tant qu'ils sont suspendus dans l'air, sur des distances et des durées plus longues que les gouttelettes respiratoires³. Il a été constaté que les aérosols jouent un rôle dans la transmission du SARS-CoV-2 dans les établissements médicaux, et dans d'autres espaces fermés non médicaux, ainsi que des espaces mal aérés accueillant un grand nombre de personnes [25].

3-3-Les fomites :

Sont des surfaces contaminées où ont atterri des gouttelettes respiratoires émises par des personnes atteintes de la maladie. La contamination environnementale est aussi possible d'être infecté en touchant ces surfaces, puis en se touchant les yeux, le nez ou la bouche avant de s'être lavé les mains. Cependant, il est estimé que ce mode de transmission concerne moins de cas que ceux associés aux gouttelettes ou aux aérosols [25]. Il est établi que les enfants peuvent transmettre le coronavirus au même titre que les adultes [26].

I-4-SYMPTOMES

En moyenne, chez environ 40% des infectées, la COVID-19 ne déclenche aucun symptôme. Les symptômes sont modérés (de type grippe courante) dans 40 autres % des cas. Enfin, la Covid-19 n'est sévère que dans 15 à 20 % des cas, en particulier chez les personnes de plus de 75 ans et celles qui souffrent de certaines maladies chroniques qui les rendent vulnérables. Les symptômes généraux de la Covid-19 sont assez similaires à ceux d'autres infections respiratoires aiguës telles que la grippe saisonnière. Les quatre principaux symptômes sont la **fatigue**, la **fièvre**, la **toux** et les **difficultés à respirer**. D'autres symptômes sont parfois décrits :

- courbatures ou mal de dos ; mal de gorge, écoulement nasal ; éventuellement nausées, vomissements ou diarrhée. Certains symptômes sont plus caractéristiques de la Covid-19, en particulier la **perte soudaine et temporaire de l'odorat** (anosmie) et **du goût** (agueusie). Les lésions du poumon (observés par scanner) sont particulières et légèrement différentes de celles de la grippe saisonnière. Lors de formes sévères, les patients souffrent de difficultés à oxygéner [26].

- **Des signes cardiovasculaires lors de Covid 19 :**

Des inflammations du muscle cardiaque (myocarde) et des insuffisances cardiaques ont été rapportées chez les malades pris en charge en soins intensifs pour des formes graves de Covid-19. Des symptômes cardiovasculaires, tels que des palpitations ou des douleurs thoraciques, peuvent donc aussi constituer des signes d'alerte de l'infection. Les vaisseaux sanguins peuvent également souffrir lors de Covid-19 [27].

- **Des formes particulières chez les personnes âgées :**

Les personnes âgées semblent présenter des formes particulières de Covid-19 : indépendamment des signes respiratoires classiques, on peut observer des signes digestifs, notamment une diarrhée, un état confusionnel ou des chutes et des variations de pression artérielle [27].

- **Des formes graves moins fréquentes chez les enfants :**

Il semble que les enfants ont un risque de Covid-19 similaire à celui de la population générale (surtouts avec le variant omicron), mais peu ou pas de symptômes et beaucoup moins de formes graves. Certains enfants (rares) présentent des formes particulières avec une inflammation des vaisseaux sanguins [27,28].

I-5-MÉTHODE DE DÉTECTION DE LA MALADIE

Plusieurs tests ont été développés pour identifier les personnes infectées par le virus Sars-CoV-2, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques. Le test PCR reste la référence pour diagnostiquer les cas de Covid-19. Par ailleurs, des tests sérologiques peuvent aussi être effectués et les tests rapides antigéniques [29].

I-5-1-BIOLOGIE

I-5-1-1-Test virologique ou PCR, la référence pour diagnostiquer les cas Covid-19:

Le test PCR repose sur la détection du génome du virus. Il permet également de mesurer la concentration du virus appelée charge virale. Le prélèvement est nasopharyngé et peut être effectué par un médecin ou un biologiste. L'échantillon est analysé dans un laboratoire spécialisé de biologie moléculaire (**fig 3**). Le test PCR sur prélèvement nasopharyngé est considéré comme le test de référence. En effet, il offre la meilleure sensibilité (au-delà de 90%) et spécificité (proche de 100 %). Avec un test PCR, les faux négatifs (personnes infectées susceptibles d'avoir un résultat négatif) exprimés par la sensibilité du test sont rares et peuvent s'expliquer notamment par un prélèvement raté. La probabilité qu'une personne non infectée ait un résultat positif, exprimée par la spécificité, est quant à elle quasi nulle. Le test PCR peut également être réalisé par prélèvement salivaire pour les personnes symptomatiques pour qui le prélèvement nasopharyngé n'est pas réalisable ou difficilement acceptable [30].

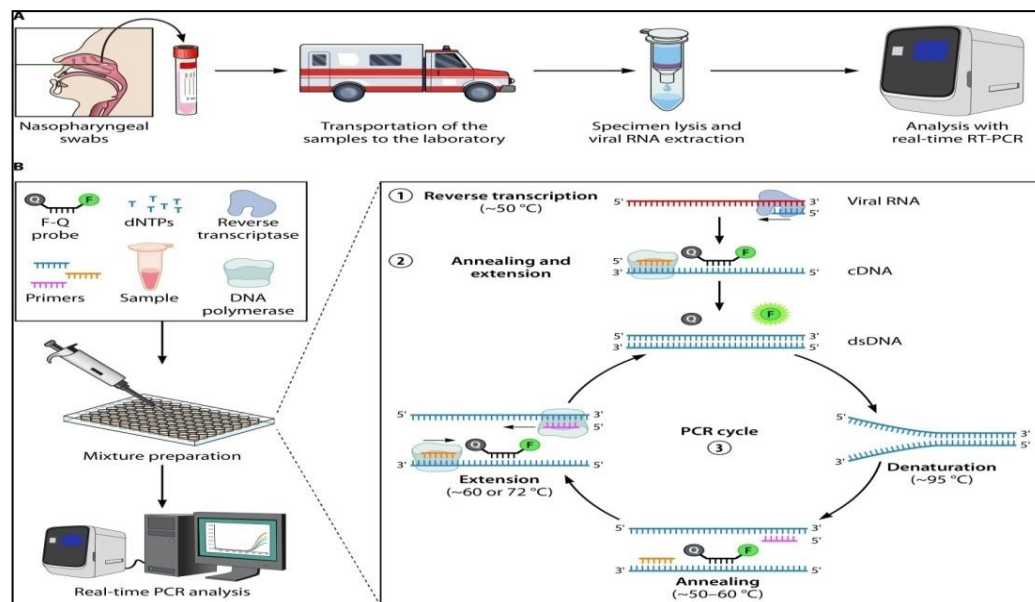


Figure 3 : Analyse RT-PCR en temps réel. (A) Étapes typiques requises pour la détection du SRAS-CoV-2 avec RT-PCR en temps réel. (B) Principe de RT-PCR en temps réel [31].

I-5-1-2-Des tests antigéniques pour accélérer le dépistage :

Un test antigénique peut être réalisé par un médecin, un pharmacien d'officine ou un infirmier. Ils peuvent être effectués auprès de personnes symptomatiques (dans les quatre premiers jours suivant l'apparition des symptômes) ou asymptomatiques. Ils détectent l'une des protéines du virus à partir d'un prélèvement nasopharyngé ou nasal. L'intérêt de ce test par rapport au RT-PCR est d'accélérer et de faciliter la réalisation du test et son rendu de résultats. Ils peuvent être très rapides (15 à 30 minutes) et sont faciles d'utilisation (**fig4**). Cependant, leur sensibilité est moindre que celle des tests RT-PCR. Ces tests doivent avoir une sensibilité d'au moins 80% et une spécificité d'au moins 99% pour la détection du virus [32].

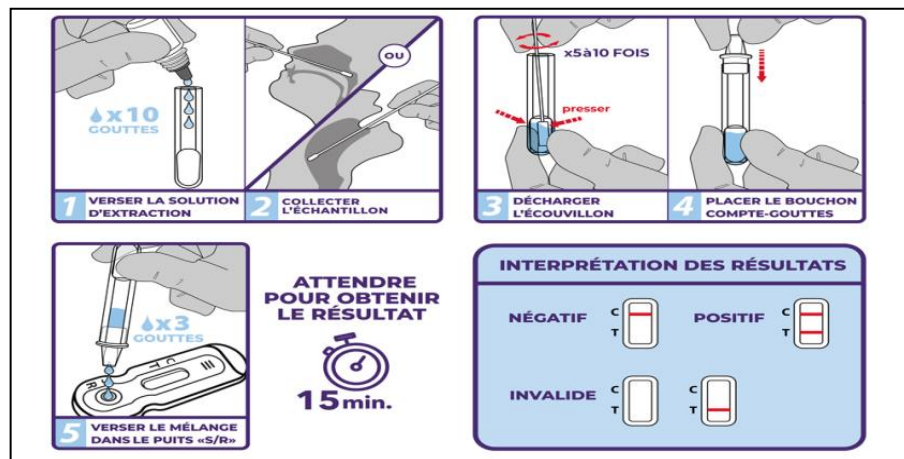


Figure 4 : tests antigéniques de diagnostic rapide pour la détection qualitative de l'antigène de SARS CoV-2 dans des échantillons nasopharyngé [33]

I-5-1-3-Des tests sérologiques utiles pour les études épidémiologiques et les diagnostics de rattrapage :

Nécessitent un prélèvement sanguin et recherchent les anticorps produits par les cellules immunitaires d'un patient pour se défendre contre un agent pathogène (**Fig 6**). Ils sont destinés à identifier les personnes ayant été en contact avec un virus. Ils permettent de confirmer une infection passée. Les anticorps qui agissent contre le Sars-CoV-19, le virus à l'origine de la Covid-19, sont habituellement détectables dans les premières semaines qui suivent l'infection. La présence d'anticorps indique que le sujet a été infecté par le SarsCoV-19, quelle que soit la gravité des symptômes, ou même en l'absence. Ils ne sont donc pas

destinés au diagnostic d'une infection aiguë à SarsCoV-19. Ils permettent de déterminer la séroprévalence d'une population. Les concentrations d'anticorps varient selon la gravité de l'infection présentée [32]. Il existe deux grands types de tests sérologiques :

Les tests automatisables de type ELISA (Eenzyme-Linked Immunosorbent Assay) qui nécessitent une prise de sang, réalisée dans des laboratoires de biologie. Les dosages immuno-enzymatiques (ELISA) peuvent être classés en quatre types principaux : sandwich, direct, indirect et compétitif (**Fig5**) [33]. Pour la détection du SRAS-CoV-2, les méthodes ELISA indirectes modifiées et en sandwich à double antigène sont les méthodes les plus couramment utilisées. Dans la méthode **ELISA indirecte**, un support solide, tel que les puits d'une microplaque à 96 puits, est recouvert d'antigènes recombinants du SARS-CoV-2 [34]. Le sérum ou le plasma du patient est ajouté et, s'ils sont présents, les anticorps spécifiques du SRAS-CoV-2 se lieront aux antigènes immobilisés. Après les étapes de lavage, un anticorps secondaire spécifique à l'isotype ciblé (anti-IgM humaine, anti-IgG humaine ou anti-IgA humaine) est ensuite ajouté. Cet anticorps est lié à un fluorophore pouvant générer de la fluorescence ou conjugué à une enzyme de génération de signal colorimétrique ou chimiluminescent suite à l'ajout d'un substrat. Des méthodes colorimétriques sont utilisées dans lesquelles la densité optique de la solution peut être mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre et corrélée avec la concentration des anticorps cibles [35,36].

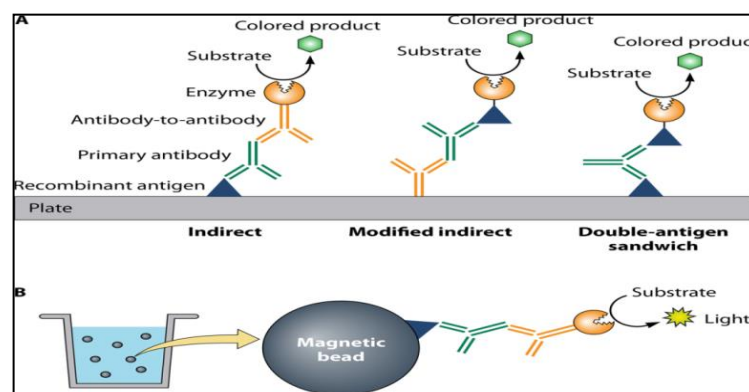


Figure5: Immunoessais sérologiques courants pour la détection des anticorps spécifiques du SRAS-CoV-2. [37]

(A) Modèles communs de méthodes ELISA, y compris les tests sandwich indirects, indirects modifiés et à double antigène.

(B) CLIA à base de billes magnétiques.

Les tests unitaires dits rapides : réalisés à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt et dont le résultat est rendu directement, en quelques minutes. Les tests unitaires rapides sont de différents types :

Les tests de diagnostic rapides (TDR) : sont des examens de biologie médicale et comme pour les tests automatisables, l'analyse doit être réalisée en laboratoire. Le prélèvement est déposé sur une bandelette. En présence d'anticorps, des bandes de couleur apparaissent [37].

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) : sont réalisés en dehors d'un laboratoire de biologie médicale par des médecins/pharmaciens non-biologistes et infirmiers. La goutte de sang prélevée est déposée sur une bandelette. En présence d'anticorps, des bandes de couleur apparaissent. Ils sont des tests permettant de poser formellement le diagnostic de Covid-19. Ils ne peuvent se substituer aux examens de biologie médicale réalisés en laboratoire. Il est nécessaire après un TROD positif de confirmer le résultat par un test sérologique ELISA ou TDR. Enfin, dans le cas des **autotests** de dépistage, le prélèvement et l'interprétation des résultats sont réalisés par l'individu lui-même [37].

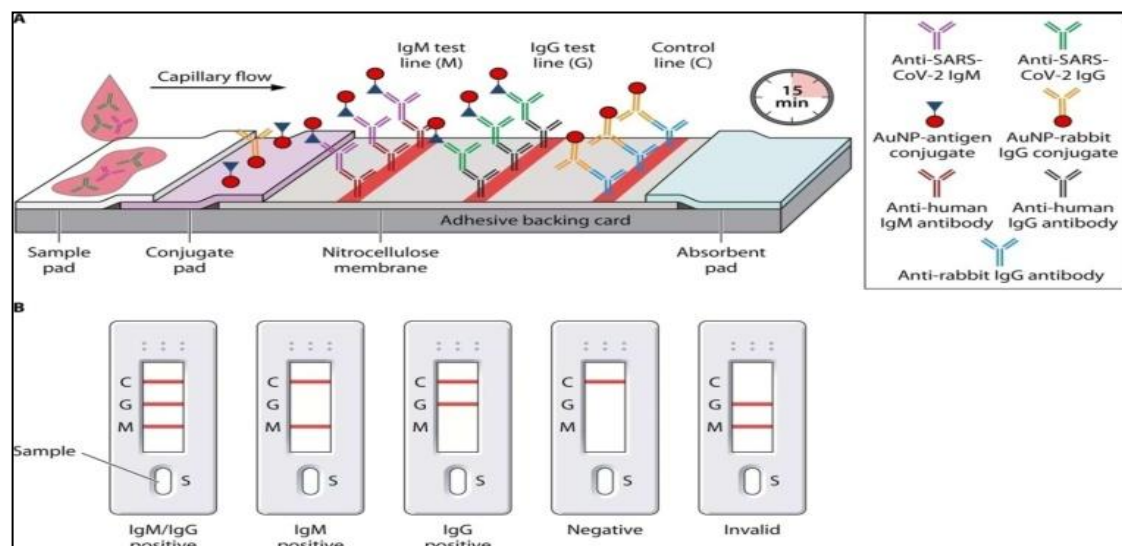


Figure 6: Serological lateral flow immunoassays for the detection of SARS-CoV-2-specific antibodies. [38]

- (A) Schematic of a lateral flow immunoassay device for the simultaneous detection of IgM and IgG antibodies.
 (B) Variations of results of the lateral flow assay device in a cassette format. (This figure was inspired by the work in reference 498.)

I-5-2-RADIOLOGIE

I-5-2-1-Scanner :

La TDM à une place prépondérante dans le diagnostic initial de la Covid-19 et l'évaluation de l'extension de l'atteinte respiratoire, son utilisation obéit à certaines recommandations selon l'OMS : –Dans un but diagnostique chez les patients présentant une Covid-19 présumée avec une symptomatologie fortement évocatrice et dont le test RT-PCR initial est négatif ou non disponible.

–Chez les patients présentant une Covid-19 confirmée avec une symptomatologie modérée à sévère, afin d'éclairer la prise en charge thérapeutique (service d'hospitalisation conventionnelle ou service de soins intensifs). Une TDM thoracique, sans produit de contraste, était réalisée. Les signes radiologiques suivants étaient classés comme compatibles avec la pneumonie Covid -19: opacités en verre dépoli multifocales périphériques avec ou sans réticulation, condensation parenchymateuse, aspect de **Crazy Paving**. La topographie et la localisation des signes radiologiques étaient précisées [39,40]. L'extension des lésions radiologiques était évaluée dans chaque lobe selon une échelle allant de 0 à 5 [41]: 0 (pas de signe TDM), 1 (atteinte minimale < 10%), 2 (atteinte modérée de 10-25%), 3 (atteinte importante de 25-50%), 4 (atteinte sévère de 50-75%) et 5 (atteinte critique > 75%). (Fig 7)

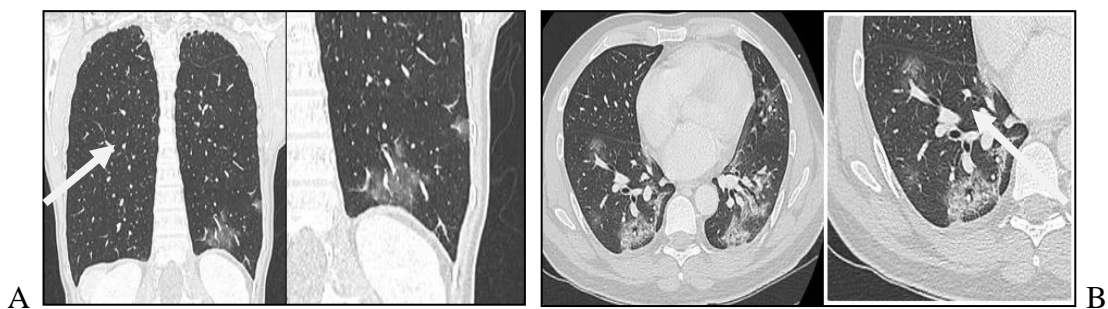


Figure 7 : TDM thoracique pour le dépistage de la COVID-19 [42]

A : Aspect de verre dépoli de la base gauche. Anomalies débutantes.

B : Aspect de « Crazy Paving » (mosaïque) des deux bases chez un patient de 43 ans

I-6-Personnes à risque élevé de maladie grave due au COVID-19 :

L'analyse des données épidémiologiques de l'OMS montre que l'âge (plus de 65 ans) et le sexe (masculin) favorisent le développement d'une forme grave de la

maladie. Elle montre aussi que les personnes souffrant de certaines pathologies ont plus de risque de développer une forme grave de Covid-19 que les autres. Il s'agit principalement de :

I-6-1-Les personnes âgées:

Sont vulnérables face à la Covid-19. Le risque de forme grave de la maladie augmente progressivement avec l'âge, et ce à partir d'environ 40 ans, souligne l'OMS, qui fait démarrer à « plus de 60 ans » la catégorie des personnes à risque [37].

I-6-2-Diabète (de type 1 et de type 2) :

Avec un risque associé qui pourrait être plus élevé chez les plus jeunes Les diabétiques n'ont pas plus de risque d'être atteints de la Covid-19, mais ils sont plus à risque de complications face à cette maladie. Le virus et ses complications peuvent toucher les deux types de diabète. L'élévation permanente de la glycémie peut altérer le système immunitaire et favoriser le risque de surinfection. Le risque d'infection sévère et de décès serait ainsi doublé, voire triplé [37].

I-6-3-Obésité :

(IMC supérieure à 30 kg/m²), avec un risque qui augmente en même que l'indice de masse corporelle et qui pourrait être plus élevé chez les plus jeunes ; Les personnes obèses seraient plus à risque de souffrir de complications liées au coronavirus que les personnes ayant un poids de forme. L'obésité se définit par un indice de masse corporelle élevé. Elle est dite "modérée" pour un IMC compris entre 30 et 34,9, "sévère" lorsque l'IMC est compris entre 35 et 39,9 et "massive" pour un IMC au-dessus de 40. Plus l'IMC est élevé, plus le risque est accru. Le lien est certain entre obésité et risque de complications, notamment à cause des pathologies sous-jacentes comme le diabète ou l'hypertension, mais aussi indépendamment de celles-ci [37].

I-6-4-Cancers :

Les personnes atteintes de cancers sont dans la majorité des cas plus à risque d'attraper le coronavirus bien que cela dépende du type de cancer. Dans les cancers où l'immunodépression est faible, le risque de contracter le coronavirus n'est pas plus

élevé que chez les personnes en bonne santé. En revanche, les malades qui souffrent de cancers du poumon sont beaucoup plus fragiles face au risque d'une infection pulmonaire [37].

I-6-5-Maladies respiratoires :(Insuffisance respiratoire)

Les personnes souffrant d'une maladie respiratoire chronique (asthme, mucoviscidose, cancer du poumon, fibrose pulmonaire, apnée du sommeil, etc.) ont plus de risque de souffrir de complications d'une infection virale, notamment celle de la Covid-19 [37].

I-6-6-Maladies cardiovasculaire :(IC, HTA compliquée, antécédent d'AVC...)

Certaines pathologies comme l'hypertension artérielle, les AVC, l'insuffisance cardiaque, les infarctus prédisposent au coronavirus. Les personnes ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires, de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade III ou IV sont considérées comme vulnérables et doivent bénéficier d'une attention soutenue [37].

I-6-7-Maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose :

Les personnes atteintes de cirrhose au stade B ou C sont plus à risque d'être infectées par le coronavirus car il s'agit d'une maladie chronique. Elles sont dès lors moins résistantes à la contagion, mais surtout moins résistantes aux effets du virus [37].

I-6-8-Immunodépression (liée à un médicament, à un cancer, au VIH...):

Les personnes ayant un système immunitaire défaillant, d'origine congénitale ou acquise sont plus fragiles face aux virus et donc au coronavirus. L'immunodépression peut avoir une origine médicamenteuse (chimio et biothérapie, immunodépresseurs), être due à une infection à VIH, ou encore consécutive à une greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques [37].

I-6-9-Une maladie rénale chronique :

En particulier avec des dialyses Dès les premiers mois de la pandémie, plusieurs études ont rapporté une atteinte rénale extrêmement fréquente chez les patients atteints

de Covid-19. Cette atteinte peut se présenter sous forme d'une insuffisance rénale aiguë (5-35% des patients), d'une hématurie (30-40%) et/ou d'une protéinurie (40-65%). Cette atteinte rénale est associée à la survenue de complications majeures, dont l'insuffisance respiratoire, le besoin de ventilation mécanique invasive et le décès, indépendamment des comorbidités et autres facteurs de risque [37].

I-6-10-Les femmes enceintes :

Les femmes enceintes atteintes de Covid présente une augmentation du risque de décès (RR : 22,3), de pré éclampsie (RR : 1,76) et d'accouchement prématuré (RR : 1,59) par rapport aux femmes enceintes sans Covid-19. La Covid maternelle entraîne une réaction inflammatoire au niveau de la barrière hémato-placentaire probablement responsable des complications comme la pré-éclampsie et des accouchements prématurés, (grossesse troisième trimestre) [37].

I-7- EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE L'EXPLORATION

I-7-1 Bilan biologiques :

Les analyses de laboratoires standards dont la numération formule sanguine (NFS) et les analyses biochimiques chez les patients hospitalisés atteints de la Covid-19 peuvent se faire selon les besoins cliniques puisqu'une infection par le SarsCoV-2 ne modifie généralement pas l'approche clinique par rapport à ce type d'analyse bien que certains de ces paramètres peuvent être modifiés dans ce contexte. Les analyses de laboratoires lors d'une visite à l'urgence, à l'admission et de routine sont demandés en fonction de l'orientation clinique (**Tableau III**), et sont présentés principalement par : NFS plaquettes Ratio PNN/lymphocytes, Ionogramme sanguin, magnésémie (Suivi kaliémie et magnésémie surtout si traitement allongeant mis en place), Fibrinogène, CRP, ferritine, bilan hépatique, LDH, glycémie, TP-TCA, Troponine, D-Dimères, Hémocultures, Gaz du sang si nécessité d'O₂ [43,44].

