



# Remerciements

Louange à **Dieu** de nous avoir donné le courage, la santé, la patience et la force pour terminer nos études.

Nous remercions tous les membres de notre jury de mémoire

**Dr SOUR S.**, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury.

**Dr HAMEZI W.**, pour avoir bien voulu examiner ce travail et pour ces précieuses orientations pendant la réalisation de ce travail.

On tient à remercier très vivement la promotrice **Mme MOUDE M.** et la **Co-promotrice Mme MENACER A.** d'avoir bien voulu nous encadrés et d'avoir suivie notre travail, on leurs exprime notre reconnaissance pour leurs attention et précieux conseils contribuant à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à l'équipe de laboratoire de biochimie spécifiquement **Mlle Asma** et **Mlle Imen**, dans le service de transplantation des organes et des tissus et l'équipe des médecins notamment **Dr OUSSALEM W.** dans le service neurochirurgie de CHU de Blida hôpital Frantz Fanon.

Au terme de ce modeste travail, on tient à exprimer toute notre gratitude et tous nos remerciements à ceux qui nous ont aidé à réaliser ce mémoire, ainsi qu'à tous les enseignants du département de Biologie et Physiologie cellulaire et chargé d'option Biochimie **Mme SAIDI F.**, qui ont contribué à notre formation notamment pour leurs conseils et leurs dévouements.

Enfin, on remercie tous nos collègues et amis de l'université de Saad Dahleb Blida pour les moments merveilleux tout au long de notre cursus.

Merci



## Dédicaces



*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour*

*À Le plus gentil des papas, mon héros, mon pilier, cher **BABA**, aucune dédicace ne saurait assez éloquente pour exprimer l'amour et la fierté d'être ta fille, ta présence à mes côtés a été toujours ma source de force.*

*À celle qui m'arrose du courage, de tendresse et beaucoup d'espoir, à celle qui m'a bénie par ces prières, à ma douce chère **MAMA**, sans ton support et tes sacrifices je n'y serai jamais arrivée.*

*À mon âme sœur, mon trésor, ma moitié, à mon cher **MARI**, celui qui m'a toujours encouragé, merci pour ton soutien moral, ta confiance, ta patience, tes conseils et ton amour.*

*À mon très cher frère **AHMED**, et mes très chères sœurs **AMINA** et **RADJAA**, je n'oublierai jamais les moments de la joie que je partage avec vous, que le bonheur et la réussite vous accompagnent chaque jour de votre vie.*

*À tous les membres de ma famille et ma belle-famille sans exception.*

*À tous mes enseignants qui m'ont initié aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect.*

*À tous ceux qui sont chers.*

*À tous ceux qui m'aiment et croient en moi.*

*A tous ceux qui m'ont rendu service et qui ont contribué de près ou de loin pour accomplir ce travail.*

*Rania* 

## Dédicaces



*Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce modeste travail,*

*À la mémoire de mes chers parents, je prie toujours pour le salut de leurs âmes.*

*À ma grande sœur « **DOUNYAZED** », tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours, tu m'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études.*

*À ma sœur « **AFIFA** » mon courage mon âme sœur et ma meilleur amie, tu es le personne vers qui je peux me tourner, quelle que soit la situation, celle qui je suis sera toujours là pour moi.*

*À mes frères, « **NECER-EDDINE** » et « **NOUR-EDDINE** » qui m'a toujours soutenu et m'aider, qui je le sais ma réussite est très importante pour vous.*

*À tous ce qui m'aime, A tous ce que j'aime.*

**Farah** 

## Résumé

La COVID-19 est une maladie infectieuse respiratoire, associée à l'inflammation des pneumocytes type 2 et les parois des vaisseaux, favorisant des anomalies de la coagulation qui se manifeste par la formation de caillots sanguins au niveau des capillaires pulmonaires.

L'objectif de notre étude est de déterminer les troubles métaboliques et de savoir le risque thromboembolique lié à l'infection sévère par la COVID19. Ce travail est réalisé sur 110 patients hospitalisés au niveau du service de neurochirurgie au CHU de Blida Frantz- Fanon en étudiant les paramètres du bilan inflammatoire (VS, CRP) et du bilan hémostatique (D-Dimères, TP, TCA) dont la population comprend les deux sexes avec une prédominance masculine (sexe ratio = 1,29), avec un âge moyen  $64,03 \text{ ans} \pm 15,89$ .

