



EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE CHEZ LES PATIENTS SUIVIS DANS LES CENTRES DE PRISE EN CHARGE DE LA COVID-19 À BAMAKO

EXPLORATION OF HEMOSTASIS IN PATIENTS FOLLOWED-UP IN COVID-19 CARE CENTERS IN BAMAKO

DOUMBIA B¹, TRAORE D¹, KONE B², TRAORE I¹, FOFANA B¹, BAYA B², SANOGO B¹, DIAKITÉ F¹, DÈME A¹, COULIBALY A¹, NIARÉ M¹, GUINDO I¹

1- National Institute of Public Health, Bamako, Mali

2- University Center for Clinical Research, Bamako, Mali

Auteur correspondant : doumbiab44@gmail.com, Tel : +223 76087760

RÉSUMÉ

Introduction : La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une infection virale due au SARS-CoV2. L'apparition des signes cliniques de la maladie s'accompagne généralement de perturbation du bilan biologique notamment les anomalies de l'hémostase. Le but de cette étude est de déterminer les anomalies de l'hémostase des patients suivis dans les centres de prise en charge Covid-19 à Bamako. **Méthodes :** Les prélèvements de sang total de 910 patients testés positifs au SARS CoV-2 à la RT-PCR ont été effectués dans des tubes EDTA et Citratés. La numération des plaquettes et la détermination des paramètres de l'hémostase ont été réalisées par des automates d'hématologie. **Résultats :** Les hommes étaient les plus représentés avec 66,9% avec une tranche d'âge majoritaire (67,5%) [15 – 44 ans]. 98,6% des patients symptomatiques contre 1,4% des asymptomatiques ont observés une diminution significative de nombres de plaquettes. Une diminution significative ($p < 0,0001$) du temps de prothrombine a été notée chez les patients symptomatiques (98,5%) par rapport aux sujets asymptomatiques (1,5%). Une augmentation significative du taux de prothrombine a été aussi constatée chez patients symptomatiques (99,1%) par rapport aux asymptomatiques (0,9%). **Conclusion :** La perturbation des paramètres de l'hémostase a été surtout observée chez les patients symptomatiques de COVID-19 au cours de cette étude. Le nombre moins élevé des patients symptomatiques, la tranche d'âge majoritairement jeune et l'absence de forme clinique sévère, pourraient expliquer la faible perturbation de l'hémostase.

Mots clés : Hémostase, Surveillance, COVID-19, Bamako

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection caused by SARS-CoV2. The appearance of the clinical signs of the disease is generally accompanied by disturbance of the biological assessment, in particular abnormalities of hemostasis. The purpose of this study is to determine the abnormalities of hemostasis of patients followed in the Covid-19 care centers in Bamako. **Methods:** Whole blood samples from 910 patients who tested positive for SARS CoV-2 by RT-PCR were taken in EDTA and Citrated tubes. Platelet count and determination of hemostasis parameters were performed by hematology analyzers. **Results:** Men were the most represented with 66.9% with a majority age group (67.5%) [15 – 44 years old]. 98.6% of symptomatic patients versus 1.4% of asymptomatic patients observed a significant decrease in platelet counts. A significant decrease ($p < 0.0001$) in prothrombin time was noted in symptomatic patients (98.5%) compared to asymptomatic subjects (1.5%). A significant increase in the prothrombin level was also observed in symptomatic patients (99.1%) compared to asymptomatic (0.9%). **Conclusion:** The disruption of homeostasis parameters was mainly observed in symptomatic patients with covid-19 during this study. The lower number of symptomatic patients, the predominantly young age group and the absence of severe clinical form, could explain the low disturbance of hemostasis.

Keywords: Hemostasis, Monitoring, COVID-19, Bamako

Pour citer cet article : Doumbia B, Traore D, Kone B, Traore I, Fofana B, Baya B, Sanogo B, Diakité F, Dème A, Coulibaly A, Niaré M, Guindo I. Exploration de l'hémostase chez les patients suivis dans les centres de prise en charge de la covid-19 à Bamako. Rev Ben Mal Inf. 2023; Vol2 (1): 6-11.