I-7-1-1-Numération de la formule sanguine (NFS):

Permet une évaluation quantitative des différentes cellules sanguines. Ce type d'analyse fournit également des informations importantes sur l'état de santé global du patient ainsi que sur l'état du système immunitaire. Plusieurs paramètres liés à la

formule sanguine sont perturbés chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19, dont une lymphopénie et une discrète thrombopénie. Cette lymphopénie affecte toutes les sous populations lymphocytaires [45]. Il est décrit, chez les patients sévères, une diminution des lymphocytes T(en particulier CD8), des cellules NK dysfonctionnelles. La majorité des patients présentent une lymphopénie en rapport direct avec la gravité de l'atteinte [46,47]. Ainsi, les taux totaux de lymphocytes semblent être plus bas chez les patients atteints sévèrement et chez les patients décédés. De plus, il a également été décrit une myélopoïèse, se traduisant dans le sang par une majorité de PNN immatures et dysfonctionnels, ainsi qu'une diminution des monocytes non classiques circulants associée à des taux élevés de calprotectine [43].

I-7-1-2-D-dimères:

Sont dosés en cas de suspicion de thrombus veineuse pulmonaire ou d'Embolie pulmonaire. L'intérêt du dosage des D-dimères permet en cas d'augmentation importante de détecter la présence d'un caillot sanguin ou thrombus [43,49]. Des taux de D-dimères élevés ont été associés à une plus grande mortalité. Pour certains patients admis aux soins intensifs, en plus d'avoir une valeur pronostique (sans toutefois être un bio marqueur), une valeur élevée de D-Dimère pourrait également être utile aux prises de décision concernant la thromboprophylaxie. Puisque l'augmentation de la concentration des D-Dimères est associée aux formes cliniques les plus sévères et à un risque thrombotique majoré, la surveillance de ce paramètre pourrait permettre d'apporter une aide pour orienter le traitement des patients [43].

I-7-1-3-Les tests de coagulation ou d'hémostase :

Ils permettent de mesurer la capacité du sang à coaguler, ainsi que le temps nécessaire à la coagulation. Ces tests peuvent aider à évaluer un risque de saignement excessif ou de formation de caillots. Pour vérifier que le sang coagule correctement ou pour dépister une anomalie de la coagulation sanguine, il existe différents examens sanguins, dont la mesure le temps de prothrombine (TP), la vitesse de coagulation (ou temps de Quick), TCA, la numération des plaquettes et le dosage de diverses protéines impliquées dans le processus de coagulation notamment le fibrinogène, le facteur V. Le ratio normalisé international (INR). Un état d'hypercoagulabilité chez les patients sévèrement infectés ou décédés des suites d'une infection par le Sars-CoV-2 a été découvert. Les patients décédés des suites de la Covid-19 présenteraient également un

prolongement du temps de Quick de plus de 10,0 secondes par rapport aux patients qui ont survécu à la maladie. La thrombocytopenie a également été associée à un risque accru de complication sévère et de mortalité [43].

I-7-1-4-Protéine C-Réactive (CRP) :

C'est une protéine de phase aiguë synthétisée essentiellement par le foie et rapidement libérée dans le sang après le début d'une réponse inflammatoire (infection bactérienne ou fongique sévère, arthrite, maladie auto-immune, maladie inflammatoire du colon, etc.). Plusieurs médiateurs inflammatoires dont l'IL-6, l'IL1 β le TFG- β ou encore le TNF-alpha peuvent induire l'augmentation des niveaux de cette protéine. Selon la sévérité de la condition, les taux de CRP peuvent facilement augmenter à plusieurs centaines de milligrammes par litre et fluctuer [49] en fonction de l'efficacité des traitements administrés. Des niveaux élevés de CRP auraient été rapportés dans 73%, 86% et même 92% des patients hospitalisés atteints de la Covid-19[50]. Une élévation accrue serait également associée à une évolution clinique défavorable de la maladie. Des niveaux de CRP plus élevés ont effectivement été observés chez les patients ayant développé une forme plus sévère de la maladie (47,6 mg/L vs 28,7 mg/L, $p < 0,001$). Les niveaux de CRP chez les patients décédés des suites de la COVID-19 (> 125 mg/L) seraient également beaucoup plus élevés que ceux observés chez les survivants de la maladie (< 50 mg/L) [51]. Des niveaux élevés de CRP ont davantage été observés chez des patients qui ont eu besoin d'un apport d'oxygène. Le niveau de CRP semble également être associé à un taux de mortalité accru [52].

I-7-1-5-Ferritine:

Le dosage de la concentration sérique de ferritine est utilisé principalement pour l'évaluation des états de carence martiale (anémie ferriprive) ou de surcharge martiale (anémie hémolytique, hémochromatose). La ferritine est une protéine de phase aiguë, son niveau de production peut s'élever très rapidement au cours d'un processus inflammatoire. Un niveau élevé de ferritine a été associé à un risque accru de complication sévère chez des patients Covid-19 [53].

I-7-1-6-Lactate déshydrogénase (LDH):

C'est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres et est présente dans presque tous les tissus et organes. Une hausse du niveau de cette enzyme dans le sang témoigne d'un dommage tissulaire dans l'organisme sans que l'on puisse toutefois

en déterminer la provenance. Une augmentation du taux de LDH a été rapportée dans plus de 70% des cas hospitalisés de patients atteints de la Covid-19[55,56]. Un taux élevé peut être plus fréquent chez les patients hospitalisés atteints d'une pneumonie au SarsCoV-2 par rapport à des pneumonies d'une autre étiologie. [57]

I-7-1-7-Troponine I:

Elle fait partie d'un groupe de protéines qui régulent les contractions myocardiques et qui sont libérées dans le sang lorsqu'il y a un dommage. Une augmentation de la concentration dans le sang peut signaler la présence d'un dommage myocardique sans toutefois en présumer la cause. Les valeurs de Troponine tendent à augmenter chez certains patients admis aux soins intensifs, et plus particulièrement chez les sujets ayant des comorbidités cardiovasculaires sous-jacentes. Les patients atteints sévèrement de Covid-19 présentaient un niveau significativement plus élevé de Troponine comparativement aux patients ayant une forme moins sévère (Différence moyenne standardisée de 25,6 ng/L, IC 95% : 6,76 – 44,53 ng/L)[58].

Jusqu'au 50% des patients admis aux soins intensif développent des thromboses veineuses et 30% des patients d'une série d'autopsies avaient pour cause de décès une IDM [59,60].

I-7-2 L'exploration cardiovasculaire:

Elle repose sur, l'électrocardiogramme (ECG) en urgence, des examens cardiovasculaires qui doivent être réalisés dès que possible, à savoir une échocardiographie transthoracique éventuellement complétée par une échographie transoesophagienne à la recherche d'une source d'embolie. D'ailleurs, L'atteinte myocardique confirmée par ECG couplé à une échocardiographie est associée aux formes sévères de Covid-19. Elle peut être due à des myocardites ou d'authentiques Syndromes coronaires aigus par thromboses coronaires ou ruptures de plaques [61].

I-7-3 Imagerie :

Il faut absolument évaluer l'urgence et la nécessité de demander ou pratiquer un examen, ou la possibilité qu'il soit remplacé par d'autres examens n'exposant pas le praticien autant au risque de contamination. D'ailleurs, certains examens sont inutiles, car ils n'entraîneront pas de modification radicale ou urgente de la conduite thérapeutique, tel qu'une suspicion de TVP chez un patient ayant une autre indication de thromboprophylaxie, une EP confirmée par angioscanner, un contrôle de TVP sans nouveau signe clinique ou un bilan d'insuffisance veineuse en présence d'un trouble

trophique veineux. D'autres examens sont urgents et incontournables, tel le scanner qui expose moins l'opérateur au risque de contamination et remplaçant l'échographie doppler [62,63].

Tableau III : Examens biologiques à demander chez un patient Covid-19 en fonction de son état clinique [39]

ANALYSES		VISITE À L'URGENCE	HOSPITALISATION	
			SOINS AIGUS	SOINS INTENSIFS
HEMATOLOGIE	FSC+DIFF <i>Leucocytose, lymphopénie, neutrophilie et thrombocytopénie plus fréquente dans les cas sévères</i>			
	D-Dimères	 Si suspicion clinique d'une embolie pulmonaire	 Valeur pronostique ²	 Valeur pronostique ¹ et peut orienter les soins en fonction des risques de complication thromboembolique ³
	Coagulogramme⁴ <i>Les analyses incluses peuvent varier d'un centre à l'autre</i>			
	Fibrinogène			
	Gaz sanguin			
	Vitesse de sédimentation			
MARQUEURS INFLAMMATOIRES	Protéine C réactive	 Si suspicion clinique d'une surinfection		
	Ferritine			
	Procalcitonine <i>! Selon la disponibilité du test</i>			
	IL-6 et IL-1β			
BIOCHIMIE	Bilan biochimique			
	LDH			
	Troponine			 Si suspicion clinique d'une atteinte cardiaque
	BNP ou NT-pro-BNT			
MICROBIOLOGIE	Influenza et autres virus respiratoires <i>! En fonction du tableau clinique, de l'activité grippale dans la région et la disponibilité des réactifs et du matériel médical</i>			

Indiqué dans un contexte de COVID-19 car ce paramètre peut être modifié chez certains patients. • A demander selon la pratique courante, PRN et selon le jugement clinique.

Pourrait être indiqué dans un contexte de COVID-19 car ce paramètre peut être modifié chez certains patients, mais NE MODIFIE PAS NÉCESSAIREMENT la prise en charge et les soins apportés. • A demander selon le jugement clinique pour les indications habituelles de ce paramètre en dehors de la COVID-19

Généralement non indiqué dans un contexte de COVID-19 car selon l'état actuel des connaissances ce paramètre n'est pas ou très peu modifié et n'amène aucune utilité clinique. A demander selon le jugement clinique pour les indications habituelles de ce paramètre en dehors de COVID-19

Ne pas utiliser pour la COVID-19 en dehors d'un protocole de recherche.

I-8-Complications potentielles du COVID-19

Bien qu'une grande majorité des patients Covid-19 présentent une forme légère à modérée de la maladie, de nombreux patients présentent des formes plus sévères avec des complications qui nécessitent une hospitalisation (fig8). Les principales complications observées selon les données connues sont [64]:

I-8-1-Embolie pulmonaire(EP) :

Les formes pulmonaire de la Covid-19 s'accompagnent très fréquemment d'un syndrome d'hyper-coagulopathie avec un risque majeur de formation de caillots (jusqu'à 25% des cas dans les formes sévères), non seulement dans les veines ; mais aussi dans les artères (IDM et AVC). Ce risque thromboembolique élevé semble être d'origine multifactorielle associant l'inflammation excessive, la dysfonction endothéliale, l'hypoxie, l'immobilisation et la coagulation intra-vasculaire disséminée [65]. Les lésions cellulaires provoquées par le virus ressemblent à une vascularité diffuse touchant essentiellement la paroi vasculaire des poumons [65,66]. Le développement d'une réponse inflammatoire excessive serait également la cause de cette endothéliale. Il semble que la coagulation et l'inflammation soient intimement liées dans la Covid19 : la dysfonction des cellules endothéliales induite par l'inflammation provoque une augmentation de la génération de thrombine et une baisse de la fibrinolyse qui induit un état d'hyper-coagulation. Cette atteinte inflammatoire de l'endothélium est à l'origine du dysfonctionnement systémique de la microcirculation sanguine dans plusieurs organes. Il est possible également que la libération massive de molécules inflammatoires (interleukine 2, interleukine 6, 7, granulocyte colony-stimulating factor et tumor necrosis factor alpha) par les cellules immunitaires («orage cytokinique») soit responsable du déclenchement de l'activation directe de la «cascade de coagulation» [65 ; 67].

I-8-2-L'infarctus de myocarde (IDM):

L'infection Covid-19 est un facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde (IDM) .Le risque de survenue d'un IDM est multiplié par, environ, 8 et 6 respectivement, au cours de la première semaine suivant le début de l'infection Covid-19 en comptant pour zéro le jour d'exposition [68]. Dans le contexte du syndrome de détresse respiratoire aigu tel que vécu par 20% des patients, il est logique qu'un certain nombre développe des lésions cardiaques. Les atteintes cardiaques au décours de la

maladie sont diverses et prennent parfois la forme d'une élévation isolée des marqueurs biologiques du dommage myocardique (Troponine, CPK, CKMB), ou d'atteintes structurelles bien identifiables par les examens complémentaires. Au début de l'épidémie à Wuhan, sur les 41 premiers patients Covid19 positif souffrant de pneumonie virale, les médecins ont relevé dans 12% des cas des probables lésions cardiaques aiguës (niveaux de Troponine-élevé) [69]. L'origine de ces atteintes cardiaques est multifactorielle: inflammation généralisée et vascularité (Fig 7). Tant l'inflammation que ses conséquences peuvent causer une rupture de plaque d'athérome préexistante (thrombose coronaire aiguë), ou une forte réduction de la perfusion coronaire en oxygène (ischémie sévère- infarctus de type 2). La recommandation principale est de garder à l'esprit qu'un bilan cardiologique doit être poussé le plus loin possible en présence de douleurs thoraciques évocatrices, d'altérations de l'ECG, ou échographiques. À l'inverse une élévation isolée des marqueurs biologiques du dommage cardiaque ne doit pas nécessairement conduire à des tests invasifs. Le tout est à interpréter dans le contexte clinique [70]. Une hypoxémie profonde associée à une tachycardie peut entraîner des douleurs thoraciques et des modifications électrocardiographiques évoquant une ischémie myocardique. Lorsque les bio-marqueurs sont altérés, un infarctus du myocarde de type 2 peut être suggéré, et cette situation est fréquente aux soins intensif (fig8). En particulier, des données récentes en provenance de Chine suggèrent que les lésions myocardiques au cours d'une infection par COVID-19- comme l'indiquent les taux élevés de Troponine - représentent un indicateur puissant prédisant un risque plus élevé de complications et de décès [71].

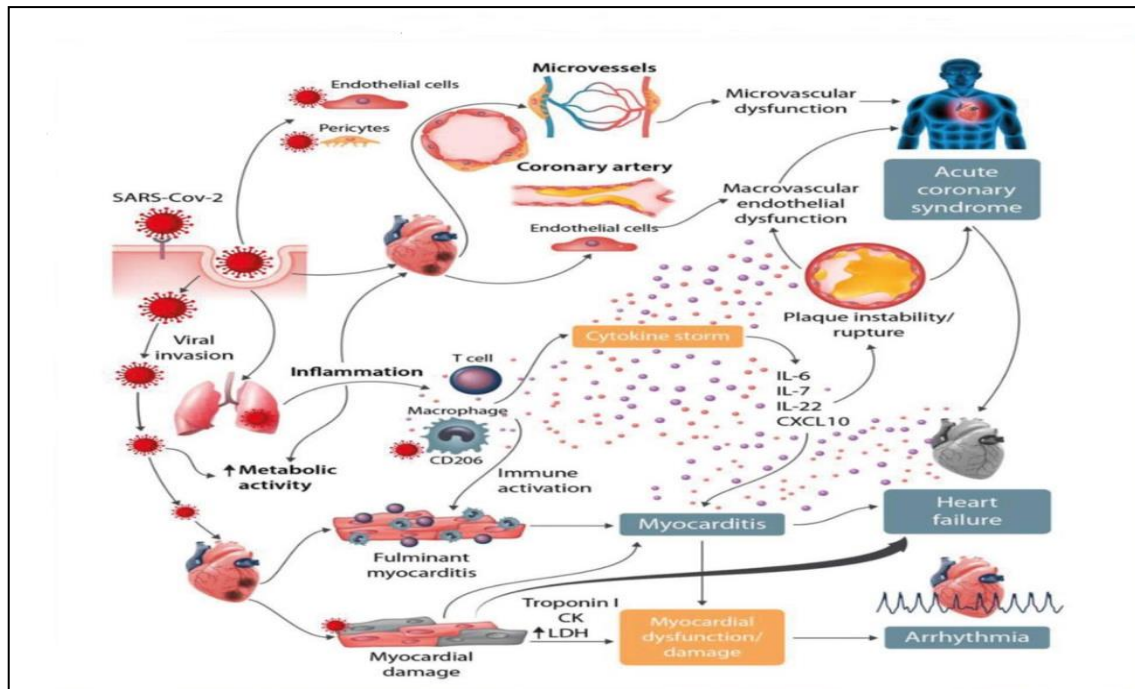


Figure 8 : Répercussions du SARS-CoV-2 sur le système cardiovasculaire : manifestations principales

[75]

I-8-3-Accident vasculaire cérébral (AVC):

Un AVC est un processus dynamique qui implique à la fois une atteinte du parenchyme cérébral et une lésion vasculaire. Ils sont d'origine ischémique (80%) ou hémorragique (20%) [72]. Les infections en général, et la grippe en particulier, augmentent le risque d'un AVC de l'ordre de 2 à 3 fois [73]. Les AVC ischémiques lors d'un Covid-19 sont 2,9 fois plus fréquents que ceux survenant lors d'une grippe saisonnière [74]. Comme lors de tout état infectieux, un état pro-thrombotique peut survenir en raison de la déshydratation, de l'inflammation avec augmentation des cytokines et activation de la coagulation [76]. Lors d'un Covid-19 sévère, un nombre important de patients semble développer des anticorps anti-phospholipides, déclenchant des micro- et macro-thromboses dans plusieurs organes. En outre, une endothéliopathie liée à un tropisme du SARS-CoV-2 pour les cellules endothéliales qui expriment fortement le récepteur du virus ECA2 peut causer des thromboses (ischémies) et des hémorragies dans les petits et grands vaisseaux dans le cerveau (Fig. 9) [77,78].

I-8-4-L'insuffisance rénale :

Cette atteinte peut se présenter sous forme d'une insuffisance rénale aiguë (5-35% des patients), d'une hématurie (30-40%) et/ou d'une protéinurie (40-65%) Cette

atteinte rénale est associée à la survenue de complications majeures, dont l'insuffisance respiratoire, le besoin de ventilation mécanique invasive et le décès, indépendamment des comorbidités et autres facteurs de risque [79,80]. L'analyse par PCR d'organes de patients décédés de la Covid-19 a révélé que les reins sont parmi les organes-cibles les plus fréquemment touchés par le virus (Fig 9), après les poumons [81]. La fréquence élevée de l'atteinte rénale est expliquée par la présence du récepteur viral ACE2 et de ses corécepteurs à la surface de cellules rénales. Le virus est ainsi susceptible d'affecter plusieurs compartiments du rein, dont les glomérules, l'endothélium et le tubule proximal [82].

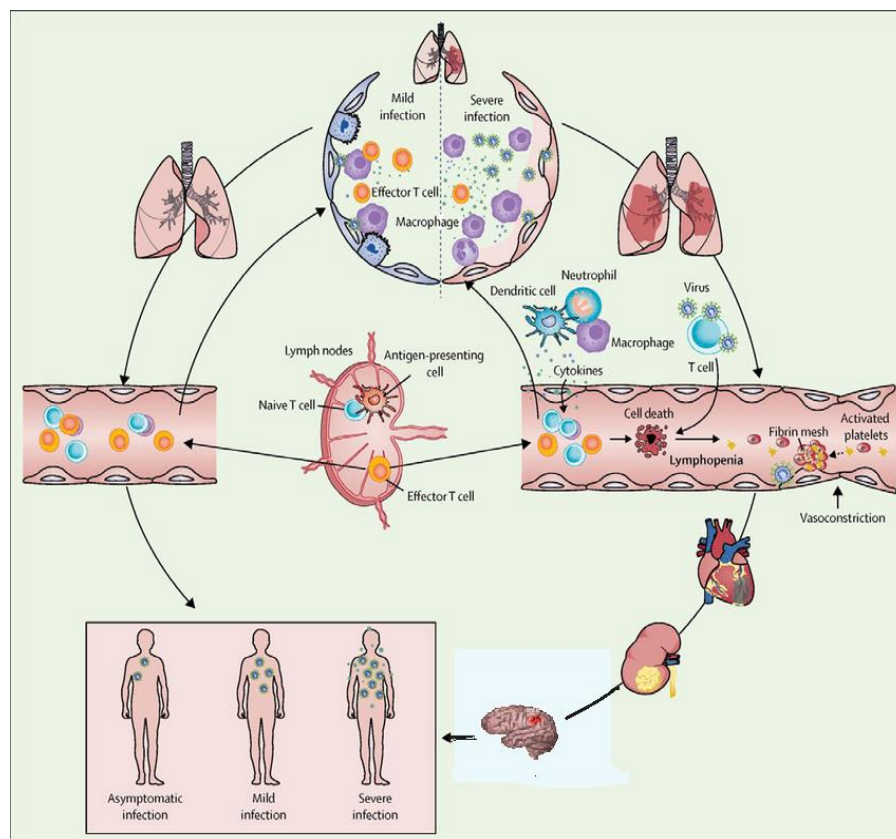


Figure 9 : Les étapes de la Covid-19. [83]

A gauche : la maladie bénigne est surmontée par l'immunité adaptative.

A droite : la forme grave de la maladie avec l'orage cytokinique, la rupture de la barrière épithélio-endothéliale au niveau pulmonaire et l'attaque endothéliale conduisant à des dysfonctionnements de la microcirculation.

CHAPITRE II : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUË

Le cœur est un organe creux à fonctionnement alternatif grâce à deux pompes vulgairement résumées par cœur droit et gauche. Le premier assurant la perfusion systémique, le second à la circulation pulmonaire. Chacun de ces deux blocs est constitué d'une oreillette assurant la réception du sang et d'un ventricule propulsant le sang. Le ventricule droit assure donc la perfusion pulmonaire afin d'enrichir le sang en oxygène, et le ventricule gauche l'expulsion du sang via l'aorte à l'ensemble du corps et donc des organes. Le sang appauvri en oxygène, revenant des organes, arrive dans l'oreillette droite. Tout ce mécanisme est régi par un enchaînement de contractions et de relaxations du muscle cardiaque, le myocarde, appelées respectivement systole et diastole. On retrouvera ces phases au sein des deux ventricules ainsi que des deux oreillettes, de manière simultanée droite et gauche, mais distincte entre oreillette et ventricule. Ce processus s'intitule le cycle cardiaque (fig 10) [84].

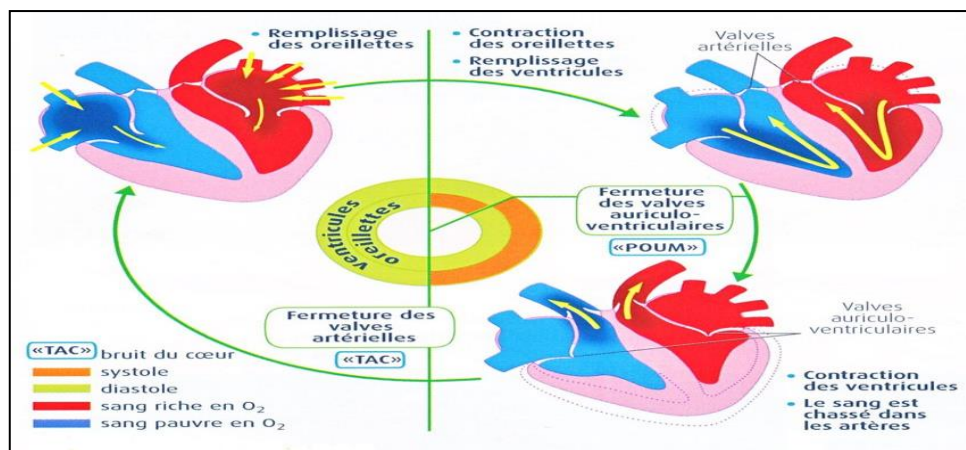


Figure 10 : le cycle cardiaque [69]

II-1-Définition de l'insuffisance cardiaque:

C'est définie comme l'incapacité du cœur à maintenir tant au repos qu'à l'effort, dans des conditions normales, un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques des différents organes [85]. La pression intra-vasculaire augmente en amont du cœur, ce qui se traduit par une accumulation de liquide dans les membres inférieurs et dans les poumons. Tout excès chronique ou aigu de la charge de travail et toute diminution chronique ou aiguë de la perfusion coronaire peuvent entraîner une

dysfonction du ventricule gauche aboutissant, en quelques heures ou en plusieurs dizaines d'années, à une insuffisance cardiaque [86]. L'insuffisance cardiaque est un syndrome (et non une maladie) pouvant présenter différentes formes et correspondant à la continuité de la plupart des pathologies cardiaques. Il s'agit d'une affection du sujet âgé extrêmement fréquente [87].

II-2- TYPES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une multitude de formes cliniques. On peut ainsi utiliser différents critères pour essayer de classer les insuffisances cardiaques.

II-2-1- Insuffisance cardiaque droite, gauche et globale :

Cette classification se base sur le tableau clinique qui oriente sur la localisation de la pathologie (**fig 11**).