L'inflammation par le SARS-COV2 est marquée par une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) ( $56,25 \text{ mm} \pm 28,83$ ) associée à l'augmentation de concentration de la protéine C réactive (CRP) ( $86.68 \pm 82.67 \text{ mg/L}$ ).

Les perturbations du métabolisme hémostatique étaient marquées par une élévation du taux des D.dimères ( $2745,85 \text{ ng/mL} \pm 2670,81$ ), alors que le taux de céphaline Active (TCA) ( $31.18 \text{ sec} \pm 8.44$ ), le taux de prothrombine (TP) ( $74.90 \% \pm 19.51$ ) et (INR) ( $1,39 \pm 0,63$ ) étaient dans les normes,

L'âge avancé, l'HTA, le diabète et les maladies cardiovasculaires sont les facteurs majeurs de la perturbation de ces deux bilans. Ils sont également liés au taux de la mortalité qui représente 15% des patients avec un âge médian de 74,25 ans.

Le dosage du TP, TCK, VS, CRP et notamment les D.dimère à l'admission est indispensable pour tout sujet atteint de COVID-19 à fin de prévenir les complications et les évènements thromboemboliques veineux (ETEVE), évaluer les risque récursive d'une telle affection et de définir la durée optimale d'un traitement anticoagulant.

**Mots clés :** COVID-19, Hémostase, Inflammation, Coagulation, Produit de dégradation de fibrine, Evènement thromboembolique veineux.

## **Abstract**

COVID-19 is a respiratory infectious disease, associated with inflammation of type 2 pneumocytes and vessel walls, promoting coagulation abnormalities manifested by blood clot formation in pulmonary capillaries.

The objective of our study is to determine the metabolic disorders and to know the thromboembolic risk related to severe infection with COVID-19. This work is carried out on 110 patients hospitalized in the neurosurgery department at the Blida Frantz-Fanon University Hospital by studying the parameters of the inflammatory workup (ESR, CRP) and the hemostatic workup (PT, APTT, D-dimer). The population includes both sexes with a male predominance (sex ratio = 1.29), with a median age of  $64.03 \pm 15.89$  years.

Inflammation by SARS-COV2 is marked by an increase in sedimentation rate (ESR) ( $56.25 \text{ mm} \pm 28.83$ ) associated with an increase in C-reactive protein (CRP) concentration ( $86.68 \pm 82.67 \text{ mg/L}$ ).

The disturbances of the hemostatic metabolism were marked by an increase in the D.dimer level ( $3045.36 \text{ ng/mL} \pm 4179.80$ ), while the active partial thromboplastin rate (APTT) ( $31.18 \text{ sec} \pm 8.44$ ), the prothrombin rate (PT) ( $74.90 \% \pm 19.51$ ) and the INR ( $1.39 \pm 0.63$ ) were within the norms

Older age, hypertension, diabetes and cardiovascular disease are the major factors in the disturbance of these two balances. They are also related to the mortality rate which represents 15% of the patients with a median age of 74.25 years.

The determination of PT, TCK, ESR, CRP and especially D.dimer at admission is essential for any subject suffering from COVID-19 in order to prevent complications and venous thromboembolic events (VTE), to evaluate the risk of recurrence of such a condition and to define the optimal duration of anticoagulant treatment.

### **Key words:**

COVID-19, Hemostasis, Inflammation, Coagulation, Fibrin degradation product, Venous thromboembolic event.

## ملخص

الكوفيد 19 هو مرض تنفسي معدي، مرتبط بالتهاب الخلايا الرئوية من النوع 2 وجدران الأوعية، مما يعزز تشوهات التخثر التي تم وصفها عن طريق تكوين جلطات دموية في الشعيرات الدموية الرئوية.

الهدف من دراستنا هو تحديد الاضطرابات الأيضية ومعرفة مخاطر الانصمام الخثاري المرتبط بالعدوى الشديدة بالكوفيد 19، تم إجراء هذه الدراسة على 110 مريضاً مقيمين في قسم جراحة المخ والأعصاب بمستشفى جامعة البليلة -فرانس فانون، من خلال دراسة معايير تقييم الالتهاب (CRP، VS) و التخثر (D-Dimères, TP, TCA)

للمرضى للمصابين بهذا الفيروس والتي تشمل كلا الجنسين وخاصة الجنس الذكوري (نسبة الجنس = 1.29) بمتوسط عمر 64.03 سنة.