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une infection virale due au « Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 » (SARS-CoV2) [1]. C'est une pandémie virale qui a émergé de Wuhan, Chine en 2019, et qui est maintenant répandue partout dans le monde [2]. L'un des problèmes majeurs de la maladie a été au tout début la forte infectiosité du virus et la difficulté des centres de prise en charge à gérer le flux des malades [3]. SARS-CoV2 est un virus à ARN simple brin qui pénètre dans les cellules de l'organisme via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ce récepteur est largement exprimé notamment dans les alvéoles pulmonaires et l'endothélium vasculaire [4]. L'apparition des signes cliniques de la maladie s'accompagne généralement de perturbation du bilan biologique notamment une réponse inflammatoire extrême et des anomalies de l'hémostase [5]. Des modifications des paramètres d'hémostase dans l'infection SARS-CoV2 ont été décrites très tôt dans l'épidémie. Ainsi, au cours du mois de janvier 2020, Chen et al rapportent une élévation des D-dimères, du TCA et une baisse du TP dans respectivement 36 %, 16 % et 30 % de leur cohorte de 99 patients hospitalisés pour pneumonie SARS-CoV2 dans la province de Wuhan [6]. En Chine Shang et al ont montré à la suite de leurs travaux sur l'exploration de l'hémostase des patients atteints de COVID-19 que plus de 50% faisaient une thrombopénie au cours de la maladie avec un risque élevé de mortalité chez les sujets présentant de cas graves de la maladie [7]. En plus la perturbation de l'hémostase suivie de la coagulation intraveineuse disséminée (CIVD) a été récemment décrites chez certains patients atteints COVID-19 en Chine [8]. Ainsi de nombreux auteurs soutiennent la thèse que certaines complications de COVID-19 tels que la détresse respiratoire et les atteints cardiaques sont associés à des perturbations de l'hémostase [7]. C'est ainsi que la surveillance des paramètres de l'hémostase a été recommandée par les spécialistes de l'hôpital de Wuhan pour une meilleur prise en charge des patients atteints de COVID-19 [9]. Au Mali la surveillance de l'hémostase est incluse dans

le bilan biologique standard des patients admis dans les centres de prise en charge COVID-19. Cependant les anomalies de l'hémostase au cours de la maladie ne sont pas totalement élucidées. Le but de cette étude est de décrire la perturbation de l'hémostase primaire et la coagulation au cours de la COVID-19.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Type, période et cadre d'étude : Il s'agit d'une étude descriptive transversale à visée analytique. La collecte a concerné les patients Covid-19 suivis dans les centres de prise en charge. La période d'étude a couvert du mois d'avril à octobre 2020. L'étude s'est déroulée dans le Département de Recherche et Biologie Médicale de l'Institut National de Santé Publique du Mali (INSP), le Centre Hospitalo-Universitaire du Point G et l'hôpital de Dermatologique de Bamako.

Population, critère d'inclusion et de non inclusion

La population d'étude est constituée des patients Covid-19 positifs à la RT-PCR, suivis dans les centres de prise en charge. Les personnes testées positive au SRAS-Cov-2 à la RT-PCR dans les centres de prise en charge, sans distinction d'âge, de sexe, de catégorie sociale et qui ont donné leurs consentements libres et éclairés ont été inclus dans cette étude. Les patients présentant d'antécédents de trouble de coagulation et ou sous traitement d'antiplaquettaire anti-coagulant, n'ont pas été inclus dans cette étude.

Échantillonnage

Les patients ont été sélectionnés au niveau des centres de prise en charge numéros I et II du centre hospitalo-universitaire du Point G. Le recrutement a été fait de façon exhaustive, tous les patients reçus dans lesdites centres couvrant la période d'étude (avril - octobre 2020) et répondant aux critères ont été enrôlés dans cette étude. Un prélèvement veineux de 4 ml du sang total dans des tubes (Citrates et tube EDTA) a été recueilli auprès de 910 patients covid-19. L'ordre de prélèvement sanguin a été d'abord le remplissage du tube Citraté suivi de celui d'EDTA.

Exploration de l'hémostase...

Outils de collecte de données

Les registres d'enregistrement et d'admission des patients, les bulletins d'analyse, les fiches individuelles et d'enquête ont été exploités pour la collecte de données. Les renseignements cliniques et historique des patients ont fait l'objet de traitement particulier. Les données ont été saisies sur le logiciels Excel et analysées sur le logiciel SPSS version 25. Pour la détermination des associations le test de Khi deux ou de Fisher a été utilisé. Le taux de significativité a été le $p < 0,05$.