L'insuffisance cardiaque gauche, la plus fréquente et de plus mauvais pronostic, réside dans l'incapacité du ventricule gauche à travailler pour fournir un volume sanguin optimal au bon fonctionnement de l'organisme. Il en ressort une clinique variée puisque l'ensemble du corps est touché, avec une dyspnée, une asthénie, une toux ou même un syndrome confusionnel. Au contraire.

L'insuffisance cardiaque droite est l'inaptitude du ventricule droit à assurer une perfusion pulmonaire correcte induisant une mauvaise oxygénation du sang. La clinique ici est vraisemblablement composée d'œdèmes des membres inférieurs, d'oligurie et d'atteintes au niveau du foie. Il faut souligner qu'une insuffisance cardiaque droite est souvent la conséquence d'un trouble ventriculaire gauche déjà présent. C'est un signe d'avancée de la pathologie. Cette double insuffisance cardiaque droite et gauche, se résume en **insuffisance cardiaque globale** [88].

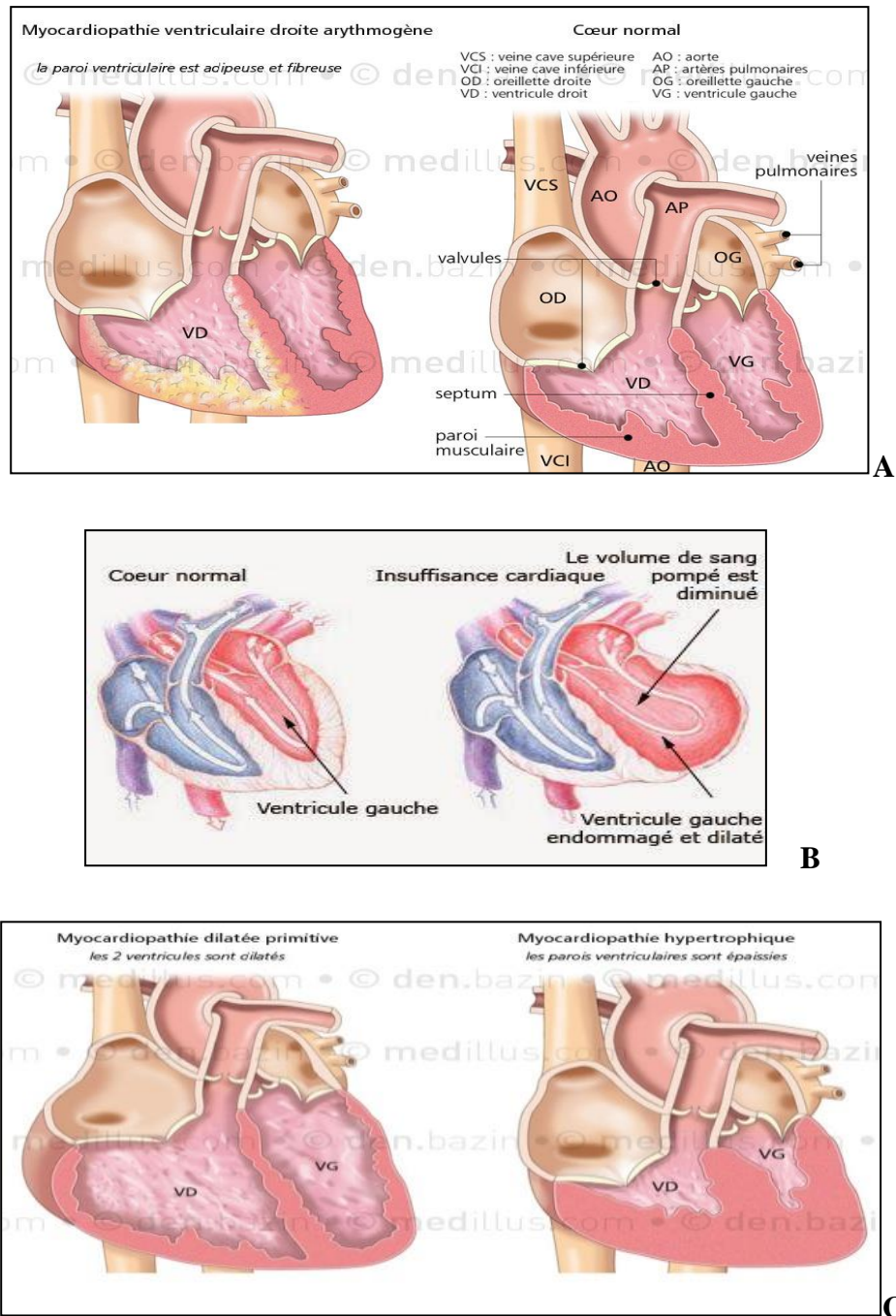


Figure 11 : Insuffisance cardiaques droite gauche et globale [89-90]

A : l'insuffisance cardiaque droite B : l'insuffisance cardiaque gauche C : insuffisance cardiaque globale

II-2-2- -Insuffisance cardiaque aiguë et chronique :

Le caractère aigu de l'insuffisance cardiaque est défini simplement par l'apparition brutale de symptômes en faveur de la pathologie. Dans un premier cas, ce peut être consécutif à un trouble cardiaque venant d'apparaître, comme un **infarctus du**

myocarde. Les lésions engendrées par le phénomène provoquent un déséquilibre cardiaque, qui bascule de fait dans une défaillance du cœur. Dans un second cas, ce peut être simplement une décompensation d'une **insuffisance cardiaque chronique** déjà existante mais qui était asymptomatique. On retrouve des symptômes variés tels qu'un œdème pulmonaire, ou bien périphérique avec des œdèmes des membres inférieurs, ou un choc cardiogénique avec une hypo-perfusion de l'organisme [88].

II-2-3-Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ou conservée :

L'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection diminuée à partir du moment où la fraction d'éjection ventriculaire gauche passe sous le seuil des 45%. C'est la forme classique de la pathologie. Par opposition, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée signifie que les symptômes cliniques sont retrouvés chez le patient sans abaissement de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Cette forme clinique est le plus souvent retrouvée chez les patients âgés et les femmes [88].

II-2-4-Classification fonctionnelle :

La New York Heart Association (NYHA) a défini une classification de l'insuffisance cardiaque chronique en fonction de la clinique et de l'incidence des symptômes sur la vie quotidienne du patient. Cette classification repose sur 4 stades distincts :

Stade I : le patient est asymptomatique au repos. Il n'apparaît qu'une dyspnée d'effort modérée mais aucun trouble du quotidien.

Stade II : le patient ne présente toujours pas de symptômes au repos mais la dyspnée commence à devenir handicapante dans le cadre de certaines activités physiques.

Stade III : on entre dans la « limitation du quotidien ». Les symptômes apparaissent au moindre effort limitant la vie quotidienne du patient.

Stade IV : les symptômes sont présents au repos, avec de fait un retentissement sur la qualité de vie du patient puisque la dyspnée est omniprésente dans l'activité quotidienne [88].

II-3- FACTEURS DECLANCHANTS

II-3-1- Infections :

Le premier facteur déclenchant retrouvé était l'existence d'une infection (myocardite) (**fig12**). Les personnes âgées ont une susceptibilité accrue aux pathologies infectieuses. Ceci est dû en partie à l'immunosénescence mais surtout à la poly-pathologie qui représente un meilleur facteur prédictif de l'altération de l'immunité [91]. Un autre facteur majeur impliqué dans la survenue des infections est la dénutrition protéino-énergétique et les carences en micronutriments [92]. Les infections broncho-pulmonaires (viral : Covid-19) ou (bactérienne : tuberculose) étaient les plus fréquentes sans que l'on puisse bien faire la différence entre les bronchites et les pneumopathies.. Les mécanismes impliqués dans la décompensation cardiaque sont multiples. L'inflammation aiguë peut entraîner une dépression myocardique comme cela a été décrit dans les états septiques [93] mais peut également augmenter la rigidité artérielle et la vitesse de l'onde de pouls avec pour conséquences une augmentation de la post-charge du ventricule gauche et de la consommation d'oxygène [94]. L'hypoxémie peut augmenter les pressions artérielles pulmonaires et la post-charge du ventricule droit. La tachycardie, fréquente dans les infections aiguës, augmente la consommation en oxygène et réduit la durée de la diastole qui correspond à la période de perfusion coronaire [95]. Enfin, une pneumopathie est un facteur de risque de survenue d'une FA qui participe à la décompensation cardiaque [96]. Les biomarqueurs prennent toute leur place dans cette situation. Les dosages du BNP et du pro-BNP permettent de conforter le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë [97]. La CRP n'a pas démontré son efficacité pour différencier œdème pulmonaire cardiogénique et infection pulmonaire [98] mais sa cinétique peut-être utile [99]. L'utilisation de la procalcitonine (PCT), elle, augmente de façon nette la précision du diagnostic de pneumopathie en cas de dyspnée et apporte une valeur pronostique [100]. En revanche, la vaccination anti-grippale diminue la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques chroniques [101] et diminue le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque [102]

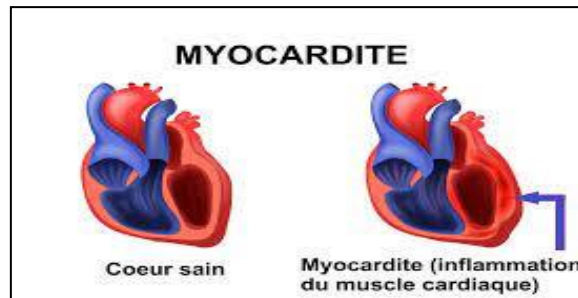


Figure 12 : Infection du muscle cardiaque (myocardite) [91]

II-3-2-Embolie pulmonaire :

La décompensation cardiaque a été attribuée à une embolie pulmonaire dans un petit nombre de cas. Le diagnostic a été difficile et souvent fait de façon retardée devant la persistance d'une hypoxie malgré un traitement adapté de l'insuffisance cardiaque. Nous savons que la survenue d'un accident thromboembolique veineux augmente avec l'âge [99] et lors de l'existence d'une insuffisance cardiaque [104]. Le diagnostic d'une embolie pulmonaire lors d'une décompensation cardiaque est difficile car encore une fois la présentation clinique est moins typique chez les sujets âgés (moins de douleurs, plus de syncopes et d'hypoxies) [105]. Les scores diagnostiques sont également difficilement applicables en présence de signes d'insuffisance cardiaque. L'ECG est fréquemment anormal mais les anomalies sont peu spécifiques. Le dosage des D-dimères n'est pas pertinent dans une population âgée et co-morbide comme la nôtre. Cependant, de nouveaux seuils adaptés à l'âge sont en cours d'évaluation [106] et pourraient être d'une grande aide dans cette situation particulière. La recherche systématique par des techniques invasives comme l'angioscanner thoracique d'une embolie pulmonaire au cours d'une décompensation cardiaque ne paraît pas pertinente mais les arguments en faveur doivent être recherchés au cours de l'interrogatoire, de l'examen clinique, sur l'ECG et la radiographie thoracique et enfin en fonction de l'évolution [107].

II-3-3- Poussée hypertensive :

Une poussée hypertensive peut provoquer une décompensation cardiaque surtout chez un sujet âgé avec une diminution des capacités d'adaptation à une augmentation de pression. La difficulté d'attribuer une décompensation cardiaque à une poussée hypertensive a tenu au fait qu'elle pouvait être la cause ou la conséquence de la décompensation. Les sujets âgés, en cas de poussée hypertensive, sont plus à risque de

développer une souffrance viscérale et notamment un œdème pulmonaire cardiogénique [108].

II-3-4- Anémie :

L'existence d'une anémie est un facteur de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque chronique : surmortalité [109], majoration des signes cliniques, aggravation du statut fonctionnel [110]. Ceci a été confirmé chez les sujets âgés dans l'étude (SENIORS 2008) où l'anémie a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de mortalité et d'hospitalisation au cours de l'insuffisance cardiaque chronique [111]. Sa prévalence varie en fonction des définitions et des études de 4 à 61 % [112,113] et augmente avec l'âge (48,4 % chez les plus de 80 ans contre 39,4 % chez les plus jeunes dans l'étude Euro Heart Failure 2002). L'anémie est également un facteur de mauvais pronostic au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë. Cependant, il existe peu de données sur l'implication de l'anémie aiguë dans la décompensation cardiaque [114].

II-3-5- L'infarctus du myocarde :

Un syndrome coronarien aigu a été responsable de la décompensation cardiaque dans 8 cas sur 15, il était présent de façon concomitante avec un autre facteur déclenchant (infection, anémie). Ce chiffre pouvait être expliqué par un diagnostic plus difficile à porter chez les sujets âgés. En effet, la présentation clinique est moins typique que chez les sujets jeunes : moins de douleurs thoraciques et notamment de douleurs typiques [115], plus de palpitations et de dyspnées, plus de signes d'insuffisance cardiaque. De plus, l'interprétation de l'ECG est parfois rendue difficile par la présence d'un bloc de branche gauche ou d'un stimulateur cardiaque. L'élévation de la **troponine** est moins spécifique du fait de la co-existence fréquente d'une infection (Fig 13) ou d'une insuffisance rénale [116].

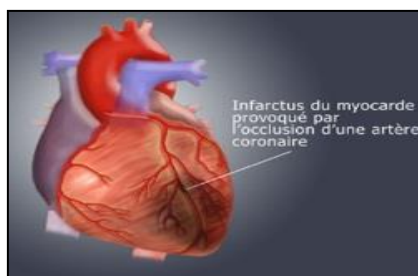


Figure 13: L'infarctus du myocarde dû à une occlusion d'une artère coronaire. [117]

II-4-L'INFARCTUS DU MYOCARDE

II-4-1-DÉFINITION L'INFARCTUS DU MYOCARDE

L'infarctus du myocarde (IDM) fait partie des cardiopathies ischémiques qui représentent la principale cause **d'IC aiguë**. L'IDM est caractérisé par une perte massive de MC, due à une ischémie prolongée du tissu cardiaque, à la suite d'une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire ou l'une de ses branches (Fig13) [118]. Ainsi brusquement privée de sang, la région du myocarde normalement irriguée par cette artère meurt (on dit qu'elle se nécrose) et sera remplacée en absence de traitement, par une cicatrice fibreuse incapable de se contracter. Cependant cette nécrose n'est pas instantanée, elle s'étend progressivement sur plusieurs heures. On peut arrêter son extension en désobstruant l'artère coronaire et l'infarctus sera d'autant moins étendu que la coronaire aura été débouchée plus tôt [119]. Le diagnostic d'un IDM repose sur l'élévation même minime de la **troponine** associée à une clinique ou à des modifications sur l'ECG compatibles avec une ischémie [120,121].

II-4-2- CAUSES DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

II-4-2-1-l'athérosclérose :

En est la cause principale. L'athérosclérose se caractérise par la formation d'une plaque d'athérome, composée principalement de cholestérol, à l'intérieur du vaisseau. L'évolution de la maladie est lente et comporte plusieurs stades:

- * les lipides commencent à s'accumuler dans le vaisseau formant des stries lipidiques.
- * les plaques apparaissent ensuite et se caractérisent par une chape fibreuse contenant des fibres de collagène, des cellules inflammatoires et un noyau rempli de débris cellulaires et de lipides. (Fig 14)
- * les monocytes s'infiltrent dans la plaque et se différencient en macrophages phagocytant les lipides et entraînant une réaction inflammatoire chronique locale ce qui favorise le développement de la plaque et sa fragilisation. La plaque peut devenir instable à la suite d'une érosion, d'une ulcération, d'une fissuration ou d'une rupture, provoquant ainsi l'occlusion coronaire aiguë par un thrombus. Si le caillot n'est pas rapidement retiré grâce à une procédure de revascularisation, le myocarde se nécrose dans la zone ischémique et sera rapidement remplacé par une fibrose cicatricielle. Les

conséquences sont alors une perte de contractilité de la zone infarctée, empêchant le cœur d'éjecter suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme [118].

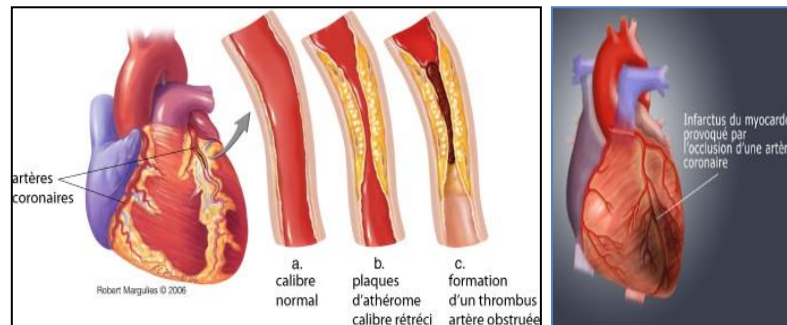


Figure 14: L'infarctus du myocarde dû à l'athérosclérose. [117,119]

II-4-2-2-Tabagisme :

Première cause de mortalité évitable, le tabagisme reste un problème mondial majeur de santé publique, avec un nombre de décès annuels estimé à environ 5 millions, Un quart de ces décès sont des décès cardiovasculaires. Le tabagisme favorise ; l'abaissement du taux d'HDL-cholestérol, facilitant le développement des lésions artérioscléreuses; la majoration du risque thrombotique lié à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire, du taux de fibrinogène et de la viscosité sanguine (augmentation des éléments figurés du sang); l'altération de la vasomotricité artérielle endothélium-dépendante expliquant la fréquence des manifestations de spasme coronarien; une concentration importante de CO circulant, nuisant au transport normal de l'oxygène par l'hémoglobine. Dans l'étude Interheart, le tabagisme est le deuxième facteur de risque d'**IDM**, juste derrière les dyslipidémies. Celle-ci confirme que le risque d'**IDM** est proportionnel à la consommation, mais il n'ya pas de seuil de consommation au-dessous duquel le tabagisme soit dénué de risque. Les mécanismes en cause sont sensibles à des niveaux très faibles d'exposition avec un effet-dose non linéaire; le risque est le même quel que soit le type de tabagisme; la part attribuable au tabagisme dans la survenue d'un **IDM** est d'autant plus importante que les sujets sont jeunes. C'est le facteur essentiel et souvent isolé des accidents coronariens aigus des sujets jeunes [122].

II-4-2-3-Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle (HTA) reste le facteur de risque le plus commun pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaire par accident vasculaire cérébral et infarctus

du myocarde [123]. Les infarctus sont 7 fois plus nombreux chez les sujets ayant une pression artérielle systolique supérieure à 180 mmHg que chez ceux où elle est inférieure à 120 mmHg [124]. L'incidence de l'hypertension augmente chez les personnes âgées et obèses [125,126]. Une réduction de l'apport sodé et de la surcharge pondérale sont efficaces : la diminution d'un surpoids de 1 Kg permet d'abaisser la pression artérielle systolique et diastolique de 1,6 et 1,1 mmHg respectivement [127].

II-4-2-4-Diabète :

Les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 représentent 30 % de l'ensemble des complications sévères de cette maladie. Le diabète majore le risque d'atteinte coronarienne par un facteur de 3 chez la femme et par un facteur de 2 chez l'homme, il est plus fréquent chez les sujets âgés. Le diabète augmente l'incidence de **IDM**, modifie sa symptomatologie (qui devient sous forme d'ischémie silencieuse, atypique ou pauci symptomatique du fait d'anomalies de perception de la douleur). Il augmente également les taux de mortalité hospitalière et extrahospitalière [128]. Le diabète est incriminé dans l'initiation de la plaque d'athérome, sa progression et ses complications. Il existe une augmentation de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire, du taux de fibrinogène, du facteur de Willebrand, des facteurs VII et VIII, du facteur 4 plaquettaire et de l'activité du PAI-1, ce qui contribue à un risque thrombotique très élevé chez les diabétiques [129].

II-4-2-5-Obésité :

L'obésité est appréciée de façon globale par l'indice de masse corporelle : $IMC = \frac{\text{Poids}}{\text{taille}^2}$: - IMC entre 20- 25 Kg/m² : poids normal. - IMC entre 25- 30 Kg/m² : surcharge pondérale. - $IMC \geq 30$ Kg/m² : obésité. - $IMC \geq 40$ Kg/m² : obésité morbide. L'excès d'adiposité abdominale majore le risque cardiovasculaire, un tour de hanche >102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme constitue un indicateur de risque [130]. L'obésité est associée à un risque coronarien nettement accru, mais en partie dépendant de la plus grande prévalence de plusieurs facteurs de risque notamment : hypertension artérielle, diabète et dyslipidémie [125].

II-4-2-6-Sédentarité :

Une méta-analyse a montré, à partir de plusieurs études de cohortes, que la sédentarité multiplie par 1,9 le risque de décès d'origine coronarienne par rapport à une population active, après ajustement sur les autres facteurs de risque. De même, une réadaptation cardiaque dans les suites d'un infarctus diminue la mortalité totale et coronaire [131]. L'exercice physique régulier s'accompagne d'une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle contribuant ainsi à la diminution des besoins en oxygène du myocarde. En plus, l'éducation physique aide à perdre du poids, à diminuer les triglycérides et à augmenter le HDL-C [127].

II-4-2-7- Dyslipidémies :

L'augmentation des lipoprotéines LDL circulantes majore leur concentration au sein de la paroi artérielle et le risque de modifications oxydatives (LDL oxydées) à ce niveau. L'hypercholestérolémie et les LDL oxydées constituent des facteurs de dysfonction endothéliale, facilitent l'attraction des monocytes qui se transforment dans la paroi artérielle en macrophages, lesquels captent préférentiellement les LDL oxydées ce qui constitue une étape importante de l'athérogénèse. A l'inverse, la déplétion des LDL circulantes s'accompagne progressivement d'une déplétion du cholestérol à l'intérieur des plaques d'athérosclérose, d'une moindre activité des macrophages et d'une stabilisation des lésions, ainsi que d'une amélioration de la dysfonction endothéliale. Les particules HDL sont impliquées dans le « transport reverse » du cholestérol, donc le recaptage du cholestérol au niveau des cellules et en particulier potentiellement au niveau de la paroi artérielle [131].

II-4-2-8-Facteurs infectieux:

Depuis 1978, plusieurs études ont évoqué l'hypothèse infectieuse causant l'inflammation de la plaque d'athérome. Trois germes sont incriminés : *Helicobacter pylori*, cytomégalovirus et *Chlamydia pneumoniae*. Certaines études rétrospectives montrent l'existence d'une association entre une infection chronique à *H.pylori* et la pathologie coronaire, par contre d'autres études prospectives reportent l'absence de cette association. Récemment, une étude prospective vient de montrer la présence d'une relation entre la séropositivité pour le gène Cag A cytotoxique d'*H.pylori* la survenue de la maladie coronaire. Le cytomégalovirus présente un tropisme élevé pour les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. Sa responsabilité dans l'athérosclérose est

mieux établie par les études expérimentales que par les études épidémiologiques, nombreuses mais d'interprétation difficile en raison d'effectifs faibles et d'imperfections méthodologiques. *Chlamydia pneumoniae*, germe intracellulaire obligatoire, est très suspectée puisqu'elle est retrouvée dans 52 % des artères pathologiques étudiées contre 5 % des artères indemnes [132]. Une étude récemment publiée vient de montrer que chez les sujets âgés de 75 ans, le risque de survenue d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral est doublé dans le mois et plus particulièrement dans la première semaine après une infection respiratoire ; la réduction de ce risque est envisagée en utilisant des antibiotiques (actifs sur les bactéries comme *Chlamydia pneumoniae* qui est très suspectée) ou la vaccination (contre le virus de la grippe par exemple) [133].

II-4-3- Signes et Diagnostic :

L'infarctus du myocarde est caractérisé par trois sortes de signes, clinique, électrique et biologique, tout en se chevauchant, ne sont pas simultanés [134].

II-4-3-1 Signes cliniques :

➤ **La douleur :** Le maître symptôme de l'IDM dans sa forme typique, il s'agit habituellement d'une douleur rétro-sternale constrictive. Elle est prolongée arbitrairement plus de 20 minutes, c'est cet événement qui constitue le motif d'appel des secours dans la quasi-totalité des cas. La douleur est de localisation rétro-sternale chez plus de trois quart des malades, souvent elle irradie à une ou deux épaules, au membre supérieur gauche, au cou, et au maxillaire inférieur. La douleur peut être absente dans 5 à 10% des cas, en particulier chez les sujets âgés, le diabétique ou le malade mental [135].

➤ **Les signes accompagnants :** Les signes digestifs qui se manifestent sous forme de ballonnement, vomissement et diarrhée, sont banaux [136]. Ces manifestations sont parfois au premier plan, alors que la douleur thoracique reste discrète ou a été brève, et peuvent donc égarer le diagnostic d'IDM [137].