يتميز الالتهاب الناجم عن فيروس بزيادة معدل الترسيب (56,25 مم ± 28,83) المرتبط بزيادة تركيز البروتين التفاعلي س. (86.68 ملغ / لتر ± 82.67).

تم تمييز اضطراب تخثر الدم بزيادة في معدل منتج تحلل الفيبرين (3045,36 نغ/مل ± 4179)، بينما كانت نسبة السيفالين النشط (31,18 د ± 8,44 د)، والبروثرومبين، (74.90 % ± 19,51) ضمن المعايير.

يعد التقدم في السن وارتفاع ضغط الدم والسكري وأمراض القلب والأوعية الدموية من العوامل الرئيسية في اضطراب هاتين الميزانيتين. كما أنها مرتبطة بمعدل الوفيات الذي يمثل 15% من المرضى بمتوسط عمر 74.25 سنة.

يستوجب القيام بهذه التحاليل للمصابين بهذا الفيروس عند قبولهم للمستشفى من أجل منع المضاعفات وأحداث الانصمام الخثاري الوريدي، لتقييم خطر تكرار مثل هذه الحالة وتحديد المدة المثلى للعلاج بمضادات للتخثر.

الكلمات المفتاحية:

الكوفيد 19، الارقاء، الالتهاب، التخثر، منتج تحلل الفيبرين، الانصمام الخثاري الوريدي.

# Glossaire

- **Embolie pulmonaire** : est l'obstruction d'une artère pulmonaire ou de l'une de ses branches par un caillot de sang.
- **Fibrine** : protéine fibreuse qui n'existe pas à l'état naturel, elle résulte de la transformation du fibrinogène sous l'effet de la thrombine, lors du processus de coagulation
- **Fibrose pulmonaire** : une modification de la structure du poumon qui devient un tissu fibreux et ne remplit plus sa fonction essentielle qui est d'assurer les échanges gazeux.
- **Le scanner ou tomodensitométrie** : est un examen d'imagerie médicale.
- **Maladie thromboembolique** : est une maladie des veines qui se manifeste sous forme de thrombose veineuse (caillot dans une veine), touche le plus souvent les membres inférieurs et s'installe dans une veine profonde.
- **Pneumonie** : est une infection respiratoire aiguë du tissu pulmonaire d'origine bactérienne.
- **SDRA** : est une forme grave d'insuffisance respiratoire.
- **Trouble de coagulation** : des caillots sanguins se forment dans la circulation sanguine et peuvent bloquer de petits vaisseaux sanguins dans les organes ou les membres.

## Liste des abréviations

---

<b>ACC</b>	Anti Coagulants Circulantes.
<b>ACE2</b>	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2.
<b>ARA2</b>	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2.
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébrale.
<b>CIVD</b>	Coagulation Intra Vasculaire Disséminée.
<b>COVID-19</b>	Corona Virus Disease 2019.
<b>DAD</b>	Domage Alvéolaire Diffus.
<b>EP</b>	Embolie Pulmonaire.
<b>FT</b>	Facteur Tissulaire.
<b>IEC</b>	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle.
<b>PAI</b>	Inhibiteur de l'Activateur tissulaire du Plasminogène.
<b>PDF</b>	Produit de Dégradation de Fibrine.
<b>RAAS</b>	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.
<b>SDRA</b>	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe.
<b>TDM</b>	Tomo DensitoMétrie.
<b>TEV</b>	Thromboembolie Veineuse.
<b>t-PA</b>	Activateur tissulaire du Plasminogène.
<b>TVP</b>	Thrombose Veineuse Profonde.
<b>USI</b>	Unité de Soins Intensive.