Techniques et procédures

Conditions de prélèvement et transport des échantillons

Les prélèvements ont été effectués le matin en absence de tout exercice physique et après un repos de 5 minutes. La pose du garrot n'a pas dépassé plus d'une minute. La température de transport et de conservation des échantillons était de 20 - 24°C. Un délai de 4 heures était accordé pour l'acheminement des échantillons au laboratoire sous format de triple emballage.

Principe de numération des plaquettes, Automate Mindray BC 6000

La numération des plaquettes repose sur le comptage par impédance électrique. La technique de comptage par impédance électrique est utilisée pour le comptage et le classement par taille des globules blancs, globules rouges et plaquette. Cette méthode est basée sur les variations de mesures dans un courant électrique produite par les particules (cellule), en suspension dans un liquide conducteur, au moment de leur passage à travers un orifice de dimensions connues. Une électrode est immergée dans le liquide de part et d'autre de l'orifice afin de créer un champ électrique au niveau de l'orifice.

Principe Temps de céphaline kaolin + Activateur (TCA), Automate Solea 100

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37°C d'un plasma en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, célite ou autre) et de calcium. Le temps de coagulation mesuré est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés. Résultat : Le TCA est

allongé lorsqu'il dépasse de 6 à 8 secondes le temps du témoin [10].

Principe Temps de quick (TQ) Automate Solea 100

Le temps de Quick est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et de calcium. Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin, voisin de 12 secondes pour la plupart des réactifs. Résultat : Il est exprimé en pourcentage d'activité. Le pourcentage est calculé par référence à différentes dilutions du plasma témoin qui, par correspond à 100% de la normale. Les valeurs inférieures à 70% sont considérées comme pathologiques [10].

Principe de détermination du fibrinogène Automate Solea 100

Le dosage du fibrinogène a été effectué selon la méthode chronométrique de Clauss. Il s'agissait du temps de coagulation d'un plasma citraté dilué qui est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique en présence de fortes concentrations de thrombine calcique. Les valeurs usuelles étaient comprises entre 2 et 4g/l [10].

Limites : Cette étude ne concerne que les patients suivis dans les centres de prise en charge enrôlés dans notre étude.

Considérations éthiques : L'étude a obtenu l'approbation du comité technique et scientifique pour la gestion de la COVID-19 de même qu'au comité d'éthique de l'INSP du Mali. Les consentements éclairés et volontaires ont été élaborés et soumis aux participants de l'étude. Si une personne n'acceptait pas de participer, elle n'était soumise à aucune contrainte.

RÉSULTATS

La présente étude a concerné 910 patients testés positifs à la RT PCR au SRAS-Cov-2, admis dans les centres covid-19 de Bamako dans le cadre de leur prise en charge biologique.

Les hommes étaient les plus représentés avec 66,9%. La tranche d'âge [15 – 44 ans] était majoritaire avec 67,5 %. Les plus de 75 ans représentaient 7,7 % de l'effectif. L'âge moyen des patients était de 38,4 ans avec un

écart type de 15,2. Les patients asymptomatiques étaient majoritaires avec 76,2%. (**Tableau I**)

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des patients suivis dans les centres de prise en charge COVID-19

Paramètres		n (%)
Sexe (N=910)	Féminin	301 (33,1)
	Homme	609 (66,9)
Age (N=910)	Moins de 15	15 (1,7)
	15-44	614 (67,5)
	45-64	175 (19,2)
	65-74	36 (4,0)
	75 et plus	70 (7,7)
Provenance (N=910)	Hôpital Dermatologique du Mali	192 (21,1)
	Hôpital du Point G	718 (78,9)
État clinique (N=910)	Symptomatique	217 (23,9)
	Asymptomatique	693 (76,1)

La moyenne de plaquettes des patients était de 209,8 avec un écart type de 120,9. La moyenne de TCK des patients était de 46,5 secondes avec un écart type de 22,1. La moyenne de TP des patients était de 17,9 secondes avec un écart type de 11,8. La moyenne de Fibrinogènes des patients était de 3,8 avec un écart type de 13,3 (**Tableau II**)