II-4-3-2 Diagnostic para-clinique

En plus des antécédents de douleur, les principales para-cliniques utilisées pour déterminer s'il s'agit d'un infarctus du myocarde est l'ECG et les marqueurs cardiaques sériques [138].

➤ **ECG** : Le diagnostic de l'infarctus repose sur des anomalies électriques d'identification pas toujours aisées. L'électrocardiogramme est une méthode de mesure du potentiel électrique cardiaque, qui reflète l'activité musculaire du coeur. Elle est représentée graphiquement sous forme d'un tracé électrique [139]. La modification de certains paramètres de l'ECG, comme par exemple une élévation du segment ST, indique une ischémie myocardique. Cependant, ces paramètres sont insuffisants pour indiquer à 100% qu'il s'agit d'un infarctus du myocarde, et une modification de certains de ces paramètres est parfois observée dans d'autres pathologies cardiovasculaires comme les péricardites aiguës ou l'hypertrophie ventriculaire [140].

➤ **Biologique** : La meilleure connaissance de la physiopathologie d'IDM va de pair avec les Progrès réalisés dans le dosage des marqueurs cardiaques. L'intérêt croissant de ces derniers dans le pronostic et le diagnostic des ischémies cardiaques fait jouer un rôle clé au laboratoire. Depuis 1995, date de l'introduction des immunodosages pour les marqueurs cardiaques, des progrès notables ont été réalisés tant du point de vue analytique que dans l'utilisation de ces tests [141]. L'objectif étant d'éviter les complications majeures d'IDM et ce en les identifiant mieux et le plutôt, en stratifiant le risque et en optimisant la prise en charge thérapeutique. Pour atteindre ces objectifs, plusieurs marqueurs biochimiques faisant référence aux mécanismes physiologiques impliqués dans l'IDM sont utilisables : marqueurs de risque, d'ischémie, de nécrose et de dysfonction cardiaque. Une stratégie multi marqueurs fondée sur l'association de plusieurs marqueurs est également proposée afin d'améliorer les performances diagnostiques et pronostiques de chacun des marqueurs pris isolément [142].

II-5-LES BIOMARQUEURS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Le myocyte comporte différentes protéines, les unes cytoplasmiques qui sont soit des protéines enzymatiques (transaminase, créatine kinase et lactate déshydrogénase) ou des protéines impliquées dans la fonction métabolique (myoglobine). Les autres sont des protéines non solubles constituant l'appareil contractile myofibrillaire (troponine) [143].

II-5-1-LES BIOMARQUEURS CLASSIQUES

Les biomarqueurs les plus anciens utilisés pour la détection de l'ischémie myocardique comprenaient les isoenzymes de l'aspartate aminotransférase(ASAT), du lactate déshydrogénase(LDH) et le Créatine kinase(CPK). Toutefois, ces biomarqueurs ont une large distribution tissulaire qui limite significativement leur spécificité pour la nécrose myocardique, et ne sont plus recommandés à l'heure actuelle dans ce contexte [144].

II-5-1-1-L'aspartate Aminotransférase (ASAT) :

L'ASAT est une enzyme intracellulaire qui catalyse le transfert réversible du groupe aminé NH₂ sur les acides alpha-cétoniques. Elle se retrouve principalement dans le foie, le myocarde et le muscle squelettique. Une lyse cellulaire de ces organes entraîne donc une augmentation de ce marqueur dans le sang. Le dosage de l'ASAT n'est plus utilisé en pratique dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde et est surtout utile pour la détection des atteintes hépatiques [145].

II-5-1-2-Lactate déshydrogénase (LDH) :

La LDH est une enzyme cytoplasmique qui catalyse la transformation du pyruvate en lactate et inversement. Elle est présente dans différents organes (reins, cœur, muscles, pancréas, rate, foie...). Le dosage de ce marqueur est notamment utile en hématologie, oncologie, mais aussi en cardiologie (IDM, suspicion d'hémolyse sur prothèse ou plastie dans les cardiopathies valvulaires et congénitales graves de l'adulte) [146].

II-5-1-3-Créatine kinase (CPK) :

La créatine phosphokinase (CPK) totale est une enzyme intracellulaire qui catalyse la phosphorylation réversible de la créatine en créatine-phosphate. Elle est retrouvée majoritairement dans les muscles squelettiques et cardiaques, d'où son dosage lors des atteintes musculaires ou cardiaques (IDM) [147].

II-5-2-LES NOUVEAUX BIOMARQUEURS**II-5-2-1-Myoglobine :**

La myoglobine est une protéine cytoplasmique des muscles striés (muscles squelettiques et myocarde). Elle participe au transport de l'oxygène dans les myocytes, et constitue également un réservoir d'oxygène. Le taux sérique de myoglobine augmente environ 2 heures après un infarctus du myocarde, ce qui en fait le marqueur le plus précoce de cette pathologie. La concentration atteint sa valeur maximale entre 4 à 12 heures ; après résolution de l'ischémie, elle diminue ensuite relativement vite pour retomber à son niveau normal après environ 24 heures. La valeur prédictive négative de ce marqueur pour le diagnostic de l'IDM étant élevée, l'absence d'augmentation peut permettre un diagnostic d'exclusion. Le dosage de la myoglobine dans le sérum était donc utilisé pour le diagnostic précoce de l'infarctus aigu du myocarde, mais aussi pour détecter une récurrence précoce d'infarctus. Cependant la spécificité diagnostic de la myoglobine est médiocre, car une augmentation du taux peut également se rencontrer lors de lésions des muscles squelettiques ou dans les insuffisances rénales graves. [145,146]

II-5-2-2-CK-MB :

La créatine phospho-kinase est composée de 3 iso-enzymes : MM (musculaire), MB (myocardique) et BB. L'isomère MB est retrouvé de manière prédominante au niveau du myocarde, mais n'est cependant pas spécifique de celui-ci puisqu'il est également retrouvé dans le muscle squelettique, la rate et la prostate. Son augmentation devient détectable dans les 3 à 12 heures suivant un infarctus du myocarde, avec un pic vers la 24e heure puis un retour à la normale dans les 72 heures. L'intérêt du dosage de la CK-MB réside dans son augmentation plus précoce et sa plus grande sensibilité par rapport à la mesure de l'activité de la CK. Le dosage de la CK-MB est utilisé dans le diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde (mais elle serait moins sensible que la myoglobine dans cet usage), pour estimer le moment de survenue de l'infarctus, sa taille et son extension, et diagnostiquer la récurrence d'ischémie ou d'infarctus. Il est à noter que cette enzyme augmente au décours d'un massage cardiaque ou d'un choc électrique externe. Son dosage n'est plus recommandé. [145,146]

II-5-2-3-Troponine :

La troponine est le marqueur le plus spécifique d'une lésion myocardique elle permet donc non seulement, de confirmer le développement d'une nécrose myocardique étendue mais, elle dépiste également les lésions plus petites et diffuses, moins parlantes électriquement, cliniquement et biologiquement (avec les marqueurs usuels). Les troponines apparaissent dans le sérum 4heures après les premiers symptômes de l'infarctus ; au même moment que la CK-MB et environ une heure après la myoglobine (Fig 15) [147].

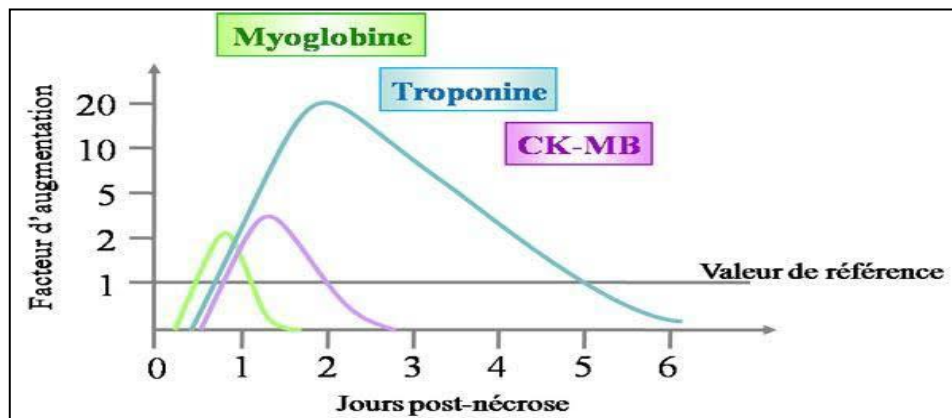


Figure 15 : Cinétique d'apparition des nouveaux marqueurs biologiques d'IDM [148]

II-6-TROPONINE MARQUEUR DE RÉFIRANCE

La découverte de la troponine et de ces isoformes cardiospécifiques I et T ont permis de remplacer les anciens marqueurs cardio-spécifiques tels que les CPK et la myoglobine, ce qui a permis à la troponine d'être ainsi le marqueur de choix des lésions du myocarde. [149]

II-6-1-STRUCTURE ET FONCTION

Les troponines sont des protéines qui se trouvent dans la structure striée des muscles. Deux filaments composent la structure striée musculaire (Fig 16) : le filament épais qui est constitué de myosine et le filament fin qui est composé de l'actine, de la tropomyosine et du complexe troponine qui est un hétérotrimère formé de trois molécules différentes de troponine (Tableau IV)

Tableau IV : structure biochimique des troponines [141]

	MM (KDa)	pHi	Gènes	Fonction	Interaction
Troponine I	22	9,87	3	inhibitrice	actine tropomyosine TnI, TnC
Troponine T	37	5,1	3	structurale	TnI
Troponine C	18	4,1	1	liaison Ca^{2+}	TnT

-**La troponine C** : dont le rôle est de fixer le calcium.

-**La troponine I** : dont le rôle est d'inhiber l'activité ATPase de la myosine.

-**La troponine T** : qui permet l'ancrage des troponines I et C sur la tropomyosine. Le complexe troponine a un rôle modulateur de la contraction des myofilaments cardiaques par ses rapports avec les fibres d'actine et de myosine (Fig 17). La fixation du calcium sur la troponine C, provoque des modifications de sa liaison avec la troponine I, démasquant, par un déplacement de la tropomyosine, les sites de liaison de l'actine avec le filament épais de myosine et permettant la contraction myofibrillaire. [150, 151,152]

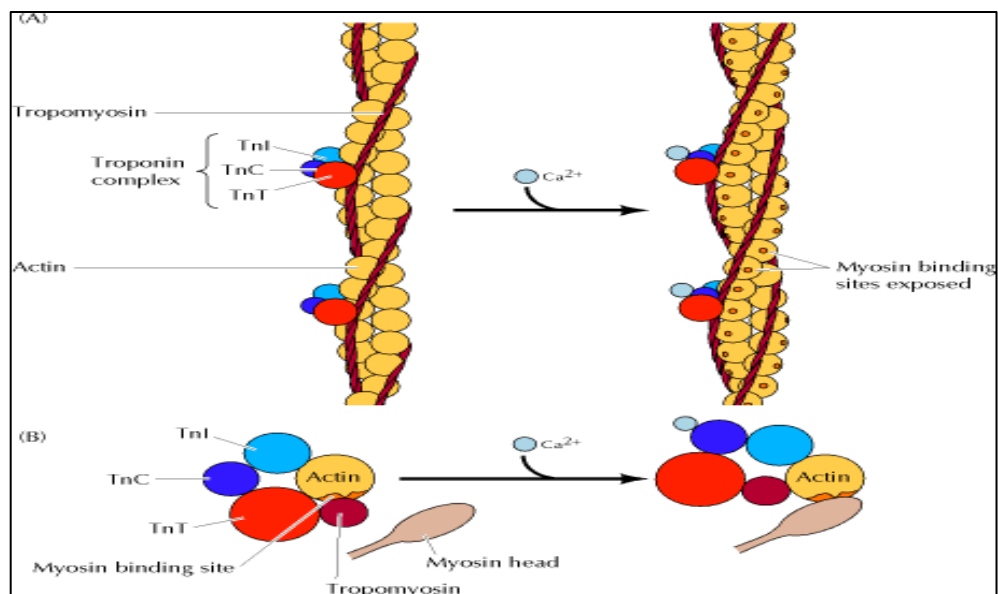


Figure 16 : Représentation schématique du complexe troponinique (T, I et C) avec la tropomyosine et les molécules d'actine au cours des 2 phases du cycle cardiaque [153].

Chacune des troponines (I, C et T) possède des isoformes musculaires squelettiques et cardiaques. Elles sont très spécifiques pour la troponine I et la troponine T alors que pour la troponine C, il n'existe pas d'isoforme spécifique du muscle cardiaque, d'où l'absence d'immunodosage de cette forme. Il existe 2 pools de troponines : - un pool cytosolique (4 à 8 %) qui contient les formes libres de troponine I

et T et rend compte de la libération précoce des troponines dans la circulation - un pool myofibrillaire, composé de complexe à l'origine de la libération prolongée des troponines après la nécrose myocardique [154] En l'absence de pathologie cardiaque, la concentration de troponine dans le sang est très faible.

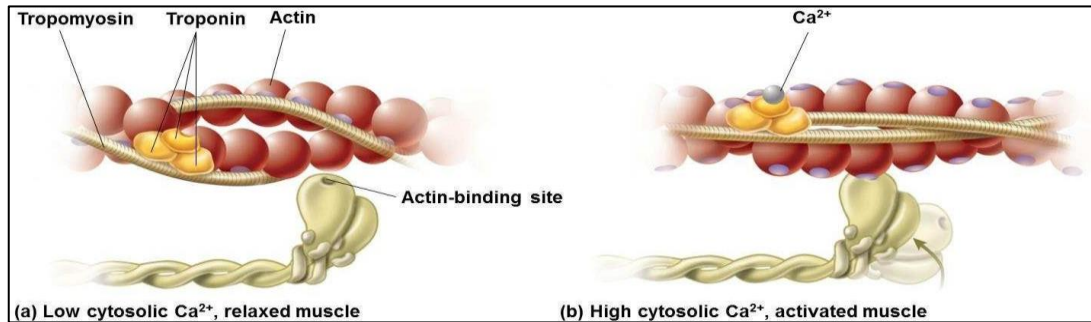


Figure 17 : Liaison de la myosine à l'actine par changement de conformation du complexe troponine libérant les sites de liaisons [155].

II-6-2-LIBIRATION DE TROPONINE

II-6-2-1- Physiopathologie :

L'apparition de la troponine dans la circulation sanguine est la traduction d'une souffrance myocardique, mais n'apporte guère d'informations sur les mécanismes physiopathologiques responsables [156].

Au cours de l'ischémie, les modifications métaboliques cellulaires et l'activation des protéases vont entraîner une libération précoce des troponine T et troponine I cytoplasmiques et la coupure enzymatique des Troponines myofibrillaire. La sortie des troponines en dehors des cellules myocardiques commence dans les premières heures après la douleur [141].

II-6-2-2- Cinétique :

Après nécrose, le taux de troponine T et troponine I s'élève après 2 à 4 heures, avec un pic plasmatique aux alentours de la 14e heure et reste élevé pendant 75 à 140 heures pour la troponine I et plus de dix jours pour la troponine T. La cinétique de la troponine I est bi-phasique, avec un second pic quatre jours environ après l'infarctus du myocarde, celui-ci est moins élevé, mais plus durable que le premier. Celle de la troponine I est plus brève, monophasique dans deux tiers des cas [157].

II-6-2-3- Forme circulante:

Selon toute lésion du myocarde, quelle que soit la cause, pourra entraîner une libération de troponine dans la circulation sanguine. Lors de la nécrose, le pool soluble des troponines peut être immédiatement libéré dans la circulation, la mort cellulaire induit une diminution de pH intracellulaire et l'activation d'enzymes protéolytiques qui contribue à la dissociation du complexe des troponines avant leurs libérations dans la circulation. Les différentes formes circulantes de troponine sont nombreuses et variantes représentées dans la (fig 17) : Pour la TnI, il peut s'agir de la TnIc libre ou complexée à la TnC ou à la TnT formant ainsi des complexes binaires (TnI-C) ou ternaires (TnI-C-T). Pour la troponine TnTc libre (forme prédominante de la TnTc) est présente dans la circulation après l'IDM [158].

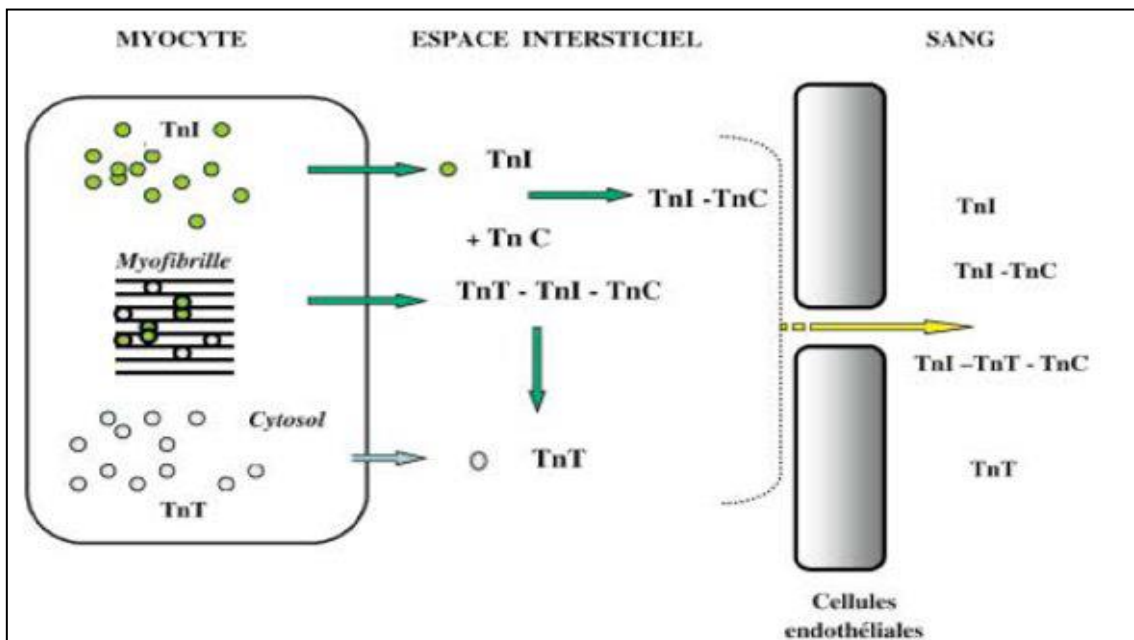


Figure 18: passage trans-cellulaire et forme circulante de la troponine [159].

II-6-2-4-Etiologie de la libération de la troponine en dehors de SCA :

L'augmentation de la troponine peut être notée, en dehors de SCA Une augmentation de la troponine a été décrite en cas d'hypothyroïdie ou de brûlures étendues. Le tableau V regroupe les principales causes cardiovasculaires ou extra-cardiovasculaires d'augmentation de la troponine [160].

Tableau V : Les principales causes cardiovasculaires et extra-cardiovasculaires d'augmentation de la troponine [160].

Causes cardio-vasculaires	Causes extracardiaques
Contusion myocardique	Hyperthyroïdie sévère
Chirurgie cardiaque	Insuffisance rénale
Embolie pulmonaire	Connectivite ou maladies infiltrative du myocarde
Myocardite ou péricardite	AVC
Angor d'effort chronique	Dissection aortique hémorragie sous-arachnoïdienne
Bloc auriculo-ventriculaire de haut très sepsis	Toxique comme la chimiothérapie
Bradycardie sévère	Détresse respiratoire sévère
Tako-tsubo	Brulure étendue

Matériels et Méthode

I-Matériel et méthodes

I-1-Lieu d'étude

Notre étude expérimentale à été réalisée au sein du service Covid-19 et du laboratoire central de biochimie d'établissement public hospitalier Ibn Rochd Souk-Ahras, région de l'Est d'Algérie.

I-2-Type d'étude

Il s'agit d'une étude statistique modélisant réalisée au niveau du service Covid-19 et le laboratoire central de biochimie d'établissement public hospitalier Ibn Rochd Souk-Ahras entre 01/01/2022 et 03/04/2022.

I-3-Objectif et critères de l'étude

I-3-1-Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de mettre en valeur l'intérêt du dosage de la troponine I cardiaque dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde causée par le SarsCoV-2 et son importance dans le suivi des patients atteints du Covid-19 en relation de développement d'une insuffisance cardiaque aiguë.

I-3-2-Objectifs secondaires

- Déterminer l'interaction de l'élévation de la troponine I et le taux de la mortalité.
- Déterminer l'interaction de l'élévation de la troponine I et les facteurs de risques (Diabète, HTA ; insuffisance cardiaque, l'âge, le sexe, d'autres maladies chroniques et la région de domiciliation du patient.
- Décrire les atteintes vasculaires associées chez ces patients.
- Limiter la progression de la pandémie du Covid-19.

I-4-Population

Entre le 08 mars 2020 et 04 mars 2022, **1230** patients (55,29%) hommes et (44,71%) femmes (Fig 19) de tranche d'âge différentes atteints du Covid-19 et pour suspicion d'ischémie myocardique ont été inclus dans l'étude. Parmi ces patients (15,85%) diabétiques; (11,21%) possèdent hypertension artérielle(HTA);(10.08%) possèdent des maladies cardio-vasculaires ; (15,52%) d'autres maladies telle que :

cancer, insuffisance rénale, asthme, hyper-hypo-thyroïdie, hypertrophie prostatique, anémie, HCV et (47,61%) ne possèdent pas des maladies chronique (Fig 20).

Lors de son admission, chaque patient atteint du Covid-19(PCR+ ; Test antigénique+ ; test sérologique+ ; TDM +) souffrant d'une douleur thoracique a eu un examen clinique, un électrocardiogramme (ECG) et des dosages de troponine.

Deux types de diagnostic ont été posés à l'admission :

- Une ischémie myocardique certaine devant une présence de signes électriques à l'ECG (sus ou sous décalage du segment ST, ou apparition d'une onde Q de nécrose) avec une troponine positive.
- Suspicion d'une ischémie myocardique dans un contexte atypique avec absence de signes cliniques spécifiques et électriques en sa faveur.

C'est dans ces deux éventualités que nous avons pu montrer l'utilité du dosage de la troponine dans le diagnostic d'une ischémie myocardique, et l'orientation de la prise en charge thérapeutique.

I-5- Source d'information

Nous signalons que toutes ces informations ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients déposés au niveau des archives du service Covid-19 à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie sous l'autorisation du directeur de l'établissement sanitaire.

Aucune donnée nominative ne sera recueillie dans le cadre de cette recherche.

Le recueil des données de chaque personne se prêtant à la recherche est réalisé par l'intermédiaire d'un registre d'observation. La saisie se fait manuellement, la modification des données ne sera pas possible. Ces données sont enregistrées, codées et mises en place en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

I-6- Traitement des données :

Les données des dossiers médicaux de ces patients ont été analysées à l'aide du logiciel R (R CORE TEAM, 2022), sur une période temporelle étalant du 08/03/2020 au 03/04/2022.

I-7-Définition de la population étudiée

I-7-1- Critères d'inclusion

Tous les patients âgés de plus de 20 ans nécessitant des explorations cardiologiques en hospitalisation et vus à la phase aiguë d'une infection par la Covid-19 avec RT-PCR positive, sérologie positive, test antigénique positive ou TDM positive possèdent les signes cliniques ou para-cliniques suivantes, seront inclus dans l'étude :

- Caractère typique ou non typique de la douleur thoracique.
- Résultat de la Troponine (positive).
- Réalisation d'un électrocardiogramme avec son éventuelle modification.
- les malades chroniques possèdent un facteur de risque (Diabète, HTA, insuffisance cardiaque....etc.)

I-7-2- Critères de non inclusion :

- Dossiers des patients dont les données sont non exploitables.
- les patients avec des tests (RT-PCR) négatifs

I-8- Le dosage des troponines

Dans notre étude, on a utilisé la troponine I ultra-sensible comme marqueur pour évaluer et suivre la lésion myocardique.

I-8-1- Prélèvement

Le dosage de la troponine est sur plasma recueilli sur héparinate de lithium, ce prélèvement est demandé en urgence, et il est acheminé le plus rapidement possible afin de poser le diagnostic.

I-8-2- Stabilité des échantillons

Les échantillons (sérum et plasma) peuvent être conservés dans des tubes primaires à +18/+25°C pendant 4 heures, ou à +2/+8°C pendant 48 heures ; si une conservation plus longue est nécessaire, conserver les sérums ou le plasma en aliquotes à $-25 \pm 6^\circ\text{C}$ pendant 1 mois, ou à $<-60^\circ\text{C}$ pendant 4 mois, avec jusqu'à 3 cycles de congélation/décongélation.

Il est recommandé de ne pas utiliser d'échantillons hémolysés, lipémiques ou ictériques et, si possible, de prélever un nouvel échantillon.