## Liste des figures

---

<b>Figure I.1.</b> Classification des Coronavirus .....	06
<b>Figure I.2.</b> Structure de SARS-COV-2 .....	07
<b>Figure I.3.</b> Composition génomique et la protéine Spike de SARS-COV2 et ACE2.....	07
<b>Figure I.4.</b> Organisation de génome de la glycoprotéine S .....	08
<b>Figure I.5.</b> . Cycle de réplication de SARS-COV-2.....	10
<b>Figure I.6.</b> Stade précoce de l'inflammation par SARS-COV-2.....	13
<b>Figure I.7.</b> Stade avancée de l'inflammation par SARS-COV-2.....	13
<b>Figure I.8</b> Schéma montrant les différentes étapes de l'hémostase .....	16
<b>Figure I.9.</b> Les étapes de formation d'un clou plaquettaire.....	18
<b>Figure I.10.</b> Les étapes de consolidation du clou plaquettaire.....	19
<b>Figure I.11.</b> La cascade de coagulation .....	22
<b>Figure I.12.</b> La troisième phase d'hémostase-fibrinolyse.....	23
<b>Figure II.13.</b> La droite de Thivolle.....	36
Figure III.14. Réparation des patients selon le sexe.....	42
<b>Figure III.15.</b> Réparation des patients selon l'âge.....	44
<b>Figure III.16.</b> Réparation des patients selon leurs antécédents pathologique.....	46
<b>Figure III.17.</b> Répartition des patients selon le taux de la CRP .....	48
<b>Figure III.18.</b> Le taux de la CRP chez les patients COVID-19 hospitalisés .....	49
<b>Figure III.19.</b> Répartition des patients selon la vitesse de sédimentation. ....	51
<b>Figure III.20.</b> la variation de vitesse de sédimentation selon l'âge et le sexe .....	52
<b>Figure III.21.</b> Répartition des patients selon le taux des D.dimères.....	53
<b>Figure III.22.</b> variation des D.dimères selon l'âge et le sexe .....	54
<b>Figure III.23.</b> : taux de prothrombine TP .....	55
<b>Figure III.24.</b> taux d'INR .....	56
<b>Figure III.25.</b> Taux de TCA .....	57
<b>Figure III.26.</b> Répartition des patients selon leurs complications post COVID-19.....	58
<b>Figure III.27</b> : Taux de mortalité chez les patients COVID-19 hospitalisés .....	60
<b>Figure III.28</b> : La répartition des décès selon leurs antécédent.....	61

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau I.1.</b> Les facteurs de coagulation .....	20
<b>Tableau I.2.</b> Critères OMS des formes cliniques de la COVID-19.....	25
<b>Tableau I.3.</b> Traitement de forme sévère.....	31
<b>Tableau II.4.</b> Mode opératoire du dosage de D-Dimère.....	35
<b>Tableau II.5.</b> Mode opératoire du dosage de TP.....	37
<b>Tableau II.6.</b> Mode opératoire du dosage de TCA.....	38
<b>Tableau II.7.</b> Le mode opératoire du dosage de la CRP.....	40
<b>Tableau III.8.</b> Comorbidités associées à l'infection à SARS-COV-2.....	47
<b>Tableau III.9.</b> Études montrant les taux des D-dimères des patients hospitalisés pour COVID-19.....	55

# Table des matières

**Remerciement**

**Dédicaces**

**Résumés**

**Glossaire**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction générale .....01**

## **Chapitre I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

<b>I. Généralité .....04</b>	
<b>1. La maladie COVID-19 .....04</b>	
1.1. Définition .....04	
1.2. La COVID-19 à travers le monde.....04	
1.3. La COVID-19 en Algérie .....05	
<b>2. L'agent pathogène .....05</b>	
2.1. Classification du SARS-COV-2.....05	
2.2. Morphologie et Structure virale.....06	
2.3. Le cycle de réplication du SARS-COV-2.....09	
2.4. Transmission et contagiosité .....11	
❖ Les modes de transmission.....11	
2.5. Tropisme .....11	
<b>II. Pathogénicité .....12</b>	
<b>1. Physiopathologie de la COVID-19.....12</b>	
<b>2. La COVID-19 et l'inflammation.....13</b>	
<b>3. La COVID-19 et troubles d'hémostase.....15</b>	
3.1. Généralité sur l'hémostases .....15	
3.2. Physiopathologie de l'hémostase dans la COVID-19 .....16	
3.2.1. L'hémostase primaire.....17	
3.2.2. L'hémostase secondaire.....18	