Tableau II : Distribution des paramètres biologiques de l'hémostase

Paramètre	Moyenne	Ecart type	25 percentile	75 percentile	5 percentile	95 percentile
Plaquette	209, 8	120, 9	153	249	69,6	351,0
TCK Second	46,5	22,1	32,8	54,2	25,0	89,0
MPV	8,8	0,9	8,2	9,4	7,0	10,0
TP (%)	73,4	35,1	48,5	99,2	1,1	120,0
TP second	17,9	11,8	12,7	17,2	25	89,0
INR	2,1	3,3	1,0	1,7	1,0	7,0
Fibrinogène	3,8	13,3	1,6	2,5	1,0	11,0

La proportion des patients symptomatique ayant un TP inférieur à 14 secondes était égale à 98,5% contre 1,5% des asymptomatiques avec un $P < 0,0001$. Le taux des patients symptomatiques avec une thrombopénie s'élevait à 98,6% contre 1,4% des asymptomatiques avec un $p < 0,0001$. Le pourcentage des patients ayant un taux de fibrinogène > 4 g/l était estimé à 99,1% chez les symptomatiques contre 0,9% des asymptomatiques ($P < 0,0001$) (**Tableau III**).

DISCUSSION

La perturbation de l'hémostase au cours de la maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19 a été investiguée à travers cette étude réalisée dans les centres de prise en charge au Mali. Parmi les 910 personnes constituants

notre population d'études 66,92% étaient des hommes et 33,07% des femmes avec un sexe ratio de 2,02 en faveur des hommes. Ces résultats sont corroborés par ceux obtenus par Chen et al., qui suite à leurs études descriptives sur les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de 99 patients atteints de la COVID-19 à Wuhan ont enregistré dans leur population d'étude 68% des

hommes et 32% des femmes avec un sex ratio de 2,1 en faveur des hommes [6]. Cependant Zhang et al ont enregistré 50,7% des patients de sexe féminins contre 49,3% des hommes, lors de leurs études sur la prédiction du niveau de D-Dimer chez les patients COVID-19 admis dans les centres de soin [9]. L'âge moyen de la présente étude était de 38,4 ans alors qu'il était de 55,5 ans et 62 ans respectivement dans les études menées par Chen et al et Zhang et al à Wuhan en Chine. La tranche d'âge majoritaire dans la présente étude était de 15 – 44 ans avec 67,5% montrant ainsi que plus de la moitié de notre population d'étude était des sujets jeunes. Ces données sont corroborées par le rapport d'analyse en 2021 de l'institut national de statistique du Mali indiquant que plus de 65% de la population ont moins de 25 ans. Cependant c'est la tranche d'âge 46 - 65 ans qui était la plus élevée dans l'étude menée par Yang et al en Chine ou cette tranche d'âge représente 70,37% de la population générale. [11] De nombreux auteurs soutiennent la thèse d'une activation de la coagulation au cours de la maladie à coronavirus accompagnée d'une diminution du nombre des plaquettes, du temps de prothrombine (TP), et d'augmentation de fibrinogène et du temps de céphaline plus activateur (TCA) [12]. Ces observations sont corroborées par Bonny et al, qui ont conclu à la suite d'analyse de données que l'activation de la coagulation était prédominante chez la plupart des malades à coronavirus [13]. Dans le même ordre d'idée, Huipeng et al, ont pu observer une thrombopénie de l'ordre de 5 – 36,2 % chez la plupart des patients malades de covid-19 [3]. Chen et al ont aussi pu observer une diminution de plaquettes et du temps de prothrombine respectivement de l'ordre de 12% et de 16% chez les malades covid-19 admis dans les centres de prise en charge en Chine. Dans le même sens que les précédents auteurs, l'analyse des données de la présente étude nous permet de constater une thrombopénie chez 98,6% des patients symptomatiques contre 1,4% des asymptomatiques avec une différence statistiquement significative ($P < 0,0001$). Elle a permis aussi d'observer une diminution du temps de prothrombine TP chez les symptomatiques (98,5%) par rapport au Asymptomatiques (1,5%). Un constat