I-8-3- Méthode de dosage

Le dosage de troponines est réalisé à l'aide d'un automate de marque MINI VIDAS avec le réactif Troponine I haute sensibilité VIDAS(TNHS) de la marque BIOMERIEUX. C'est un dosage quantitatif automatisé à utiliser sur les instruments de la famille VIDAS pour le dosage de la troponine I cardiaque humaine dans le sérum ou le plasma humain, selon la technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). La valeur seuil de diagnostic du dosage MINI VIDAS avec le réactif TNHS est de 1.5ng/ml (les valeurs de troponine Ic inférieurs à 1.5 ng/ml sont considérées négatives).

Le test VIDAS Haute sensibilité Troponin I est destiné à être utilisé comme aide au diagnostic de l'infarctus du myocarde (IDM) et à la stratification du risque des patients présentant des symptômes évocateurs d'un syndrome coronarien aigu (SCA) par rapport au risque relatif d'entraîner la mortalité et des événements cardiaques indésirables majeurs consistant en un infarctus du myocarde et une revascularisation, à 30 jours. Ce test est destiné à être utilisé dans des laboratoires cliniques (centralisés ou décentralisés) par des professionnels de laboratoire qualifiés.

I-8-4- Principe de la méthode

Le principe du dosage associe une méthode sandwich immuno-enzymatique en une étape à une détection finale par fluorescence (ELFA). Le réceptacle en phase solide (SPR) sert de solide phase ainsi que le dispositif de pipetage. Les réactifs pour le test sont prêts à l'emploi et pré-distribués dans les bandelettes de réactifs scellées.

Toutes les étapes du dosage sont effectuées automatiquement par l'instrument.

L'échantillon est transféré dans les puits contenant des anticorps antitroponine cardiaque marqués à la phosphatase alcaline (conjugué). Le mélange échantillon/conjugué entre et sort plusieurs fois du (SPR). Cette opération permet à la troponine I de se lier aux immunoglobulines, fixées à la paroi interne du (SPR), et au conjugué, pour former un sandwich. Les composants non liés sont éliminés lors des étapes de lavage. Deux étapes de détection sont alors effectuées successivement. Au cours de chaque étape, le substrat (phosphate de 4-méthyl-umbelliféryle) est cyclé dans et hors du (SPR). L'enzyme conjuguée catalyse l'hydrolyse de ce substrat en un produit fluorescent (4-Méthyl-umbelliférone) dont la fluorescence est mesurée à 450 nm.

L'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la concentration d'antigène présent dans l'échantillon. A la fin du dosage, les résultats sont automatiquement calculés par l'instrument par rapport à deux courbes d'étalonnage stockées en mémoire

correspondant aux deux étapes de détection. Une valeur seuil de fluorescence détermine la courbe d'étalonnage à utiliser pour chaque échantillon. Les résultats sont ensuite imprimés [161].

I-9-Étude statistique et Logiciel utilisé

Pour notre traitement statistique et pour obtenir des résultats robustes et fiables, nous avons choisi R (R CORE TEAM, 2022). Le logiciel R est un logiciel de statistique créé par **Ihaka et Gentleman** en 1996 [162]. R est un logiciel gratuit et à code source ouvert (open source). Il fonctionne sous UNIX (et Linux), Windows et Macintosh. C'est donc un logiciel multiplateforme. C'est aussi un outil très puissant et très complet, particulièrement bien adapté pour la mise en œuvre informatique de méthodes statistiques [163].

Il est à la fois un langage informatique et un environnement de travail : les commandes sont exécutées grâce à des instructions codées dans un langage relativement simple, les résultats sont affichés sous forme de texte et les graphiques sont visualisés directement dans une fenêtre qui leur est propre. C'est un clone du logiciel S-plus qui est fondé sur le langage de programmation orienté objet S, développé par AT&T Bell Laboratoires. Ce logiciel sert à manipuler des données, à tracer des graphiques et à faire des analyses statistiques sur ces données.

Résultats et Discussion

II-RÉSULTATS ET DISCUSSION

II-1-RÉSULTATS

II-1-1-Profil épidémiologique :

Au total, 1230 patients ont été inclus dans notre étude.

II-1-1-1-Sexe

La figure 19 montre qu'au sein de notre population étudiée il ya une légère prédominance pour le sexe masculin avec 55.29% hommes contre 44.71% femmes.

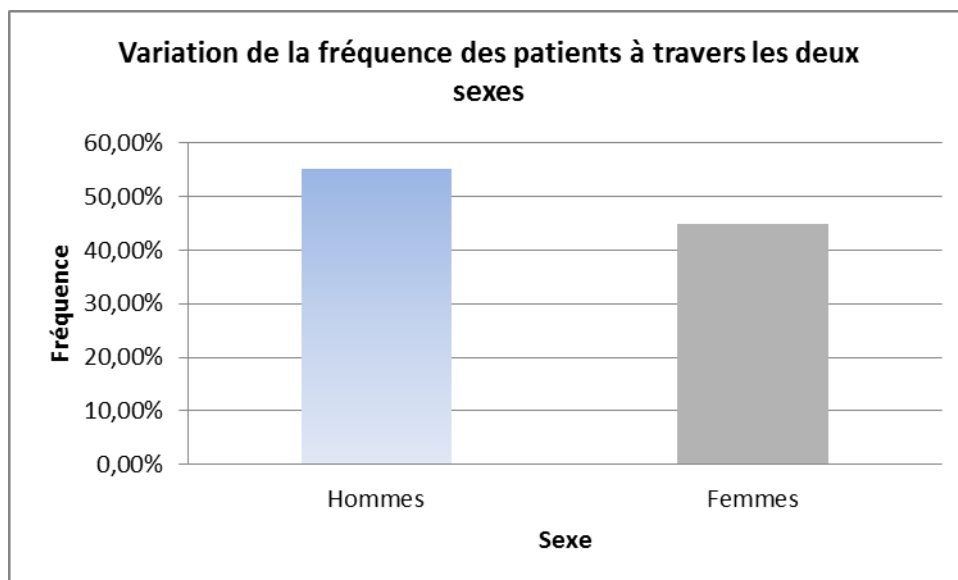


Figure19 : représentation graphique de la population étudiée selon le sexe

II-1-1-2-L'âge

D'après le calcul de la fréquence de la population par rapport aux tranches d'âge on observe que :

La tranche d'âge de la population entre] 40-60 ans] sont les plus représentés dans la population étudiée avec une fréquence de 37.48%, suivie par le tranche d'âge entre] 60-80ans] qui exprime 30.08% de la population, le tranche d'âge des patients entre] 20-40ans] représente 24 %. Par contre, la tranche d'âge des patients (>80 ans) est faiblement représentée (8.22%) (Fig 20).

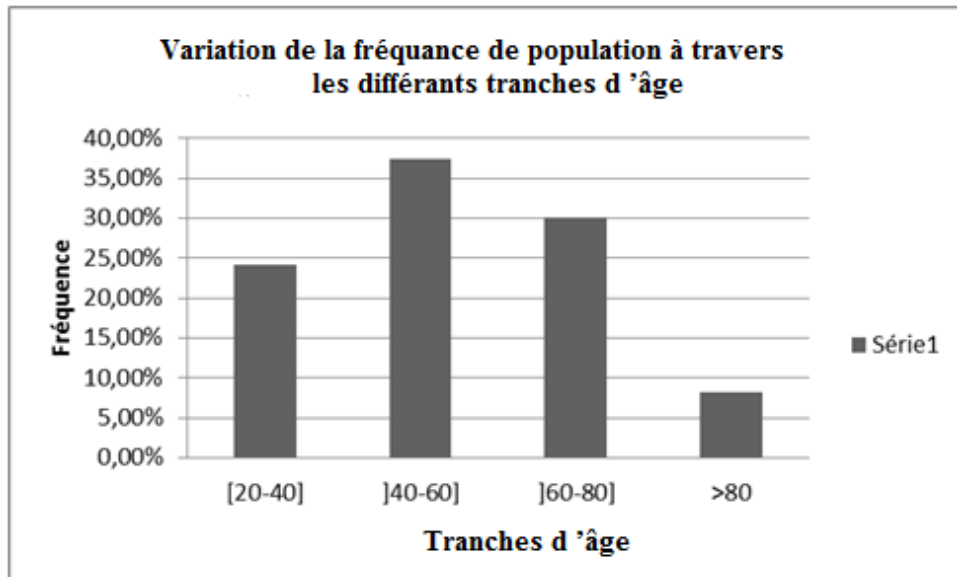


Figure20 : Représentation graphique de la population selon l'âge

II-1-1-3-Profil évolutif

L'évolution de nos patients était la suivante (fig21) :

- Favorable avec guérison (78.36%).
- Décédés (21.64%)

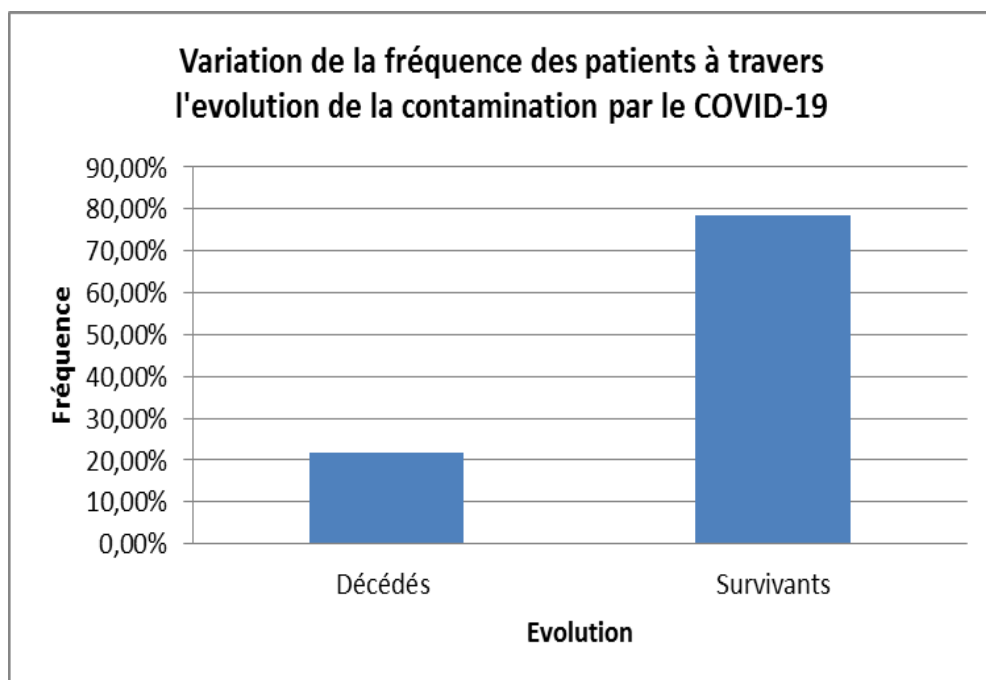


Figure 21 : représentation graphique de la population étudiée selon l'évolution

II-1-1-4-Antécédents

Dans notre série d'étude, on observe que 47.34% ne possèdent pas aucune affection, par contre 52.66% des patients présentaient au moins un facteur de risque ou une comorbidité parmi lesquels (fig 22) :

-Diabète 15.85%.

-Hypertension artérielle 11.21%.

-Insuffisance cardiaque 10.08%.

-D'autres maladies 15.52% (cancer, anémie ; hyper/hypothyroïdie ; insuffisance rénale ; HCV ; hypertrophie prostatique ; asthme).

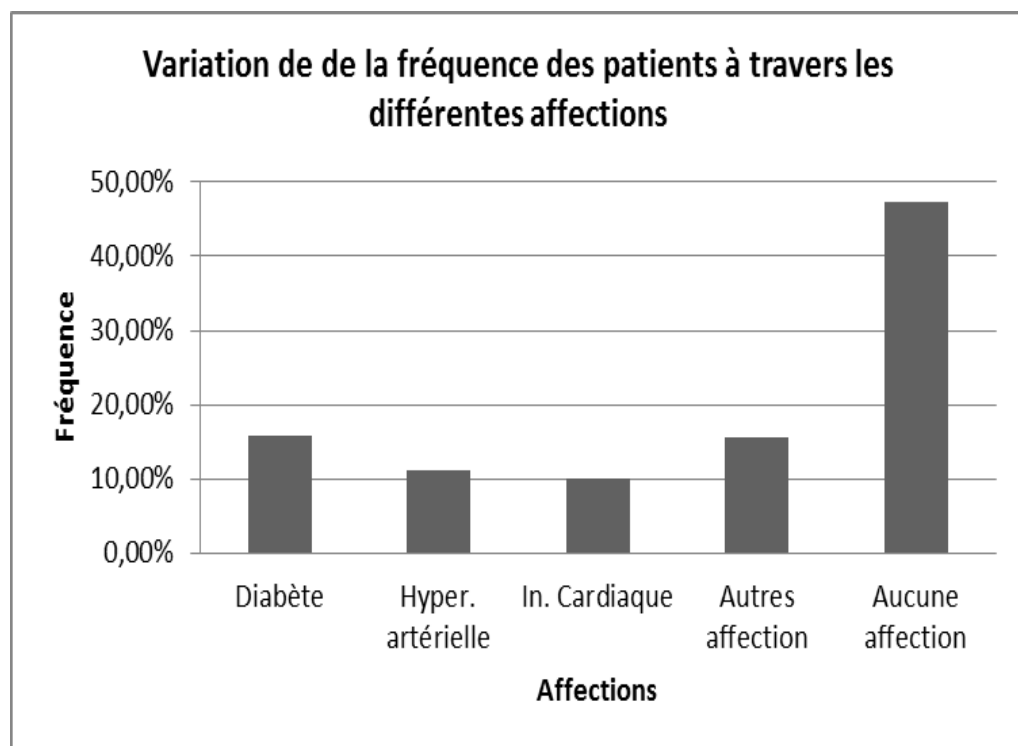


Figure 22 : représentation graphique de la population étudiée selon les différentes affections

II-1-1-5- Résultats de la troponine Ic

II-1-1-5-1- Résultats de la troponine Ic chez la population étudiée

La figure 23 présente les résultats de variation du taux de troponine chez tous les patients :

73.65% Troponine négatif

26.35% Troponine positif

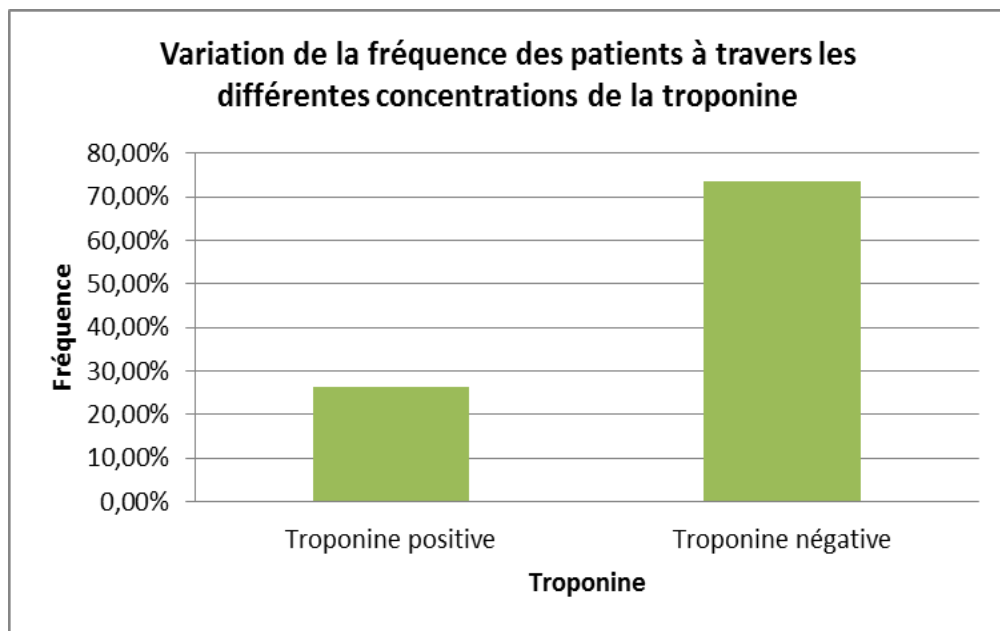


Figure 23 : représentation graphique de la population étudiée selon le taux de la Troponine

II-1-1-5-2- l'évolution de l'état des patients par rapport à l'élévation de troponine :

La figure 24 représente l'état de l'évolution des patients possèdent une valeur de troponine élevée, environ 63.58 % décédés et 36.42% favorables avec guérisons.

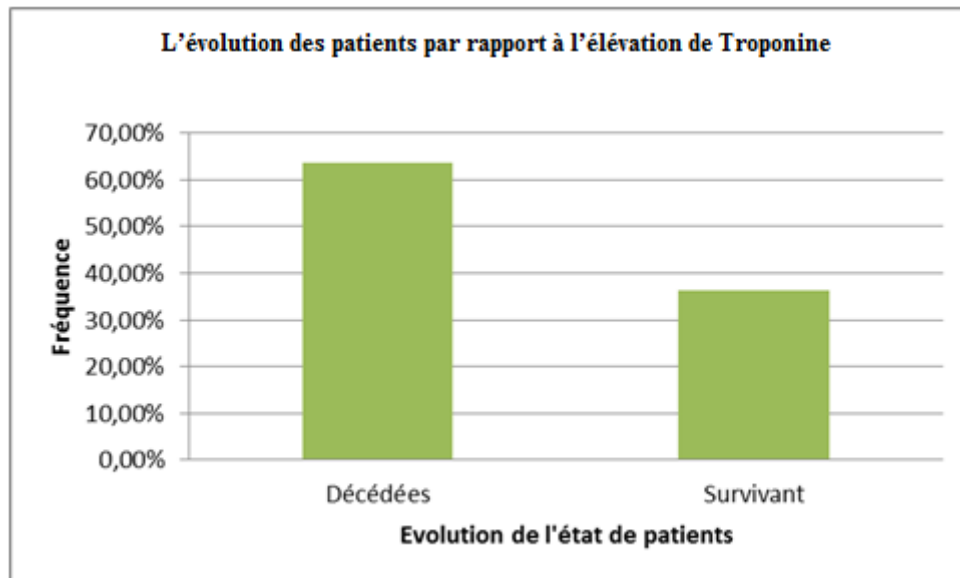


Figure 24 : représentation graphique de l'évolution des patients par rapport à l'élévation de troponine

II-1-2- Modélisation de l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en fonction des facteurs de risqué proposés

Les relations existantes entre l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 et leurs facteurs de risques ont été modélisés par un modèle linéaire général. La population de cette étude s'étend à 1230 de patients traités dans l'établissement public hospitalier Ibn Rochd Souk-Ahras, région de l'Est d'Algérie au sein du service du Covid-19. L'étude est portée sur les facteurs de risque suivants : l'âge (AGE), le sexe (sexe), le diabète (Diabète), l'hypertension artérielle (HTA), insuffisance cardiaque (IC), d'autres maladies chroniques (Autres). Afin de répondre à la question suivante : Y-a-t-il un impact des facteurs biologiques et/ou socio-économique sur le nombre de décès associés au Covid-19?

Suivant le modèle ci-dessous :

$$lm(\text{formula} = \text{Evolution} \sim \text{as.factor(sexe)} + \text{Age} + \text{Diabète} + \text{HTA} + \text{IC} + \text{Autres})$$

Au vu du résultat fournis de la sortie R et du test de Fisher global (p-value: < 0.001) du modèle proposé, nous pouvons conclure qu'au moins une des variables explicatives est associée au taux de décès chez les patients atteints du Covid-19, ajusté sur les autres variables. Les tests individuels de Student nous indiquent que: le taux de décès (Evolution) est linéairement associé à l'âge, ajusté sur le diabète, l'insuffisance cardiaque et autres maladies chroniques du patient atteint du Covid-19, avec un risque d'erreur inférieur à 5% (valeur P = 0.001). Le sexe du patient et HTA ne sont pas significativement associés linéairement au taux de décès lorsqu'on a déjà pris en compte l'âge, le diabète, l'insuffisance cardiaque et autres maladies chroniques de la personne atteinte du Covid-19; le diabète, a une influence sur le risque de décès par Covid-19. Il y a une corrélation négative entre l'insuffisance cardiaque et le risque de décès par coronavirus.

La valeur du R^2 est également donnée, ainsi que le R^2_a . La valeur du R^2 est élevée ($R^2 = 0.2977$) et nous constatons : une relation linéaire multiple significative semble bien adaptée suivant le modèle :

$$\text{Evolution} = 1.2349252 - 0.0032475\text{Age} - 0.2259423\text{Diabète} - 0.4549150\text{IC} - 0.1720870\text{Autres}$$

II-1-3- Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec les différents facteurs de risques proposés :

L'étude de la variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec les différents facteurs de risques proposés a été réalisée par l'ANalyse de la VAriance(ANOVA) à deux facteurs de classification selon les modèles suivants :

AoV (Troponine~Evolution+Diabète+Evolution*Diabète)

AoV (Troponine~Evolution+HTA+Evolution*HTA)

AoV (Troponine~Evolution+IC+Evolution*IC)

AoV (Troponine~Evolution+Autres+Evolution*Autres)

AoV (Troponine~Evolution+Variant+Evolution*Variant)

AoV (Troponine~Evolution+Classe.age+Evolution*tranche d'âge)

II-1-3-1-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec les classes d'âges

Suivant les résultats de la variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec les tranches d'âges (figure 25), on constate que la troponine I varie de manière très hautement significative à travers les modalités de l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec les classes d'âge.

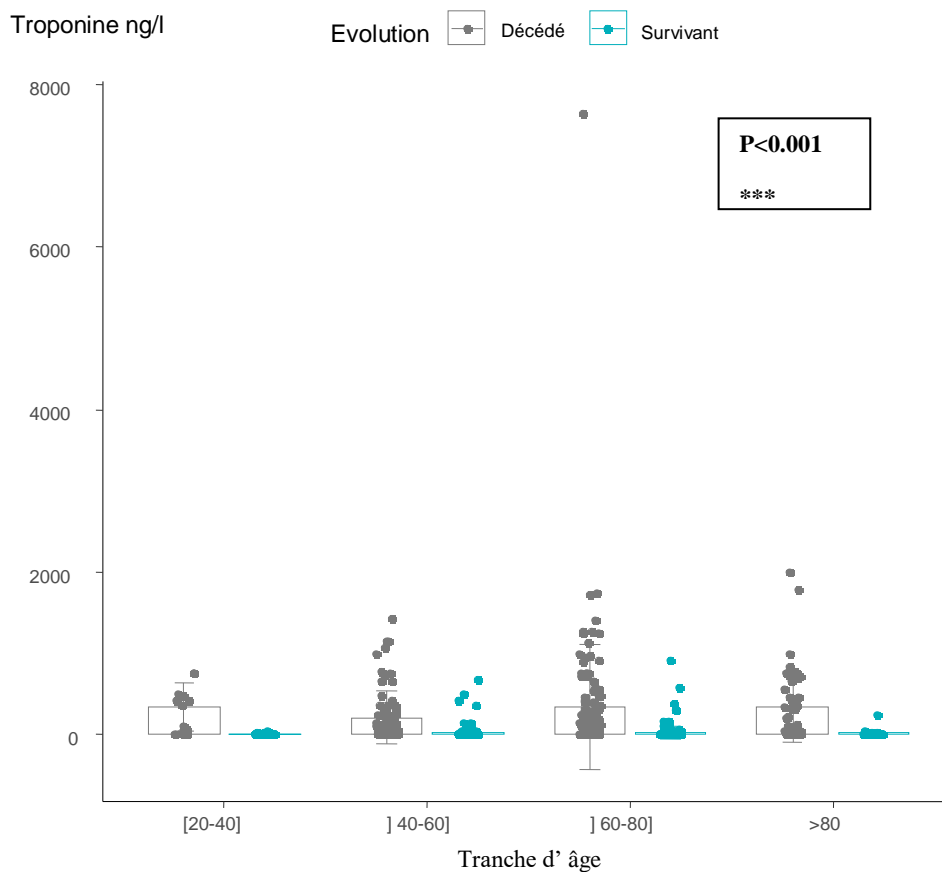


Figure 25 : Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec les tranches d'âges

II-1-3-2-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec le diabète:

Suivant les résultats de la variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec le diabète (figure 26), on constate que la troponine ne varie pas de manière significative à travers les modalités de l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec le diabète, mais le diabète c'est un facteur de risque qui varie de manière significative avec l'état de patient .