3.2.3. L'hémostase tertiaire .....	22
3.3. Les anticoagulants .....	23
a. Définition.....	23
b. Familles d'anticoagulants.....	24
<b>III. Diagnostic .....</b>	<b>24</b>
1. Symptômes cliniques .....	24
2. Facteur d'aggravation .....	26
3. Tests de diagnostic.....	26
a. RT-PCR.....	26
b. Test sérologique.....	26
c. Test antigénique.....	27
d. TDM.....	27
4. Bilan biologique dans le milieu hospitalier.....	27
4.1. Bilan inflammatoire.....	27
4.1.1. La protéine C réactive CRP .....	27
4.1.2. La vitesse de sédimentation .....	28
4.2. Bilan d'hémostase .....	28
4.2.1. D.Dimère.....	28
4.2.2. Test TQ, INR (temps de quick).....	28
4.2.3. Test TCA ( temps de cephaline avec activateur) .....	29
5. Traitement .....	29
a. Prophylaxie.....	29
b. Isolement.....	30
c. Le traitement des formes bénignes.....	30
d. Le traitement des formes modérées .....	30
e. Le traitement des formes sévères et critiques.....	30

## **Chapitre II : MATERIELS ET METHODES**

<b>I. Echantillonnage .....</b>	<b>33</b>
1. Critères d'inclusion.....	33
2. Critères d'exclusion.....	33
3. Analyse des données. ....	33
<b>II. Matériel.....</b>	<b>33</b>
<b>III. Méthodes.....</b>	<b>34</b>
1. Prélèvement sanguin.....	34
2. Centrifugation.....	34
3. Dosage des paramètres étudiés.....	34

3.1. Dosage de D-Dimère.....	34
3.2. Dosage de Taux de prothrombine TP .....	35
3.3. Dosage de Temps de thromboplastine partiel activé TCA .....	37
3.4. Vitesse de sédimentation VS.....	38
3.5. Dosage de protéine C réactive CRP.....	39

### **Chapitre III : RESULTATS ET DISCUSSION**

1. Répartition des patients selon le sexe .....	42
2. Répartition des patients selon l'âge.....	44
3. Répartition des patients selon leurs antécédents.....	45
4. Variation des paramètres biologiques des patients.....	48
4.1. Variations des paramètres de l'inflammation.....	48
4.1.1. La CRP .....	48
4.1.2. Vitesse de sédimentation .....	51
4.2. Variation des paramètres de l'hémostase.....	53
4.2.1. Taux des D-Dimère .....	53
4.2.2. Le taux de prothrombine TP.....	55
4.2.3. Le temps de céphaline activé TCA.....	57
5. Complication post COVID-19 .....	58
6. Mortalité selon les antécédents .....	60
<b>Conclusion.....</b>	<b>63</b>

### **Références bibliographiques**

### **Annexes**

## INTRODUCTION

Vers la fin de l'année 2019, l'OMS a lancé l'apparition d'une pandémie mondiale, à Wuhan en Chine. Cette maladie est contagieuse à capacité de transmission très rapide et inconnue, nommé la COVID-19. Le nombre de personnes infectées était en augmentation soudaine et substantielle à l'échelle mondiale, des pneumonies avec atteinte de plusieurs organes étaient marquées au cours de cette pandémie (**Wu et al., 2022**). Au début de l'année 2020 cette pandémie a été évoquée en Algérie, la wilaya de Blida était classée parmi les premiers centres de l'infection par la COVID-19.

La COVID-19 est la maladie causée par le Coronavirus du syndrome respiratoire aiguë sévère 2 (SARS-COV-2). Le Coronavirus est un virus à ARN monocaténaire dont l'enveloppe est entourée de spicules formant une couronne, d'où « Corona ». L'hôte initiale de ce virus est la chauve-souris, mais qu'il pourrait avoir été transmis à un mammifère avant d'infecter l'humain (**CCNSE., 2020**).

Le principal mode de transmission interhumaine du SARS-COV-2 est le contact direct étroit et prolongé avec une personne infectée, par des gouttelettes respiratoires de toutes tailles en suspension dans l'air, et dont une moindre mesure, par l'intermédiaire d'un vecteur passive (les surfaces contaminées) (**CCNSE., 2020**).

La gravité de la maladie varie d'une personne à l'autre. Environ 15% des cas symptomatiques doivent être hospitalisés pris de tiers d'entre eux aux soins intensifs (**Tannenbaum et Sheppard, 2020**). Les personnes les plus susceptibles d'être hospitalisées ou de mourir suite à l'infection par la COVID-19 sont les sujets âgés, les obèses, les fumeurs (**Engin et al., 2020**), les personnes immunodéprimées et les personnes ayant des problèmes de santé tels que le diabète, les cardiopathies et le cancer (**Ho et al, 2020**).