d'augmentation du taux de fibrinogène a été fait chez 99,1% symptomatiques avec contre 0,9% des asymptomatiques avec $P < 0,0001$. Pour l'allongement du temps de céphaline plus activateur TCA, 99,5% de patients symptomatiques avaient un TCA supérieur à 40 secondes contre 0,5% des asymptomatiques. Cette tendance de nos données corrobore avec celle d'une coagulopathie associée à des formes graves de l'infections à coronavirus [14]. En effet ces constats sur l'activation de la coagulation au cours de la COVID-19 ont concerné surtout nos patients symptomatiques. Dans un autre sens nos patients asymptomatiques n'ont pas manifesté de perturbation de la coagulation. Cette absence de perturbation de l'hémostase dans ce groupe asymptomatique pourrait être expliquer par le phénomène d'âge. En effet les sujets asymptomatiques de la présente étude étaient majoritairement jeunes (67,5%) avec un âge compris entre 15 – 44 ans. La survenue d'indice thrombotique au cours de la COVID-19 est surtout observée chez les sujets présentant des manifestations cliniques. Ce constat a été partagé par Buisson et al uniquement chez les sujets symptomatiques de leur population d'étude. Ces indices thrombotiques ont surtout concerné le TP avec une diminution de 30% et le TCA avec une augmentation de 16% [15]. Ces tendances de perturbation de l'hémostase chez les sujets symptomatiques sont partagées dans la présente étude. Selon Xiaobo et al, la thrombopénie au cours de la COVID-19 est généralement associée à un risque élevé de mortalité. Plus la thrombopénie est sévère plus grand le risque de survenu de la mortalité est élevé [11]. Cependant dans la présente étude la thrombopénie a concerné 98,6% des patients symptomatiques et 1,4% des asymptomatiques mais sans aucune forme sévère.

CONCLUSION :

Au terme cette étude un certain nombre de paramètres de l'hémostase au cours de la COVID-19 a été établi. La perturbation des paramètres de l'hémostase a été surtout observée chez les patients symptomatiques de COVID-19 au cours de cette étude. Le nombre moins élevé des

patients symptomatiques, la tranche d'âge majoritairement jeune et l'absence de forme clinique sévère, pourraient expliquer la faible perturbation de l'hémostase. D'autres études s'avèrent nécessaire pour élucider le rôle du SARS-CoV-2 dans la perturbation de l'hémostase, ainsi que les liens entre le degré d'activation de la coagulation et la sévérité de la COVID-19.

Déclaration de conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Remerciement : Nos remerciements vont à l'endroit de tous les patients qui ont accepté volontairement de participer à cette étude et à tout le personnel médical des centres de prise en charge de la COVID-19 concernés par cette étude.

Tableau III : Répartition des paramètres biologiques de l'hémostase en fonction de statut clinique.

Paramètre biologiques	biolo- Sympto- matique	Covid-19		P value
		Asympto- matique		
TP (second) (N=910)				
< 14	192 (98,5)	3 (1,5)		< 0,0001
≥ 14	5 (0,7)	710 (99,3)		< 0,0001
Plaquette (μL) (N=910)				
< 150 10 ³	217 (98,6)	3 (1,4)		< 0,0001
≥ 150 10 ³	2 (0,3)	688 (99,7)		< 0,0001
TCA (second) (N=710)				
< 40	3 (0,6)	496 (99,4)		< 0,0001
≥ 40	210 (99,5)	1 (0,5)		< 0,0001
Fibrinogène (g/l) (N=447)				
≤ 4	1 (0,4)	228 (99,6)		< 0,0001
> 4	216 (99,1)	2 (0,9)		< 0,0001

RÉFÉRENCES

1. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6.
2. Mahmoud IS, Jarrar YB, Alshaer W, Ismail S. SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie*. 2020; 175:93-98.
3. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about

- COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011-1019.
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-590.
5. Hardy M, Lecompte T, Douchfils J, Lessire S, Dogné JM, Chatelain B, et al. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory. *Thromb J*. 2020;18(1):17.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
7. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 193:110-115.
8. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
9. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-1329.
10. Coly MN, Makalou D, Dramé A. Hyperfibrinogénémie et déficit en protéine S au cours de la drépanocytose homozygote (SS). *Rev Afric Bio Méd*. 2020;5(12):897-905.
11. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469-1472.
12. Trimaille A, Bonnet G. COVID-19 et pathologie thromboembolique veineuse. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2020;69(6):370-375.
13. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Médecine Interne*. 2020;41(6):375-389.
14. Jamaï Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*. 2020;31(619-620):15-20.
15. Satre Buisson L. Coagulopathie associée au COVID-19: les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *Prat En Anesth Réanimation*. 2020; 24(4):190-195.