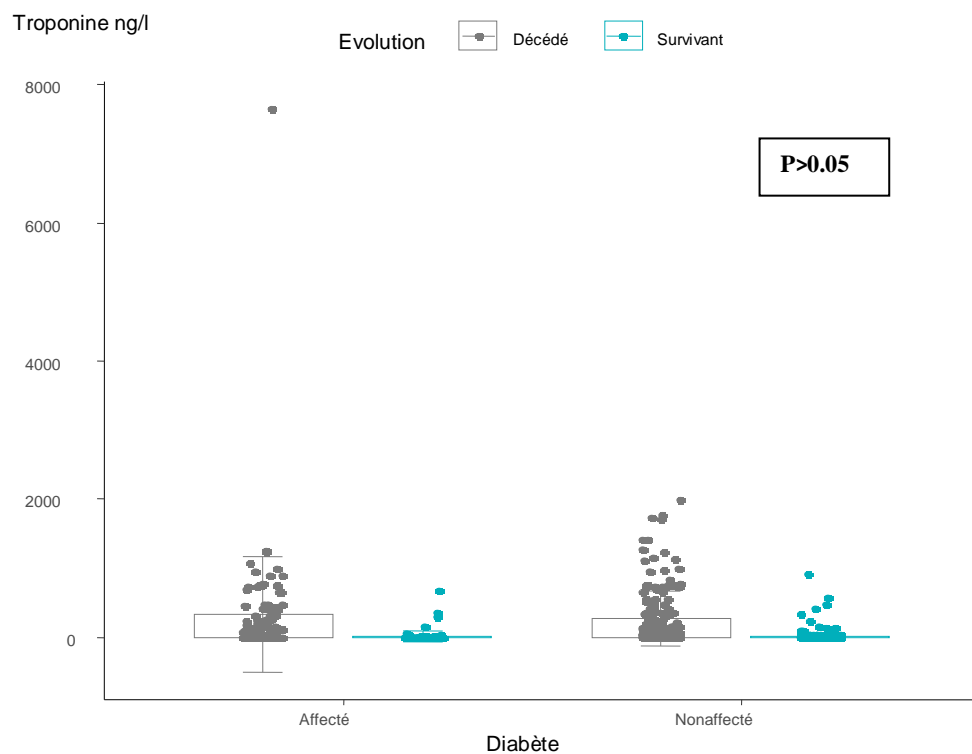


Figure 26: Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec le diabète

II-1-2-3-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec l'hypertension artérielle:

Vu les résultats fournis de la variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec l'hypertension artérielle (figure 27), on constate que la troponine ne varie pas de manière significative à travers les modalités de l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec l'hypertension artérielle.

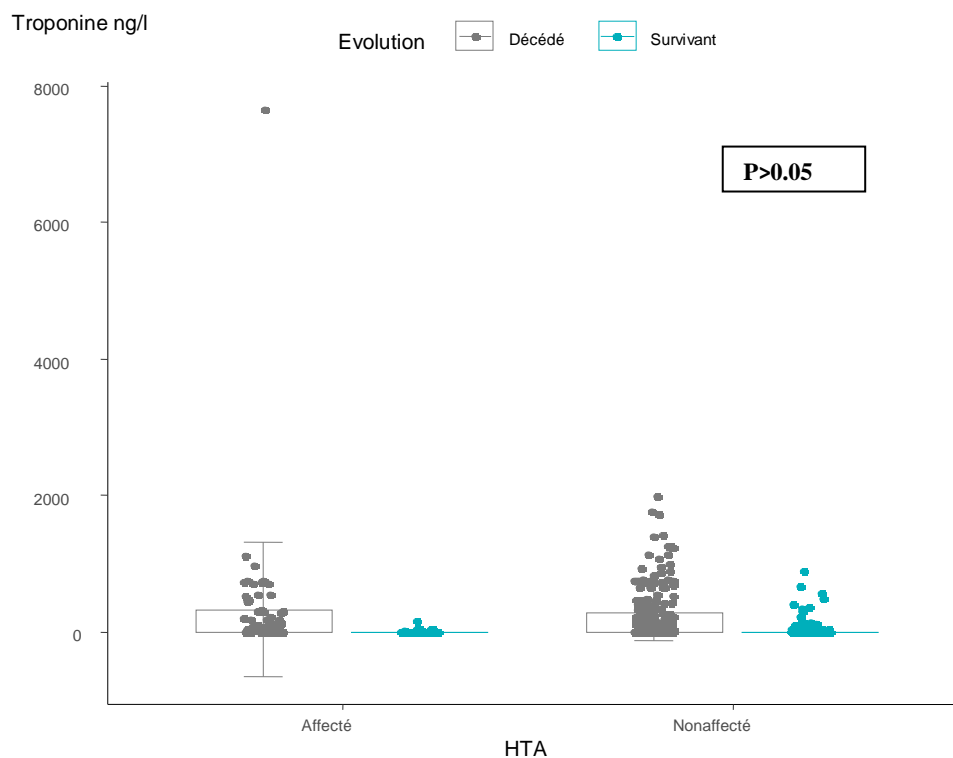


Figure 27 : Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec l'hypertension artérielle

II-1-3-4-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec l'insuffisance cardiaque:

Selon les résultats fournis par l'analyse de la variance de la variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec l'insuffisance cardiaque (figure 28), on constate que la troponine diffère de manière significative à travers les personnes survivantes et les personnes décédées atteintes par la Covid-19 en interaction avec l'insuffisance cardiaque.

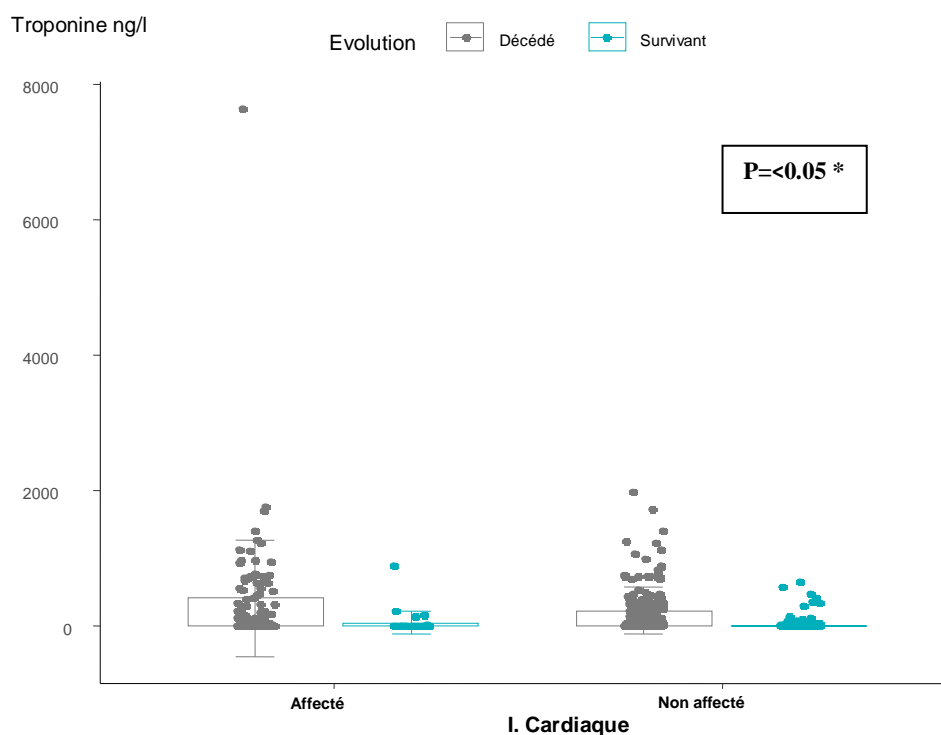


Figure 28 : Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec l'insuffisance cardiaque

II-1-3-5-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec d'autres affections (maladies chroniques):

Selon les résultats fournis par l'analyse de la variance de la variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec d'autres maladies chroniques (figure 29), on constate que la troponine diffère de manière significative à travers les personnes survivantes et les personnes décédées atteintes par la Covid-19 en interaction avec d'autres maladies chroniques.

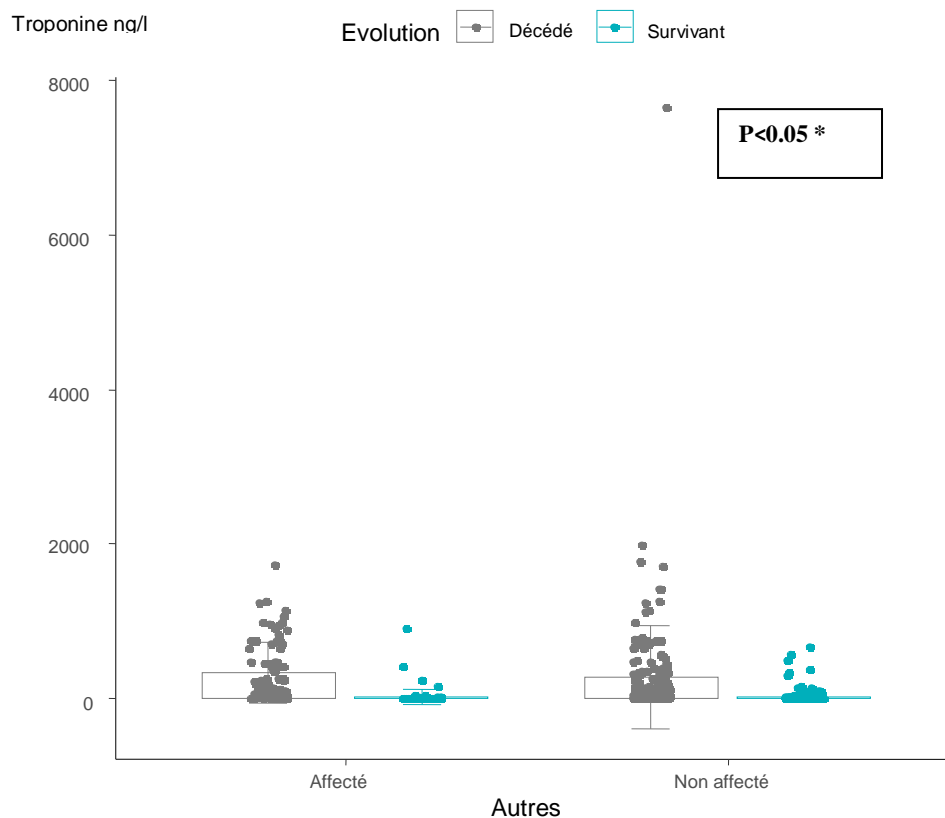


Figure 29 : Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction avec d'autres affections (maladies chroniques)

II-1-2-6-Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par le COVID-19 en interaction les différents variants du COVID-19:

Selon les résultats fournis par l'analyse de la variance de la variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec les différentes variantes du Covid-19 (figure 30), on constate que la troponine varié d'un patients à un autre de manière hautement significative en interaction avec les différentes variantes du Covid-19, et que le variant Delta est le plus dangereux avec taux de mortalité élève par rapport à Alpha et Omicron.

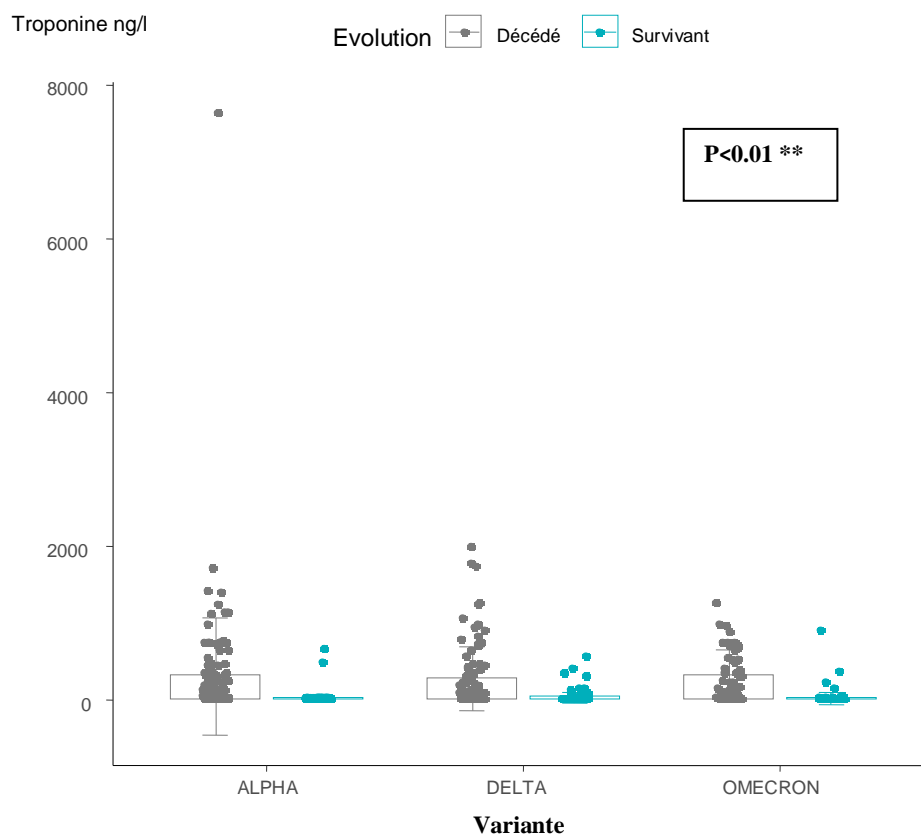


Figure 30 : Variation de la troponine I à travers l'évolution de l'état de patients atteints par la COVID-19 en interaction les différentes variantes du COVID-19

II-2- DISCUSSION

Au terme de notre étude effectuée sur 1230 dossiers des patients hospitalisés atteints du Covid-19 et pour suspicion d'ischémie myocardique ont été inclus, au service Covid19 de EPH de Souk-Ahras entre la période 28/03/2020 et 04/03/2022, nous avons constaté :

L'âge moyen des participants est 61.5 (\pm 41.5) ans avec des extrêmes de 20 et 103 ans. Dans une étude visant à discuter des manifestations cliniques et du pronostic des patients atteints du Covid-19 âgés de 60 ans ou plus, l'âge a été identifiés comme un facteur de risque de mortalité [164]. Ce qui est parallèle dans la présente étude la plupart des participants était âgées de plus que 45 ans. Chen et al. (2020) Ont indiqué dans leur étude que les patients décédés avaient un âge médian de 62 ans et étaient significativement plus âgés que les patients guéris. De plus, 80% des décès associés au Covid-19 concernaient des adultes âgés de plus que 60 ans. Ainsi, les personnes âgées ont un risque élevé de présenter des complications du Covid-19. Les patients avec un âge avancé ont une réponse immunitaire probablement plus faible ; par conséquent, ils sont plus susceptibles de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë et la mortalité [165].

Plusieurs études ont trouvé que la Covid-19 infecte plus d'hommes que de femmes [166]. Treize études ont été incluses dans une méta-analyse, incluant un nombre total de 3027 patients infectés par le SarsCoV-2, les hommes de plus de 65 ans possèdent un facteur de risque de progression de la maladie chez les patients atteints de Covid-19 (homme: OR= 1,76, IC à 95 % (1,41, 2,18), $P < 0,00001$; âge supérieur à 65 ans: OR=6,06, IC à 95 % (3,98, 9,22), $P < 0,00001$ [167].

Dans notre étude sur une population de tranche d'âge de 20 à 65 ans représente environ 80% de la population, le sexe masculin (55.21%) est bien dominant par rapport au sexe féminin Le sex-ratio (homme/femme) était de (1.25) le sexe n'été pas un facteur

RÉSULTATS ET DISCUSSION

de risques significative selon le modèle. Des études ont expliqué l'effet de la différence de sexe dans la mortalité par la Covid-19 par une expression plus élevée du récepteur ACE2 chez les hommes [168].

Vu aux caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon étudiée le profil évolutif (en virant de 78.36% guérisons et 21.64% décédés) est associé à la fréquence très élevée des comorbidités. Ces conditions sont associées à un risque élevé de manifestations graves de Covid-19[169].

Les comorbidités sont présentes chez la moitié des patients inclus dans cette étude. Le diabète est la comorbidité la plus courante avec 15.85%, et sa confirme les premières données qui ont émergé de Wuhan, en Chine, mettaient en évidence une prévalence du diabète de 12 à 22 % chez les patients hospitalisés pour la Covid-19[170], puis confortée par les données des Centers for Disease Control and Prevention aux États-Unis montrant une prévalence du diabète de 6%, 24%, chez les personnes Covid-19 positives hospitalisées sans soins s'intensifie, et 32% hospitalisées avec soins s'intensifie [171], suivie de l'hypertension artérielle (HTA) 11.21%, ce facteur représente une fréquence plus faible par rapport aux autres études Chinoise qui avait rapporté 32% d'HTA et 15% du diabète chez les patients hospitalisés pour pneumonie à la Covid-19[172]. En Italie, dans une cohorte de 1591 cas critiques de Covid-19 a notifié une fréquence du diabète de 17% et 49% d'HTA [173]. Aux États-Unis dans sa série de 393 patients avait trouvé une prévalence d'HTA de 50,1% et 25% de diabétique [174], des maladies coronariennes 10.08% ces résultats sont sensiblement identiques à ceux trouvés par Driggin(2020) qui avait trouvé que l'atteinte cardiaque rapportée directement chez les patients hospitalisés est estimée entre 7 et 17 % en séries, et constitue 59 % des décès relatifs au Sars-CoV2 [175]. Martins-Chaves, (2020) [169] qui s'explique en partie par l'expression accrue de l'enzyme 2 convertisseurs d'angiotensine (ACE2) dans les cellules épithéliales alvéolaires, cardiaques, β pancréatiques et vasculaires endothéliales. ECA2 permet l'entrée du virus dans les cellules du corps, un fait qui corrobore la défaillance des organes correspondants pendant la condition infectieuse [176].

En ce qui concerne la relation entre le diabète et la Covid-19, il est possible d'aggraver les conditions cliniques du patient, étant donné que le SarsCoV-2 favorise

RÉSULTATS ET DISCUSSION

l'augmentation de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 [177]. L'aggravation de l'état des diabétiques peut être liée au fait que cette comorbidité diminue l'immunité naturelle du corps. Une autre caractéristique importante de la

relation entre le diabète et le SarsCoV-2 est les mécanismes de complications résultant de l'union de ces deux facteurs, car les personnes atteintes de diabète et infectées par un virus sont plus à risque de développer des complications [178]. Une hypothèse selon laquelle le diabète agirait négativement, avec le virus, est lié à ECA2, car il est présent dans plusieurs tissus et agit comme une passerelle vers les agents infectieux à la surface cellulaire [179,180]. En outre, les patients qui utilisent des inhibiteurs de l'enzyme supprimeur d'angiotensine (ACEI) sont plus susceptibles de développer des complications en raison d'une production plus élevée d'ACE2, ce qui favorise l'action du SarsCoV-2 [180,181].

Pour les patients hypertendus, car le nombre de cas confirmés de la maladie est inférieur à celui rapporté du décès. Néanmoins, la littérature montre que cette maladie est l'un des principaux facteurs aggravants de la maladie Covid-19, avec d'autres maladies cardiovasculaires [179,181]. Le mécanisme pathophysiologique proposé pour expliquer ce rapport implique le système de renithine. En raison de la liaison plus élevée du Sars-CoV2 à ECA2, la concentration de cette enzyme est réduite dans l'hôte, ce qui entraîne des niveaux élevés d'angiotensine II et une diminution de l'angiotensine 1-7, effets qui génèrent une vasoconstriction et une rétention de sodium et aggravent l'état hypertensif [182].

L'atteinte cardiovasculaire au cours du Covid-19 est occasionnée par différents mécanismes directs et indirects. Atteinte myocardique directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), que les cardiomyocytes expriment de manière importante. Cela pourrait être à l'origine de véritables myocardites ; Selon l'étude d'Oudit, l'ARN viral du Sars-CoV2 a été détecté dans 35 % des cœurs humains autopsiés pendant l'épidémie de Sars-CoV2 à Toronto [50]. Les mêmes auteurs ont confirmé que le Sars-CoV2 peut causer une lésion myocardique dépendante de l'ACE2 (ACE2-dependent myocardial infection) [183], identifié comme un récepteur fonctionnel pour les coronavirus (la modélisation moléculaire une grande similitude structurelle entre les domaines récepteurs du SRAS-CoV et SarsCoV 2) [184].

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Atteinte myocardique indirecte par infarctus de type 1 (rupture de plaque favorisée par l'infection comme avec la grippe) ou de type 2 (secondaire à une inadéquation de la demande et des apports myocardiques en oxygène secondaire à l'insuffisance respiratoire, orage cytokinique) [185]. Lésion myocardique aiguë

(*myocardial injury*) : un certain nombre de malades admis pour une pneumopathie hypoxémiante et/ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans le cadre du Covid-19 développeront des lésions myocardiques aiguës définies par une augmentation et ou baisse de la troponine associée à une atteinte myocardique [186].

Certains patients présentaient également d'autres comorbidités et facteurs de risque, notamment le cancer, l'insuffisance rénale, l'anémie ; hyper/hypothyroïdie, hypertrophie prostatique, cirrhose du foie et l'asthme en total de fréquence de 15.52%.

L'étude a rapporté des données de dosage de troponine chez les patients hospitalisés avec la Covid-19. On a observé que les valeurs de troponine étaient élevées chez 26.35% des cas, avec une fréquence de mortalité de 63,58% de cet effectif.

Nos résultats nous amèneraient à conclure que les élévations des troponine peuvent être courantes chez les patients atteints de formes sévères de Covid-19 et qui possèdent au moins un facteur de risque, ce que confirmé par Bajwa. EK et all, (2007) Une augmentation du taux de troponine traduit une lésion myocardique qui peut survenir dans différentes conditions et en particulier chez les patients souffrant d'infections respiratoires sévères. Cette augmentation est souvent proportionnelle à la sévérité de l'atteinte respiratoire [187]. Dans une cohorte de 187 patients atteints de la Covid-19 à l'hôpital de Wuhan l'élévation de la troponine 35.3% chez les patients, le taux de mortalité était de 69,44% [188]. Ces données sont identiques à nos résultats. Les causes de cette lésion myocardique ne sont pas encore précisément connues. Plusieurs mécanismes peuvent en être à l'origine :

-Une atteinte myocardique directe d'origine virale [50].

-Lésion myocardique avec coagulation intravasculaire disséminée [187].

-Lésion myocardique indirecte par infarctus [189].

-Réponse à l'inflammation systémique et lésion myocardique [188].

L'implication cardiaque dans la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) est connue, se manifestant par une élévation de la troponine. Des études menées dans la phase initiale de la pandémie ont démontré que ces patients avaient tendance à avoir un pronostic plus sombre que les patients sans lésion myocardique. Nous avons cherché à évaluer l'impact clinique d'une élévation significative de la troponine chez les patients positifs au Covid-19, par rapport aux facteurs de risque ainsi que les prédicteurs de mauvais résultats, sur la durée de la pandémie.

La présente étude démontre l'association statistiquement très hautement significative entre la variation de troponine, taux de la mortalité chez les patients atteints de Covid-19 sous l'influence de l'âge avancé. Il existe une augmentation fréquente de la troponine et cette augmentation est corrélée à avec l'âge. C'est le facteur de risque majeur non modifiable de l'IDM. Les manifestations cliniques de l'athérosclérose débutent en général après la 4ème décennie chez l'homme et après la 5ème décennie chez la femme [190].une étude publié montre que un total de 410 malades ont été inclus (âge moyen $66,8 \pm 15,4$ ans) dont 265 (64,63 %) ont eu un dosage de troponine en dehors des indications habituelles ; le taux médian [interquartile] de troponine était de 6,3 ng/L [1,5–15,5]. Il était significativement plus élevé chez les sujets âgés (≥ 75 ans) ($p = 0,002$). [191]. La plupart des études montrent que les sujets âgés ont moins de facteurs de risque cardio-vasculaires que les sujets moins âgés [192]. Nous notons également, une variation de la troponine I en fonction de la différente tranche d'âge. Ce marqueur cardiaque est faible chez les sujets jeunes et augmente significativement avec l'avancement d'âge des sujets. Ces résultats sont semblables à ceux trouvés par **Sedighi et al.** (2019) [193] qui ont noté une fréquence élevée des taux élevés de la troponine chez patients âgés. Un autre travail réalisé par **Wang et al.** (2017) [194] sur 5585 patients présentant un carcinome nasopharyngé localement avancé a marqué aussi une augmentation significative de troponine avec l'âge chez les femmes et les hommes et la proportion d'hommes ($p=0,006$) était significativement plus élevée que celle des femmes dans chaque groupe

d'âge. Une autre étude des niveaux de la troponine I selon l'âge et le sexe faite par **Boeckel et al.** (2018) [195] sur 4584 individus a montré que 20% des personnes de plus de 70 ans présentent une troponine élevée. De même, une étude des concentrations de référence de troponine I faite par **Ji et al.** (2016) [196] a indiqué que les concentrations de troponine étaient significativement plus élevées chez les participants âgés de 50 ans et plus que chez ceux moins de 50 ans. Ainsi que, **Li et al.** (2017) [197] qui ont marqué une augmentation significative ($p < 0,05$) de troponine chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes chez une population des adultes en bonne santé. Nous suggérons donc que l'avancement d'âge peut influencer sur la variation des niveaux de la troponine cardiaque chez les patients atteints du Covid-19 et donc augmente le risque de mortalité.