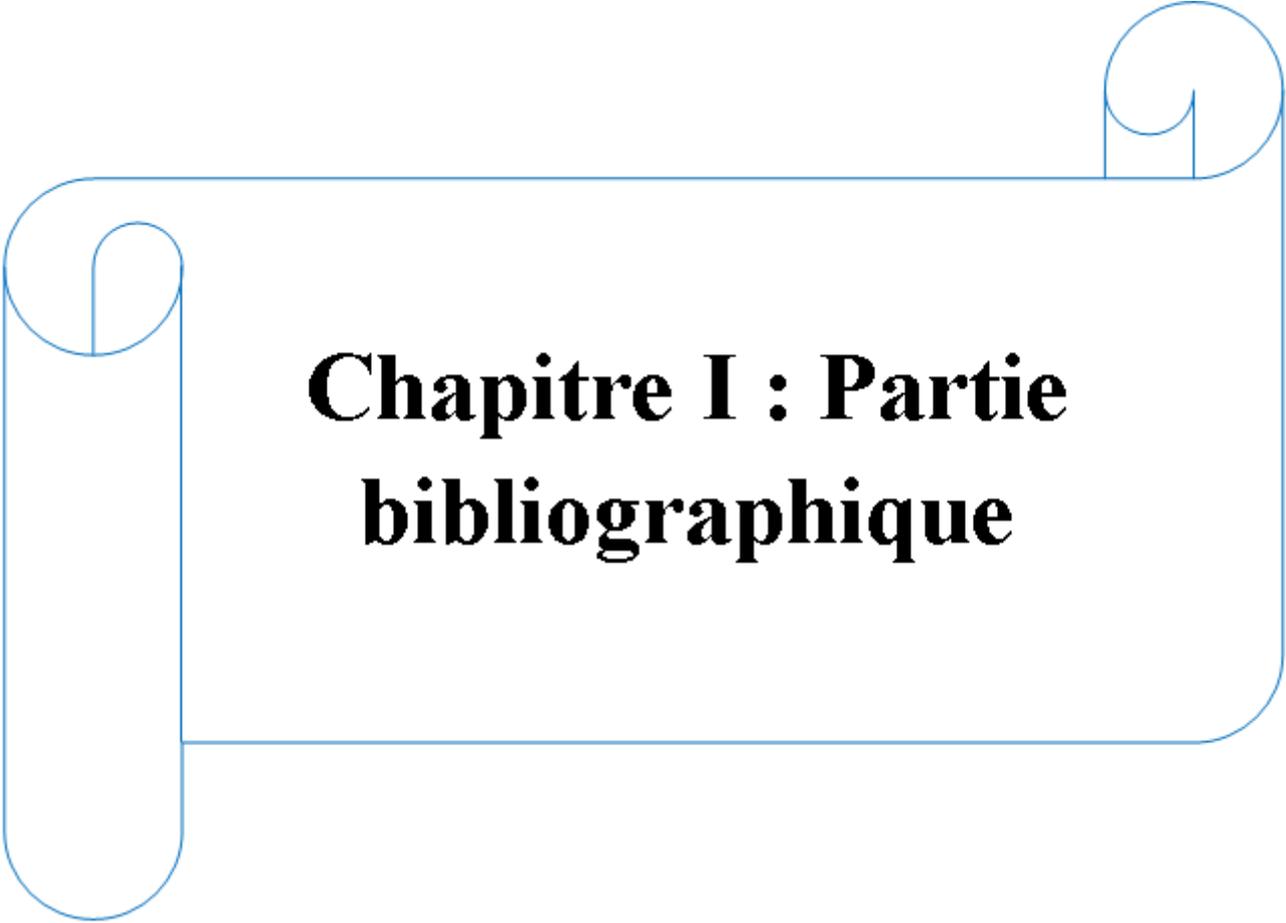
L'infection au SARS-COV-2 notamment dans des tableaux de SDRA semble associée à un nombre important d'évènements thromboemboliques, l'étude de **Trimaille et Bonnet (2020)** montre que la COVID-19 est liée à des évènements thromboemboliques fréquents observés chez les patients souffrants de formes sévères et hospitalisés en réanimation, et cela depuis les premières séries d'émergences de l'épidémie en Chine.

Une autre étude clinique a montré qu'au cours de la COVID-19 l'inflammation accrue joue un rôle dans la formation de thrombose et la survenue d'embolie pulmonaire (**Fauvel et al., 2020**).

# INTRODUCTION

---

L'objectif de Notre travail est de connaître le risque thromboembolique lié à l'infection sévère par COVID19 et les perturbations métaboliques des facteurs de coagulation (D-Dimère, TP, TCA) et les paramètres de l'inflammation (Protéine C réactive CRP et la vitesse de sédimentation VS). Cette étude a été réalisée au sein du service neurochirurgie au CHU Blida au cours de la 4ème vague, durant la période allant du mois de février au début de mois d'avril 2022, suivi par le stage pratique dans le laboratoire d'analyses au sein du service de transplantation d'organes et des tissus TOT au CHU Blida.



# **Chapitre I : Partie bibliographique**

## I. Généralité

### 1. La maladie COVID-19

#### 1.1. Définition

La COVID19 « Corona Virus Disease 2019 » est une infection virale hautement transmissible, cette maladie est causée par un coronavirus d'apparenté au coronavirus (SARS-COV1) découvert pour la 1<sup>ère</sup> fois chez les chauves-souris en 2003. La COVID19 a été identifiée à Wuhan en Chine en 2019, comme une pathologie à pneumonie respiratoire (**Xuet *al.*, 2020**).

#### 1.2. La COVID-19 à travers le monde

Le 31 Décembre 2019, la Chine alerte l'OMS sur un groupe de cas de pneumonie de cause inconnue à Wuhan, les responsables de l'OMS annoncent qu'ils ont identifié un nouveau coronavirus initialement dénommé 2019-nCov.

L'OMS annonce que la nouvelle maladie causée par SARS-COV-2 est nommée COVID-19 et déclare l'épidémie comme une pandémie.

Vers le mois de Janvier de l'année 2020 cette Coronavirus est déménagé vers l'Asie, dont le premier cas confirmé hors de Chine a été signalé à Thaïlande, suivi par la Corée, Vietnam, Taiwan et la Singapour. Des cas confirmés aux États-Unis, Brésil, la France et l'Australie sont ensuite déclarés (**Wiersinga *et al.*, 2020**).

Le 11 Février 2020, l'Egypte a signalé un cas en Afrique, et la France rapporte le premier décès par la COVID-19 (**Wiersinga *et al.*, 2020**).

L'Italie a atteint le pique de transmission, avec plus de 4 millions de cas à la fin de la pandémie, et été classé parmi les pays les plus touchés par la COVID-19 après la Chine. La Belgique, l'Espagne, le royaume uni sont aussi touchés. (**Wiersinga *et al.*, 2020**)

En 2022, plus de 500 millions de cas d'infection ont été diagnostiqués mondialement depuis le début de l'épidémie, Avec 15 millions de personnes décédées (**OMS., 2022**)

## 1.3. La COVID-19 en Algérie

Le 25 février 2020, le ministère de la santé publique a annoncé la détection d'un premier cas atteint par le coronavirus dans le territoire national, c'était un ressortissant italien. L'Algérie serait le deuxième pays du continent, après l'Egypte, a enregistré une infection au SARS-COV-2.

En Mars 2020, la wilaya de Blida était un foyer de contagion, une famille est testée positivement, la contamination a eu lieu lors d'une fête de mariage. Les Wilayas de voisinage commencent à enregistrer les cas positifs, et le virus se propage dans tout le territoire national.

L'Algérie a vécu les variantes de SARS-COV-2 et plusieurs pics ont été marqués. Le ministre de la santé publique M. Ben Bouzid a souligné que la quatrième vague a atteint son pic le 25 janvier 2022, avec 2521 cas enregistrés et 6000 hospitalisations, il ajoute que les cas en réanimation ainsi que les décès au niveau de CHU Issad Hassani à Beni Messous (Alger) ont été touchés par le variant Delta. (MSP., 2022)

Selon l'OMS, l'Algérie a entièrement vacciné 10% de sa population générale contre la COVID-19, atteignant ainsi l'objectif mondial fixé par l'OMS. Dès janvier 2021 l'Algérie a distribué des vaccins sûrs et efficaces à la population Algérienne.