D'après notre modèle on constate deux résultats :

La première le diabète c'est un facteur de risque qui varie de manière significative avec l'état de patient atteint du Covid-19 ($P=0.0156$). Dès le début de l'épidémie, les données chinoises en provenance des hôpitaux de Wuhan, berceau de l'épidémie, ont indiqué que dans 25 % des décès liés au Covid-19, on retrouvait une histoire de diabète et que l'hyperglycémie et le diabète constituaient un facteur prédictif indépendant de morbidité et de mortalité chez les patients avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë [198]. En effet, la Covid-19 et une mortalité élevée sont associés au diabète. Cela pourrait être attribué à une immunité innée altérée qui est la première ligne de défense contre le SarsCoV-2, à une inflammation chronique ou à une activité de coagulation élevée chez les patients atteints de diabète. Il a été démontré que les traitements du diabète et de l'hypertension avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type I (ARA) augmentent l'expression de l'ACE2, ce qui augmente par conséquent le risque de développer un Covid-19 sévère et mortel [199].

La deuxième que la troponine ne varie pas de manière significative à travers les modalités de l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 en interaction avec le diabète, contrairement aux autres études qui confirment que Le diabète sucré est parmi les comorbidités qui influencent significativement le niveau de la troponine cardiaque. En effet, 90% des patients diabétiques ont un niveau élevé de troponine cardiaque [200]. Cette augmentation peut être influencée par la présence des maladies

coronariennes. Segre et coll. ont montré que les concentrations de troponine étaient significativement plus élevées chez les patients diabétiques âgés atteints d'une maladie coronarienne stable ne [201]. Les pathologies cardiovasculaires représentent la première cause de décès chez les patients atteints de diabète. Plus particulièrement, le risque d'insuffisance cardiaque est très augmenté au cours du diabète, cette insuffisance cardiaque appelée cardiomyopathie diabétique; mais elles ne sont pas toujours ajustées sur l'âge, qui est un facteur confondant important de prévalence de cette insuffisance cardiaque chez les diabétiques. En Italie, une prévalence de diabète de 35,5 % est notée chez les patients décédés du Covid-19, dans une population d'âge médian de 80,5 ans

[202]. Face à un risque de thromboembolie veineuse, l'application d'une thérapie anticoagulante est obligatoire chez les patients hospitalisés Covid-19. Tang et al ont montré une mortalité plus faible chez les patients diabétiques ayant reçu de l'héparine plus que 7 jours que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant [203]. Des déclarations récentes de l'ISTH (La société internationale de thrombose et d'hémostase) et de la société Américaine d'hématologie suggèrent que tous les patients hospitalisés atteints du Covid-19 devraient recevoir une anti coagulation d'intensité thérapeutique complète [204].

Comparant avec notre population étudiée moyenne d'âge (51,01 ans), nous suggérons donc que le diabétique âgé et infecté par SarsCoV-2 possède un risque de mortalité plus élevé qu'un diabétique jeune. Et selon le deuxième résultat non significatif nous suggérons que l'utilisation de traitements anti thrombotiques précoces et prolongés comme les anticoagulants ou les antithrombines peuvent diminuer le risque de mortalité chez les diabétiques atteints Covid-19 avec ou sans insuffisance cardiaque aiguë.

Selon le modèle statistique utilisé, nous avons constaté la troponine ne varie pas de manière significative à travers les modalités de l'évolution de l'état de patients atteints par la Covid-19 avec un moyenne d'âge (51.01ans) en interaction avec l'hypertension artérielle (P=0.310). Selon des études, d'une part, la prévalence de l'HTA est plus importante chez les personnes âgées [205], la mortalité liée au Covid-19

augmente fortement avec l'avancée en âge, avec un taux de létalité croissant et exponentiel à partir de 60 ans observé sur les populations italiennes et chinoises [206]. D'autre part, l'HTA n'est pas la seule comorbidité fortement représentée dans les formes sévères de Covid-19, ces formes s'associant fréquemment au diabète, aux maladies cardiaques et neurovasculaires, à la bronchopathie chronique obstructive et à l'obésité [207]. Une étude observationnelle multicentrique a identifié comme facteurs de risque indépendants de mortalité intra-hospitalière liés au Covid-19 un âge supérieur à 65 ans, les antécédents de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque internationale, mais pas l'HTA isolé [208].

Dans ce sens s'explique la corrélation étroite entre HTA et âge, d'une part, et HTA et maladies cardiovasculaires, d'autre part, que par une relation causale, directe. Et explique les résultats non significatifs obtenus dans cette étude.

On constate que la troponine diffère de manière significative à travers les personnes survivantes et les personnes décédées atteintes par la Covid-19 en interaction avec l'insuffisance cardiaque, selon les résultats fournis par l'analyse statistique ($P=0.0235$). Ont rapporté des résultats similaires L'élévation des biomarqueurs cardiaques tels que la troponine est associée à un mauvais pronostic dans une étude basée sur 416 patients hospitalisés dans la région de Wuhan. Une élévation de la troponine (19,7 %) chez les patients infectés par le SarsCoV-2 était associée à un taux de mortalité hospitalière significativement plus élevé (51,2 %) par rapport à ceux sans lésion myocardique (4,5 %) [209]. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études, notamment dans une série de 187 sujets démontant une élévation significative de la troponine chez plus de 25 % des patients, en effet, une élévation des troponines n'est pas liée à la même mortalité selon qu'elle soit associée à une maladie coronarienne préexistante (69,4 %) ou non (13,3 %)[210]. Les patients atteints de maladie coronarienne préexistante et ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaires présentent un risque élevé de développer un syndrome coronarien aigu (SCA) lors d'infections aiguës, et d'autres affections inflammatoires aiguës [211]. Cela pourrait être en rapport avec une inadéquation entre la demande et l'apport en oxygène chez les patients atteints de Covid-19 du fait de l'insuffisance respiratoire responsable d'un infarctus du myocarde type-2[212]. D'un autre côté, les états infectieux s'accompagnent

souvent de fièvre, de tachycardie et de dérèglement endocrinien, ce qui entraîne une augmentation marquée de la demande en oxygène du myocarde plus, l'hypoxémie entraîne également un excès de calcium intracellulaire avec pour conséquence une apoptose de myocyte cardiaque [213]. L'infarctus du myocarde de type-1 par rupture de plaque avec formation d'un thrombus peut être augmenté par l'infection Covid-19 [212]. Le rôle de l'inflammation dans le développement et la progression de l'athérosclérose est bien établie [214]. Les cytokines circulantes libérées lors d'un stress inflammatoire systémique sévère pourraient entraîner une instabilité et une rupture de la plaque athéroscléreuse [215]. De plus, la suppression de l'expression de l'ACE2 et l'augmentation de l'Ang-II peut augmenter le risque cardiovasculaire par des mécanismes tels que le stress oxydatif, la dysfonction endothéliale et la vasoconstriction. Ainsi, comme l'ACE2 est exprimé dans les cellules vasculaires endothéliales, une infection vasculaire virale directe conduisant à une instabilité de la plaque peut également jouer un rôle dans l'infarctus de myocarde de type 1 chez les patients atteints de COVID-19[216].

Toutes ces causes sont incriminées à l'élévation des taux de troponine et le taux de mortalité chez les patients atteints de Covid-19 et possèdent une insuffisance cardiaque préexistante comme a été prouvée dans nous étude.

La population incluses dans cette étude possède d'autres affections associées à une élévation de troponine très hautement significatif (<0.001) étaient : l'insuffisance rénale, cancer, cirrhose de foie, asthme, hyper ou hypothyroïdie, l'anémie et quelques cas des femmes enceintes. Ces résultats ont été confirmés à travers plusieurs études :

Dès le début de la pandémie, une analyse en sous-groupe des patients cancéreux inclus dans une cohorte prospective de 1590 cas chinois de Covid-19 a suggéré que les patients cancéreux étaient beaucoup plus vulnérables aux complications du Covid-19 que les patients non cancéreux, avec des taux plus élevés des marqueurs cardiaques et d'admission en unité de soins intensifs, de recours à la ventilation invasive ou de décès (39 % vs 8 %, $p = 0,0003$). Parmi les comorbidités les plus courantes chez les patients décédés, mentionnons aussi ; les maladies respiratoires chroniques (asthme) (4,28 %), il a également été noté la présence d'autres facteurs aggravants qui n'ont pas été décrits

RÉSULTATS ET DISCUSSION

précédemment chez les personnes ayant une infection confirmée par Covid-19, il s'agit de l'obésité (6,12 %), la maladie d'Alzheimer (6,2 %), les maladies rénales chroniques (4 %), la dépression (2 %), la cirrhose du foie (2 %)[217]. [1].une méta analyse sur les 14 variables catégorielles influence sur l'élévation de troponine, seules l'anémie(P=0.01), le cancer(0.01), la cardiomyopathie(P=0.01), le diabète(P=0.001), l'insuffisance rénale(P=0.001), les broncho-pneumopathies chroniques obstructives P=0.17178), le sexe(P=0.01) et l'âge(P=0.001), Hypothyroïdie(P=0.44205), Tabac (P=14192), démontre une association significative avec les niveaux de troponine [218]. Nos résultats nous amèneraient à conclure que il y a d'autres comorbidités associées à l'élévation de troponine cardiaque chez les patients atteints de Covid-19.

L'épidémie de Sars-CoV2 en Algérie a été caractérisée par quarts vagues distinctes. La première et la deuxième était associée à un mélange de lignées Sars-CoV2 et le variant Alpha (B.1.1.7), tandis que la troisième et la quatrième vagues étaient entraînées par les variantes Delta(B.1.617) et omicron (B.1.1.529) successivement [219].Une étude rétrospective des cas de Covid-19 service de pneumologie de l'EPH de Rouiba entre avril 2020 et août 2021 sur un total de 508 cas, deux groupes ont été identifiés, groupe 1 qui porte les patients atteint par le variant (delta)3ème vague, entre mai 2021 et août 2021, n = 187), et groupe 2 qui porte les patients atteint par le virus historique et le variant (alpha), le groupe 1 présentait 36 %, groupe 2 63 %, la présence de comorbidités associées était plus fréquente dans le groupe 1, (p = 0,02), avec un taux de décès nettement plus élevé (p< 0,001). La troisième vague était caractérisée par des manifestations cliniques et un pronostic plus sévère avec un taux de mortalité très élevée par rapport aux première et deuxième vagues [220] Comme dans nos résultats précédentes, nous faisons l'hypothèse que la probabilité de mortalité augmente pour le variant Delta par rapport au variant Alpha. La plupart des données suggèrent que le variant Omicron provoque une maladie moins grave que les autres variants préoccupants, le comparateur étant généralement le variant Delta [221]. Les effets du variant « Delta », d'autre part majoritaire à la fin de l'année 2021, ce variant est caractérisé par un haut niveau de transmissibilité, estimé 1,6 fois supérieur à celui du variant Alpha, lui-même 1,6 fois plus contagieux que la souche originelle. Surtout,

selon plusieurs études internationales, celui-ci engendre une augmentation du risque d'hospitalisation, du risque d'admission en soins critiques et de mortalité surtout chez les personnes âgées et possèdent des facteurs de risques [222].

On constate selon les résultats statistiques obtenue par notre modèle d'étude que la variation de troponine I à travers l'évolution de l'état des patients atteints Covid-19 en interaction avec les différents variants de SarsCoV 2 repose sur la gravité de variant lui-même, et évaluée d'une manière très hautement significatif.

CONCLUSION

Apparue en décembre 2019, les infections Covid 19 se sont rapidement répandues dans le monde créant une nouvelle pandémie. Si les complications respiratoires dominent souvent le tableau clinique et sont liées à une mortalité non négligeable, ce virus a des implications cardio-vasculaires importantes à connaître. Les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires, notamment le sexe masculin, l'âge avancé, le diabète, l'hypertension et l'obésité, ainsi que les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires et cérébrovasculaires avérées, ont été identifiés comme des populations particulièrement vulnérables avec une morbidité et une mortalité accrues lorsqu'ils souffrent du Covid-19.

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients atteints de Covid-19 ont été rapportées, mais les facteurs de risque de mortalité et l'évolution clinique détaillée de la maladie n'ont pas été bien décrits, ce qui nécessite de faire beaucoup plus de recherches là-dessus. Des études sont nécessaires pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de limiter l'hypercoagulabilité, réduire le risque thrombotique et les effets indésirables chez les patients atteints par la Covid-19 présentant un risque élevé d'événements thrombotiques artériels et veineux et d'améliorer les résultats. Cette infection systémique ayant un impact significatif sur l'hémostase.

L'hypercoagulabilité sanguine est courante chez les patients hospitalisés atteints par l'agent pathogène.

Les infections par Covid-19 sont associées à une augmentation des niveaux de biomarqueurs cardiaques due à des atteintes myocardiques. La Troponine Ic est actuellement le meilleur marqueur de la souffrance myocardique de par sa sensibilité et surtout sa spécificité pour le muscle cardiaque. L'utilisation de la Troponine Ic permet d'améliorer le diagnostic en identifiant une ischémie limitée ou une micro-nécrose indétectable par d'autres dosages en clinique. Enfin, sa valeur pronostique est un atout majeur puisque la plupart des études ont démontré qu'il constituait un facteur prédictif indépendant d'événements cardiovasculaires. Il s'agit donc d'un paramètre important dans la stratification du risque, influençant directement la stratégie thérapeutique.

Le dosage de troponine est un test non invasif, simple, rapide et sensible qui pourrait prédire efficacement la sévérité ou la mortalité chez les patients atteints de Covid-19 mais il est peu spécifique.

CONCLUSION

Il est donc raisonnable de supposer que la mesure initiale de biomarqueurs de dommages cardiaques immédiatement après l'hospitalisation pour une infection par le Sars-CoV2, ainsi que la surveillance longitudinale pendant le séjour à l'hôpital, peuvent aider à identifier un sous-ensemble de patients présentant une éventuelle lésion cardiaque et ainsi prédire la progression de Covid-19 vers un pire tableau clinique.

Bibliographie

Bibliographies

- 1-Mohamed, M. F. G. E.-D. A. Abuo-Rahma, A. Hayallah, M. A. Aziz, M. Nafady, A. et Samir,E. (2020)« MOLECULAR DOCKING STUDY REVEALS THE POTENTIAL REPURPOSING OF HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AGAINST COVID-19 ».
- 2-Levi, M. J. Thachil,T. Iba, et J. H. Levy, (2020)« Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 », *Lancet Haematol.*, vol. 7, no 6, p. e438,.
- 3-Nicolas Gendron, David M Smadja, Covid-19(Septembre-Octobre 2020): une maladie vasculaire associée à une coagulopathie, Hôpital européen GEORGESPOMPIDOU, service d'hématologie clinique, PARIS – université de PARIS, UMR-S1140 et laboratoire de recherches biochirurgicales (FONDATION CARPENTIER).
- 4-Xu, Z, Shi, L., Wang Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao,P., Liu,H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao,T.,Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., Wang, F-S. (2020)Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*.
- 5-GOODMAN, S.(2001). What is an MI? Prospective analysis of the diagnostic and prognostic impact of adding troponins to the definition of myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 37:p358
- 6-Xu,J,(2020).« Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV », *Viruses*, vol. 12, no 2, p. 244.
- 7-Huang, C. Wang,Y. Li,X. Ren,L. Zhao,J. Hu,Y(2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel corona virus in Wuhan, China *Lancet*, 395 , pp. 497-506.
- 8-Nathalie Kin, Astrid Vabret, Meriadeg Ar Gouilh, (2020). L'analyse génomique de 15 coronavirus humains OC43 (HCoV-OC43) circulant en France révèle une forte diversité intra-spécifique avec de nouveaux génotypes recombinants doi.org/10.3390/v7052358.
- 9-Kannan,S.P. S. Ali,S. Sheeza,A. et Hemalatha,K. (2020)« COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)-recent trends », *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 24, no 4, p. 2006-2011.
- 10Toyoshima,Y. Nemoto, K. Matsumoto,S. Nakamura,Y. et Kiyotani,K.(2020)« Sars-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19 », *J. Hum. Genet.* p. 18,.
- 11-Anonyme Site web: <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/novel-coronavirus-structure-reveals-targets-vaccines-treatments> », (nov. 25, 2020).
- 12-Wu,F. Zhao,S. Yu,B. Chen,Y.M.Wang,W. Song,Z.G. Alissa Eckert CDC/MDH, MAMS, (26 July 2020)Public Health Image Library ID 23312, CDC, <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23312>.
- 13- Dolla, Karam Sarkis 2021.Les pandémies dans l’histoire au Coronavirus (2021), pp. 5-6.

Bibliographies

- 14-Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V The species severe acute respiratory syndrome-related corona virus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 *Nat Microbiol*, 5 (2020), pp. 536-544
- 15-Chan,J.F.Yuan, S. Kok,K.H. To,K.K. Chu,H. Yang,J.(2020),a familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster *Lancet*, 395 pp. 514-523.
- 16-Johnson,N.P. Mueller, J.(2002), Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic *Bull Hist Med*, 76 pp. 105-115.
- 17-T. Kain, R.(2019), Fowler Preparing intensive care for the next pandemic influenza *Crit Care*, 23 p. 337 View Record in Scopus.
- 18-Simonsen,L. Clarke,M.J. Schonberger, L.B. Arden, N.H. Cox, N.J. Fukuda,K. (1998),Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution *J Infect Dis*, 178 pp. 53-60.
- 19-Anonyme Site Web: <https://> Pandémie de Covid-19_en_Algérie.
- 20-Anonyme Site Web :<https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2> variants (OMS Dernière mise à jour le 17 janvier 2022)
- 21-AnonymeSite web : <https://www.sante.gov.dz/communiqués/82-documentation/501-point-de-situation-sur-le-covid-19.html>
- 22-Joshua ,L Santarpia, Vicki Herrera, L, Danielle,N Rivera, Shanna Ratnesar-Shumate, St. Patrick Reid, Paul W Denton, Jacob W.S. Martens, Ying Fang, Nicholas Conoan, Michael,V, Callahan, James,V, Lawler, David,M Brett-Major, John,J Lowe.(2020) The Infectious Nature of Patient Generated SARS-CoV-2 Aerosol. doi:10.1101/2020.07.13.20041632 .
- 23-Organisation mondiale de la Santé : Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions Scientific Brief 9 July 2020.
- 24-Chan,J.Yuan,F.W.S.Kok, K.H. *Lancet*. 2020 Jan 24. A familial cluster of pneumonia associated with the novel 2019 corona virus indicating person-to-person transmission: a study of a familial cluster.
- 25-Ying-Ying Zheng et coll. (5 mars 2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. Publication avancée en ligne. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
- 26-Isabelle, Cochois.(22 mars 2020) Repérer et prendre en charge un patient atteint d'infection respiratoire aigüe en contexte d'épidémie CoVID-19. À destination des médecins de ville". Mission COREB nationale,
- 27-Isabelle, Cochois.(12 mai 2020). Dépister COVID-19 et prendre en charge un patient en contexte épidémique - Consultation du médecin de 1ère ligne. Mission COREB nationale.

28-Zhu,N. Zhang,D. Wang,W. Li, X. Yang, B. Song,J. (2020), A novel corona virus from patients with pneumonia in China, 2019 N Engl J Med, 382 pp. 727-733.

29-Anonyme Site Web: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-lacovid-19/article/contact-covid-et-si-dep-les-outils-numeriques-du-depistage-covid-19>

30-Griene L, Abid L, Amhis W, Amir Z, Benmessaoud D, Brouri M, Boukari R, Gamaz M, Griene L, Guermaz R, Kacha F, Reggabi M, Smati L, Semoun M, TarightMahi S, Yala D. 2020. dossier special COVID-19. Le journal Universitaire medical d'alger1 (JUMA). novembre 2020 N°00.P 51 ,9-8,54, 120,

31-Seyed,Hamid SafiabadiTali , JasonJ. LeBlanc jason.leblancnshealth.ca ,Zubi Sadiq , OyejideDamilolaOyewunmi, Carolina Camargo, Bahareh Nikpour ,Narges Armanfard , Selena, M. Sagan, Sana Jahanshahi-Anbuhi(12 mai 2021). Revues ASM Revues de microbiologie clinique Vol.34, n° 3: Outils et techniques pour la détection du coronavirus 2 (Sars-CoV 2)/COVID-19 du syndrome respiratoire aigu sévère.

32-Djidjik R. Gharnaout M. Hasbellaoui M. Pougrida M. Meddour Y.(2020).Spécial COVID-19 Revue algérienne d'allergologie et immunologie clinique. Journal. L'Académie Algérienne d'Allergologie. N°05. P 122,10,18-19-20-21,67

33-Hosseini,S,Vázquez-Villegas,P,Rito-PalomaresM,Martinez-ChapaSO.2018. *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): from A to Z*. Springer Singapore.

34-Zhao,R., Li, M., Song, H., Chen, J., Ren, W., Feng, Y., Gao, GF., Song, J., Peng, Y., Su, B., Guo, X., Wang, Y., Chen, J., Li, J., Sun, H., Bai, Z., Cao, W., Zhu, J., Zhang, Q., Sun, Y., Sun, S., Mao, X., Su, J., Chen, X., He, A., Gao, W., Jin, R., Jiang,Y., Sun, L. (2020). Early detection of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients as a serologic marker of infection. *Clin Infect Dis* 71:2066–2072.

35-Tan, X., Krel, M., Dolgov, E., Park, S., Li, X., Wu, W., Sun, Y-L., Zhang, J., Khaing, MK., Perlin, DS., Fan, X. (2020). Rapid and quantitative detection of SARS-CoV-2-specific IgG for convalescent serum evaluation. *Biosens Bioelectron* 169:112572.

36-Carter ,LJ., Garner, LV., Smoot, JW., Li, Y., Zhou, Q., Saveson, CJ., Sasso, JM., Gregg, AC., Soares, DJ., Beskid, TR., Jervey, SR., Liu, C. (2020). Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis. *ACS Cent Sci* 6:591–605.

37-Anonyme Site Web:

<https://www.iledefrance.ars.sante.fr/system/files/202010/Covid19%20%20Organisation%20d%E2%80%99op%C3%A9rations%20collectives%20de%20d%C3%A9pistage%20par%20tests%20rapides%20antig%C3%A9niques%20%28TRA%29.pdf>

38-Anonyme Site Web: https://ngtest-covid19.com/content/uploads/2021/01/NOTICE_cassetteAG_FR-2.png.

39-Ramadan, N., Shaib, H.(2019)Review Middle East respiratory syndrome coronavirus (Mers-CoV): A review.,9(March):35–42.

Bibliographies

- 40- l'OMS: rapport de situation externe COVID-19 Région africaine de : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331655> , le 3 avril 2020.
- 41-WHO Corona virus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>.
- 42-Bai, HX,. Hsieh, B,. Xiong, Z,. Halsey, K,. Choi, JW,. (2020) Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*: 200823.
- 43-Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l'adulte. Québec, Qc : INESSS; 2020. 72 p
- 44-Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet A-G, Dubuisson A, Derosa L,(2020) Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19.
- 45-Nicolas Gendron, David M Smadja,(Septembre-Octobre 2020) Covid-19 : une maladie vasculaire associée à une coagulopathie, Hôpital européen GEORGESPOMPIDOU, service d'hématologie clinique, PARIS – université de PARIS, UMR-S1140 et laboratoire de recherches biochirurgicales (FONDATION CARPENTIER).
- 46-Liu, J,. Li, S,. Liu, J,. Liang, B,. Wang, X,.Wang, H.(2020); Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 55:102763.
- 47-Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L,(2020); Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *British Journal of Haematology*. 189(3):428-37.
- 48-Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et risques thrombotiques. Québec, Qc : INESSS; 2020. 33 p
- 49-Zhang Jj, Dong X, Cao YY, Yuan Yd, Yang Yb, Yan Yq,(2020)Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*.
- 50-Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. (2020)Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*:1-3.
- 51-Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, (2020).Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *Jama*.
- 52-Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, (2020). Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *medRxiv*.
- 53-Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M,Merdji H,.(2020); High risk of thrombosis in patients in severeSARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective 46(6):1089-98.

Bibliographies

- 54-Zhou B, She J, Wang Y, Ma X.(2020).Utility of Ferritin, Procalcitonin, and Creactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease.
- 55-Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y,(2020). Epidemio-logical and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novelcoronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.Lancet Lond Engl;395(10223):507—13.
- 56-Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y.(2020);Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 395:497–506.
- 57-Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J,(2020).Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Science China Life Sciences;63(3):364-74.
- 58-Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F.(2020) Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Progress in cardiovascular diseases.
- 59-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.
- 60-Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M.,(2020); ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 18(5):1023-6.
- 61-T. MOULIN,(2002) séances communes avec les sociétés société française de médecine vasculaire (SESSION SCIENTIFIQUE) Les accidents vasculaires cerebraux, Journal des Maladies Vasculaire.
- 62-Fauvel C., Weizman O., Trimaille A., Mika D., Pommier T., Pace N.(2020); Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. Eur Heart J. 41:3058–3068.
- 63-Stephan, D. (2020) Maladie veineuse thromboembolique et COVID-19. Presse Med Form. 68.
- 64- Zhou, Fei.(2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet, Volume 395, Issue 10229, 1054 - 1062.
- 65-Bikdeli,B.,MadhavanMV,Jimenez,D.(2020);CoVid-19andThromboticor Thromboembolic disease: implications for Prevention, antithrombotic Therapy, and follow-up. J am Coll Cardiol. 0735-1097(20)35008-7.
- 66-Varga Z, flammer a, Zinkernagel (2020). endothelial cell infection and endotheliitis in CoVid-19. The lancet's website.

Bibliographies

- 67-Chen g, Wu d, ai-bin l .(2020) Clinical and immunolical features in severe and moderate forms of Coronavirus disease 2019. J Clin invest 2020 ; doi : 10.1172/JCil37244. Published april 13,. assessed april 15, 2020.
- 68-Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez, Farrington P et coll.(2021). Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *The Lancet* online first July 29, 2021.
- 69-Huang, C. (2020); Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395, 497–506.
- 70- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C(2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*.
- 71- Wang D, Hu B, Hu C, (February 2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*.. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- 72- Le VALMI.(2011) livre de poche de Médecine Editeur du VALMI sous l'égide du Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire Vasculaire - Edition 2010-2011 Page 51-52
- 73-Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H, Elkind MSV.(2018)Influenza-Like Illness As a Trigger for Ischemic Stroke. *Ann Clin Transl Neurol*;5:456-63.
- 74-Merkler,AE,Parikh,NS, Mir,S,(2020);Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol* 77:1-7.
- 75-Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X.(2020)COVID-19 and the cardiovascular system.*Nat Rev Cardiol*.
- 76-Fajgenbaum, DC, June, CH. (2020) Cytokine Storm. *N Engl J Med*;383:2255-73.
- 77-Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, Do D, Cucchiara BL.(2020) Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Stroke* 2020.
- 78-Aneko N, Satta S, Komuro Y,.(2021) Flow-Mediated Susceptibility and Molecular Response of Cerebral Endothelia to SARS-CoV-2 Infection. *Stroke* 2021.
- 79-Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L.(2020) Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*; 97(5): 829-838.
- 80-Gross O, Moerer O, Weber M, Huber TB, Scheithaver S.(2020) COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet*.
- 81-Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L *et al*. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020, online ahead of print.

Bibliographies

- 82-Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS. (2020).Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet.
- 83-Li,H. Liu,L. Zhang,D. Xu,J. Dai,H. Tang,N. Su,X. Cao,B. (2020), « SARS-CoV-2 et septicémie virale : constats et hypothèses »,Lancet 395 p. 1517-1520.
- 84-Chung, M.K., and Rich, M.W.(2010):Introduction to the cardiovascular system.PP18
- 85-F. Arnoult, G. Phan, D. Detaint, G. Caligiuri , M.-C. Aumont, J.-J. Mercadiera, G. Jondeau. (2010) Théorie hormonale de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée. Intern Med.P34-35
- 86-Victor Aboyans. Lacroix, D. (2010).Cardiologie Sous l'égide du Collège National des Enseignants de Cardiologie. ELSEVIER MASSON S.A.S 2010.P65-78.
- 87-Jondeau, G. (2006).Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies-Commentaires d'un groupe d'experts français issu du groupe de la SFC ARCHIVES DES MALADIES DU COEUR ET DES VAISSEAUX, tome 99, n° 2 (suppl).Hôpital Ambroise Paré, Boulogne.
- 88-Richard Isnard, Dominique Lacroix (2010) Les référence de la cardiologie ELSEVIER MASSON 2010.
- 89-Franck H.(2015) Atlas d'anatomie humaine,. Netter MD 7ème.ed d'Elsevier Masson.2015
- 90-Franck H.(2019) Atlas d'anatomie humaine,. Netter MD 7ème.ed d'Elsevier Masson2019
- 91-Castle SC, Uyemura K, Rafi A, Akande O, Makinodan T.(2005) Comorbidity is a better predictor of impaired immunity than chronological age in older adults. J Am Geriatr Soc ;53:1565–9
- 92-Katona P, Katona-Apte J. (2008)The Interaction between Nutrition and Infection. Clin Infect Dis.
- 93- Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P.(2006) Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. Chest.
- 94- Chirinos JA, Segers P. (2010) Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressureflow and pressure-volume relations in humans. Hypertension.
- 95- Ferro G, Duilio C, Spinelli L, Liucci GA, Mazza F, Indolfi C.(1995) Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. Circulation.
- 96-Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW. (2011).Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and MetaAnalysis of Observational Studies. PLoS Med.

Bibliographies

- 97-Ray P, Arthaud M, Birolleau S, Isnard R, Lefort Y, Boddaert J.,(2005) Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc*.
- 98-Au-Young, A. (2009).C-Reactive protein in the differential diagnosis of heart failure and ches infection. *Emergency Medicine Journal*.
- 99-Joffe E, Justo D, Mashav N, Swartzon M, Gur H, Berliner S,(2009). C-reactive protein to distinguish pneumonia from acute decompensated heart failure. *Clin Biochem*.
- 100-De Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Hospital I,. (2009). Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J*.
- 101-Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. (2003); Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 348:1322–32.
- 102-Martins W de A, Ribeiro MD, Oliveira LB de, Barros L da SN de, Jorge AC da SM, Santos CM dos, (2011). Influenza and pneumococcal vaccination in heart failure: a little applied recommendation. *Arq Bras Cardiol*.
- 103-Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. (1994). The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med*.
- 104-Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, Piette F, Saint-Jean O, Sachet A. (2004). Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc*.
- 105-Timmons S, Kingston M, Hussain M, Kelly H, Liston R.(2003).Pulmonary embolism: differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing*.
- 106-Granziera S, Rechichi A, De Rui M, De Carlo P, Bertozzo G, Marigo L.(2013).A new D-dimer cutoff in bedridden hospitalized elderly patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*.
- 107-Schouten HJ, Koek HLD, Oudega R, Geersing G-J, Janssen KJM, Van Delden JJM. (2012).Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ*.
- 108-Saguner AM, Dür S, Perrig M, Schiemann U, Stuck AE, Bürgi U.(2010) Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens*.
- 109-Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, Van Wijngaarden J, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ.(2008).Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*.

- 110-Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J.(2002). Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*.
- 111-Haehling S von, Veldhuisen DJ van, Roughton M, Babalis D, Boer RA de, Coats AJS.(2011) Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail*.
- 112-Tang Y-D, Katz SD.(2006). Anemia in Chronic Heart Failure Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation*.
- 113-Silverberg DS, Wexler D, Iaina A.(2002); The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 4:681-6.
- 114-Von Haehling S, Schefold JC, Hodoscek LM, Doehner W, Mannaa M, Anker SD. (2010) Anaemia is an independent predictor of death in patients hospitalized for acute heart failure. *Clin Res Cardiol*.
- 115-Halon DA, Adawi S, Dobrecky-Mery I, Lewis BS.(2004). Importance of increasing age on the presentation and outcome of acute coronary syndromes in elderly patients. *J Am Coll Cardiol*.
- 116-Ahmed E, El-Menyar A, Singh R, Al Binali1 HA, Al Suwaidi J.(2012). Effect of Age on Clinical Presentation and Outcome of Patients Hospitalized with Acute Coronary Syndrome: A 20-Year Registry in a Middle Eastern Country. *Open Cardiovasc Med J*.
- 117-Anonyme Site Web:
http://www.docteurzemmourinajib.ma/Mon_site/Infarctus_du_myocarde.html
- 118-Boudoulas, K.D., Triposciadis, F., Geleris, P., and Boudoulas, H. (2016). Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 58, 676–692
- 119-Sarah Henaux .Prise en charge de l'infarctus du myocarde .Elsevier BV.août 2019
- 120-Jaques C, Claude. (2005). Prévention d et soigné les maladies de coeur. Edition Odile Jacob, Paris: 111.
- 121-Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. (2000). Myocardial infarction redefined consensus document of The Joint Europe Society of Cardiology/American College of Cardiology Committed for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*: 959-969.
- 122-Richard Isnard, Dominique Lacroix, Jean-Noel Trochu,(29 oct. 2019) Médecine cardio-vasculaire Elsevier Health Sciences, pages 15-16.

Bibliographies

123- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, (2013) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*.

124- Alpert J.S, Thygesen K, Antman E.(2000).The joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined.A consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur. Heart J*. 2000, 21: 1502-13. *J. Am. Coll. Cardiol*.

125-Marques-Vidal P, Cambou JP, Ferriers J, Thomas D, Grenier O, Cantet C. (2001) Distribution et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients coronariens : étude prévenir *Arch Mal Cœur Vaiss*.

126- Law MR, Morris JK, Wald NJ. (2009) Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*.

127-Poirier,P. (2006). American Heart association ;Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation* 128-Goldberg R.J, Steg PG, Sadiq I, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patient with acute coronary heart disease (the GRACE registry). *Am. J. Cardiol*. 2002.

129-Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM.(2003) Atherothrombosis, inflammation and diabetes. *J Am Coll Cardiol*.

130-Norrs, R.M.(1998). On the behalf of the United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. Fatality outside hospital from acute coronary events in the British heart district, 1994-95. *Bmj*.

131-Yudkin, J.S, C.D.(1999),Stehouwer. C-reactive protein in healthy subjects associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 pp. 972-978.

132-Cambou J, P Marques-Vidal P, Ferriers J, Thomas Grenier O, Cantet C et Danchin N.(2001). Distribution et prise en charge des facteurs de risqué cardiovasculaires chez les patients coronariens : etude Prévenir. *Arch. Mal. Cœur Vaiss*.

133-Martin Juneau. (2021). La vaccination contre l'influenza réduit le risque de mort prématurée chez les patients coronariens *New England Journal of Medicine* .4 novembre 2021.

134-Bourdarias JP, Bourassa MG. (2005).La maladie coronarienne.Flammarion. Paris.175-177.

135-Garot J, Pascal B, Dubois Rande GL. (1997).Que faire en cas de suspicions d'un infarctus de myocarde ? *Revue du praticien, médecine générale ; tom 11 –N0 370*.

136-Cenac A, perlmutter L. (1977). Cardiologie 2, cahier de pathologie médicale. Edition Maloine, Paris.

137-Godeau P. (1988). Traité de médecine. Tome1, 2e ed. Edition Flammarion, MS, Paris: 549-1122.

138-Sharon ML, Margaret M, Heikemper, Shannon RD. (2011). Soins infirmier médecine chirurgien tome 2. Esten, Paris.

139-Dassier, F. (2004). Anatomie du coeur et des vaisseaux. Paris 75015.

140-Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. (2003). ST- segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med, 349:2128-235.

141-Leféve G, Laperche T. (2009). Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu. Revue francophone des laboratoires. 409 : 51-58.

142-Beaudeau JL, Durand G. (2006). Marqueurs de dysfonctionnement cardiaque. Biochimie médicale, marqueurs actuels et perspectives ,2e ed. Edition Lavoisier MS : 194-206.

143-Laperche T. (1996). Les nouveaux marqueurs de l'IDM. Atelier et conférence Baring, Paris.

144-Anonyme site web:

http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201009/rapport_marqueurs_cardiaques.

145-Jaffe A.S., Babuin L.,(2006) ; Apple F.S. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. J Am Coll Cardiol 48(1) : 1-11

146-HASK.M.(2010) Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque. Rapport d'évolution technologique.

147-Grand, A. (1995). Les marqueurs biochimiques de l'infarctus du myocarde en voie de constitution. Cardioscopie, 29 :459-64.

148-Anonyme site web: http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_co_idm.html

149-Kerguelen,S. (2002). Dosage de la troponine admis aux urgences : comparaison des résultats obtenus sur AxSYM et Stratus CS (dosage en urgence de la troponine I). Immunoanalyse & biologie spécialisée. Edition Elsevier .Masson, Paris.

150-EDOUARD A., COSSON C. septembre 2003 « Le dosage de la troponine I : intérêt et limites en pratique médicale courante ». Vol. 24, n°9, p. 623 -626.

151-John, Libbey Eurotext : 2003 Éditions médicales et scientifiques France : revues, médicales, scientifiques, médecine, santé, livres.

152- SAUVAL, AN, DJOUREZ (2008). La troponine en pratique quotidienne.

153-Marc. PIHAN.(2013) Place de la troponine en médecine générale Etude rétrospective sur l'utilisation de la troponine en médecine ambulatoire THÈSE DOCTEUR.

154-BOUKILI, M, Y. (2012) Troponines hypersensibles : vers une nouvelle définition de l'infarctus du myocarde Vol. 41, n°6, Part 1, p. 634-637. 2012

155-Anonyme site Web:

https://biology-forums.com/gallery/33_30_07_11_4_15_43.jpeg

156-Bercan, CM. (2010).Pertinence du dosage de la troponine I à l'urgence. Thèse doctorat .université Henri point N Caré .Nancy 1.

157-Délie P. (1988).Troponine T et cardiopathie ischémique. Info. Biomédical. N°52.

158- Apple FS, Jesse RL, Neweby LK, Wu AH, Christenson RH. (2007). national Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes.

159- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, and al. (1999). National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999, 45:1104-1121.

160-Yves Cottin. (2012). Les 10 fondamentaux à connaître sur la Troponine en 2012. CHU, Dijon. 2012: 10-14.

161-Fiche technique de réactif (2020): VIDAS® High sensitive Troponin I (TNHS) 9309099 B - en 08/2020 REF : 415386. Assay package insert

162- Ihaka .R et Gentleman .R, (1996) R : Un langage pour l'analyse de données et les graphiques. Journal de calcul et graphiqueal Statistics , 5(3), 299–314.

163-Lafaye ,De Micheaux et Liquet. B (2009) Under standing connotent de vergence : UNE approche visuelle et basée sur la simulation graphique. Le statisticien américain, 63(2), 173–178.

164-C. Leung, (2020). « Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: a review of clinical data in China », Mech. Ageing Dev., p. 111255,

165-O. Albitar, R. Ballouze, J. P. Ooi, et S. M. S. Ghadzi, « Risk factors for mortality among COVID-19 patients », Diabetes Res. Clin. Pract., vol. 166, p. 108293, 2020.

166-G. Sharma, A. S. Volgman, et E. D. Michos, (2020). « Sex differences in mortality from COVID19 pandemic: are men vulnerable and women protected? », Case Rep., vol. 2, no 9, p. 1407-1410,

167-Zheng, Z.(2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Journal of Infection 81, e16–e25.

Bibliographies

- 168-Duan, L. Zheng, T. Jin.-P.(2020), « Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal–Fetal interface », *Reprod. Dev. Med.*, vol. 4, no 1, p. 7,
- 169-MARTINS-CHAVES,R. R.; GOMES, C. C.; GOMEZ, R. S.mai.(2020) Immunocompromised patients and coronavirus disease 2019: a review and recommendations for dental health care. *Braz. res oral.*, São Paulo, v. 34, e048.,
- 170-Yang X., Yu, Y., Xu J. (2020) Évolution clinique et résultats des patients gravement malades atteints de pneumonie à SRAS-CoV-2 à Wuhan, en Chine : une étude observationnelle rétrospective monocentrique. *Lancette Respir Med.* ; 8 : 475–481
- 171- Morb,M. Mortal,Wkly.(2020)CDC COVID-19 Response Team Estimations préliminaires de la prévalence de certains problèmes de santé sous-jacents chez les patients atteints de la maladie à coronavirus 2019–États-Unis, 12février–28mars2020. *Rep.* 2020; 69 : 382-386.
- 172-Guo W, Li M, Dong Y,(2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*:e3319.
- 173-Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A,. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.5394>.
- 174-Goyal P, Choi J, Pinheiro L, Schenck E.(2020), Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2010419>.
- 175-Driggin.E, MV Madhavan, B. Bikdeli, T. Chuich, J. Laracy, G. Bondi Zoccai (2020). Considérations cardiovasculaires pour les patients, les travailleurs de la santé et les systèmes de santé pendant la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)*J Am Coll Cardiol*.
- 176- ANGHEBEM, M. I.; REGO, F. G. M.; PICHETH, G.(2020). *COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. DOI: 10.21877/2448-3877.20200001.
- 177- BORNSTEIN, S. R(2020). Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The lancet Diabetes & endocrinology*, v. 9, n. 6, p. 546-550, jun. 2020.
- 178-LACOBELLIS,G.(2020).COVID-19and diabetes: canDPP4 inhibition play a role?. *Diabetes research and clinical practice*, v. 162, abr. 2020. DOI: 10.1016/j.diabres108125.
- 179-AGHAGOLI, G. (2020) . Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Sug.*, v. 35, p. 1302-1305, abr.
- 180-MA, R. C. W.; HOLT, R. I. G.(2020).COVID-19 and diabetes. *Diabetic Medicine*, abr. DOI: 10.1111/dme.14300.

- 181-FERRARI, F. (mai. 2020). COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 114, n. 5, p. 823-826, DOI: 10.36660/abc.20200215.
- 182- TADIC, M. (jul. 2020). COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*, DOI:10.1111/jch.13925.
- 183-G.Y. Oudit, Z. Kassiri, C. Jiang, P.P. Liu, S.M. Poutanen, J.M. (2009), Penninger, SARS coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS *Eur J Clin Invest*, 39 pp. 618-625.
- 184- R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu,(2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins.
- 185-L. Sarkisian, L. Saaby, T.S. Poulsen, (2016). Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins *Am J Med*, 129 446 e5-446 e21.
- 186-K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe,(2018), Fourth universal definition of myocardial infarction *J Am Coll Cardiol*, 72 pp. 2231-2264.
- 187-Bajwa EK, Boyce PD, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. (2007) Biomarker evidence of myocardial cell injury is associated with mortality in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. Nov;35(11):2484–90
- 188-Guo T, Fan Y, Chen M, (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Epub ahead of print 27 March 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.1017.
- 189-Nakamura S, Imamura T, Okamoto K. (2004); Tissue factor in neutrophils: yes. *J Thromb Haemost* 2:214-7.
- 190- LERNER DJ.(2000) KANNEL WB Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-years follow-up of the Framingham population *Am Heart J* .2000; 11:383-390
- 191-Fekih, W.; Medi, W.; Ben Yedder, M.; Elghoul, J.; Ben Dayekh, A.; Kharchoufi, K. (2022) COVID-19 : le taux de troponine I hypersensible prédit-il la mortalité ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* ; 14(1):142, Artigo em Francês | ScienceDirect | ID: covidwho-1586631.
- 192-Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med*. (2004); 351:2870-74.
- 193-Sedighi S.M., Prud'Homme P., Ghachem A., Lepage S., Nguyen M., Fulop T., Khalil A. (2019). Increased level of high-sensitivity cardiac Troponin T in a geriatric population is determined by comorbidities compared to age. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. 22: 187191. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.02.015>
- 194-Wang F., Jiang C., Ye Z., Sun Q., Liu T., Xu M., Wu P., Shi K., Long B., Rihito A., Masoto S., Fu Z. (2017). Efficacy and safety of nimotuzumab with neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced

nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 8(43):75544–75556.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.17357>

195-Boeckel J.-N., Palapies L., Klotsche J., Zeller T., von Jeinsen B., Perret M.F., Kleinhaus S.L., Pieper L., Tzikas S., Leistner D., Bickel C., Stalla G.K., Lehnert H., Lindahl B., Wittchen H.U., Silber S., Baldus S., Maerz W., Dimmeler S., Keller T. (2018). Adjusted Troponin I for Improved Evaluation of Patients with Chest Pain. *Scientific Reports*. 8(1): 8087. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26120-1>

196-Ji M., Moon H.-W., Hur M., Yun Y.-M. (2016). Determination of high-sensitivity cardiac troponin I 99th percentile upper reference limits in a healthy Korean population. *Clinical Biochemistry*. 49(1011): 756–761.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.01.027>

197-Li S., Zuo Y., Huang W. (2017). Establishment of a reference interval for high-sensitivity cardiac troponin in healthy adults from the Sichuan area. *Medicine*. 96(14): e6252. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006252>

198-Xie J, Tong Z, Guan X,(2020). Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205619.

199- Albitar. O, Ballouze .R, Ooi.J. P. ET S. M. S. Ghadzi,(2020).« Risk factors for mortality among COVID-19 patients », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 166, p. 108293,

200- Mohammed, A. A. et Januzzi, J. L. (2010). Clinical applications of highly sensitive troponin assays.*Cardiology in Review*, 18(1), 12-19.
<https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3181c42f96>

201- Segre, C. A. W., Hueb, W., Garcia, R. M. R., Rezende, P. C., Favarato, D., Strunz, C. M. C. Kalil Filho, R. (2015). Troponin in diabetic patients with and without chronic coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 15(72), 1-6.
<https://doi.org/10.1186/s12872-0150051-z>

202- Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A.(2020) Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020 Mar 28 Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-020-01236-2>

203-Tang,N. Bai, H. Chen,X. Gong,J. Li,D et Sun,Z. (2020) « Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no 5, p. 1094-1099.

204-Thachil, J.(2020)« ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no 5, p. 1023-1026.

205 –Forouzanfar, MH ,. Liu , P. GA Roth ,. Ng , M. S. Biryukov , L. Marczak . (2017) Fardeau mondial de l'hypertension et pression artérielle systolique d'au moins 110 à 115 mmHg, 1990-2015 *JAMA* , 317 (2) p. 165.

206- Onder ,G. Rezza ,G. Brusaferro, S. (2020) Taux de létalité et caractéristiques des patients décédés en relation avec le COVID-19 en Italie*JAMA*.

207- Guan, W. Ni, Z. Hu, Y. Liang, W. Ou ,C. He, J.(2020),Caractéristiques cliniques de la maladie à coronavirus 2019 en Chine*N Engl J Med*, 382(18) pp. 1708 - 1720

- 208- Mehra, M. Desai, SS Kuy ,S. Henry, TD(2020). AN PatelMaladie cardiovasculaire, pharmacothérapie et mortalité dans le Covid-19 N Engl J Med.
- 209-Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F. (2020).Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol.
- 210-Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T.(2020).Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol.
- 211-Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ. (2004); Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. NEngl J Med351: 2611–2618.
- 212-Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction Eur Heart J 2019; 40: 237–269.
- 213-Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y. (2020) COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. Epubahead of print 5 March. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
- 214-Libby, P.(2012)Inflammation in atherosclerosis. ArteriosclerThromb Vasc Biol 2012; 32:2045
- 215-Bonow RO, FonarowGC, O’Gara PT.(2020) Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19) With Myocardial Injury and Mortality. JAMA Cardiol. Epubahead of print 27 March (2020). DOI: 10.1001/jamacardio.1105.
- 216-Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC.(2020) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004; 203: 631–637.
- 217-Liang W., Guan W., Chen R.(2020) Patients atteints d'un cancer infectés par le SRAS-CoV-2 : une analyse nationale en Chine. *Lancette Oncol.* 2020 ; 21 : 335–337.
- 218-P.Yahya Ahmed Mosbah.(2020)Évaluation de l’influence des maladies chroniques sur le niveau de la troponine T cardiaque hypersensible chez les patients âgés en l’absence de syndrome coronarien aigu. Mémoire grade metre en science Sherbrooke, Québec, Canada Octobre.
- 219-Institut National de Santé Publique Pandémie de Covid-19, Algérie Situation épidémiologique du 21 janvier 2022 Bulletin N° 257.
- 220-Touahri, R., Bourboune, A., Kaouane ,H., Issoulah ,S., Aouinate ,S., Ketfi, A. (2021). Étude comparative du profil clinicobiologique et évolutif entre la 3^e vague et 1—2e vague de COVID-19 dans un service hospitalier de pneumologie Université d’Alger, Alger, Algérie .doi.org/10.1016/j.rmra.2021.11.184
- 221-Shazaad A, Benjamin B, Andre C, Emma D, Thomas H, Ben K,(2021). Early signals of Omicron severity in sentinel UK hospitals. Res Sq rs-1203019.
- 222-Dr.S.Alexandar, M.Ravisankar, Dr.R.Senthil Kumar , Dr.Kannan Jakkan(2021). A Comprehensive Review on Covid-19 Delta variant 2021 DOI: 10.1101/ 2021.06.20.21259195v1. IJPCR volume 5 de calcul et graphiqueal Statistics , 5(3), 299–314.