En Juin 2022 l'Algérie a enregistré plus de 266 milles de cas et plus de 6 milles décès par la COVID-19 recensés dans le pays depuis le début de l'épidémie. (OMS., 2022)

## 2. L'agent pathogène

Le comité international de la taxonomie des virus a identifié le virus SARS-Cov2 responsable de la pandémie Covid19 comme apparenté au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), c'est un virus enveloppé à ARN simple brin (Wiersinga *et al.*, 2020)

### 2.1. Classification de SARS-COV-2

Le SARS-COV apparaît pour la première fois en 2002 à Foshan Chine (Zhong *et al.*, 2003) et le 2<sup>ème</sup> coronavirus MERS (syndrome respiratoire de Moyen-Orient) en 2012 (Zaki *et al.*, 2012), de la famille Coronaviridae. Le SARS-COV-2 présente une identité de séquence génomique de 79% avec le SARS-COV et de 50% avec le MERS-COV (Hu *et al.*, 2021).

Le coronavirus appartient à la sous-famille des coronavirinae, qui fait partie d'Ordre des Nidovirales. Les coronavirus se divisent en 4 genres : Alpha Coronavirus, Beta Coronavirus, Delta Coronavirus et Gamma Coronavirus.

Le SARS-Cov2 est classé comme un Béta coronavirus de la lignée « B »

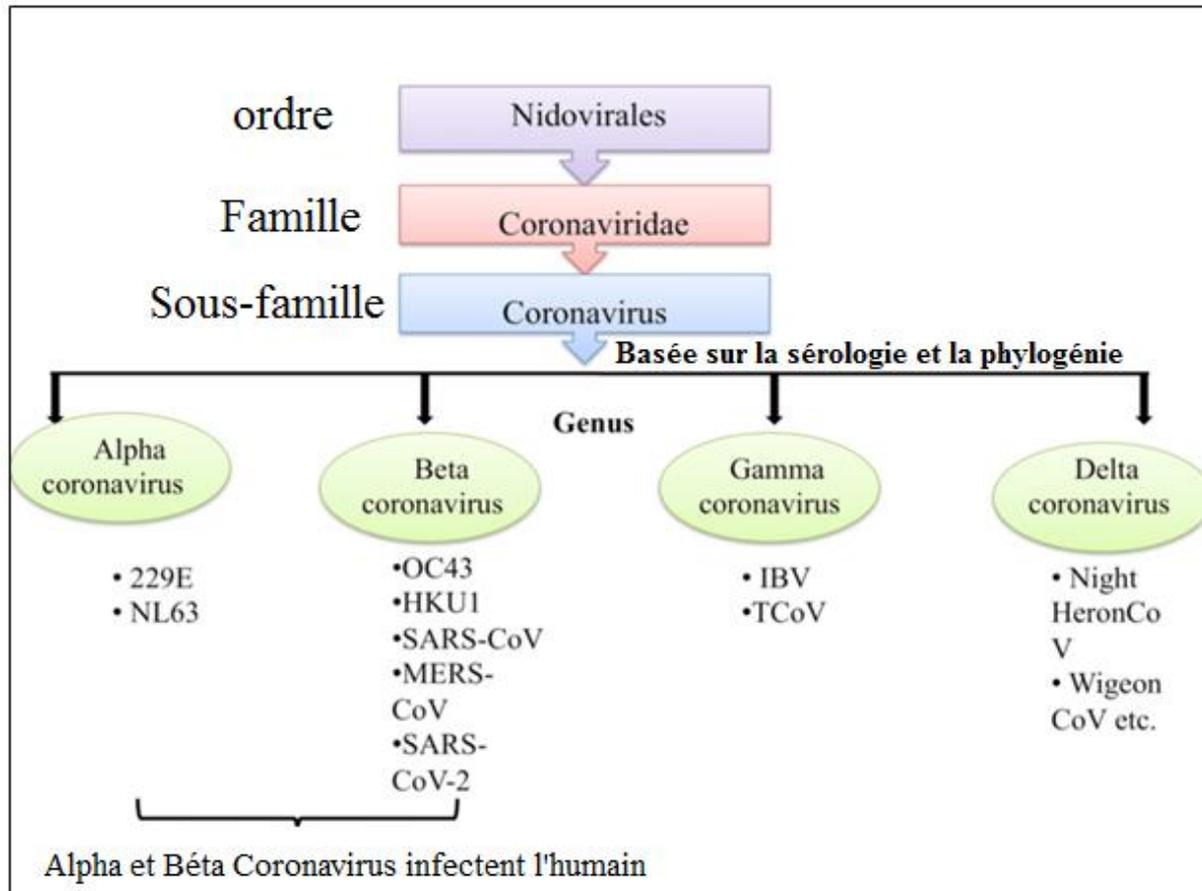
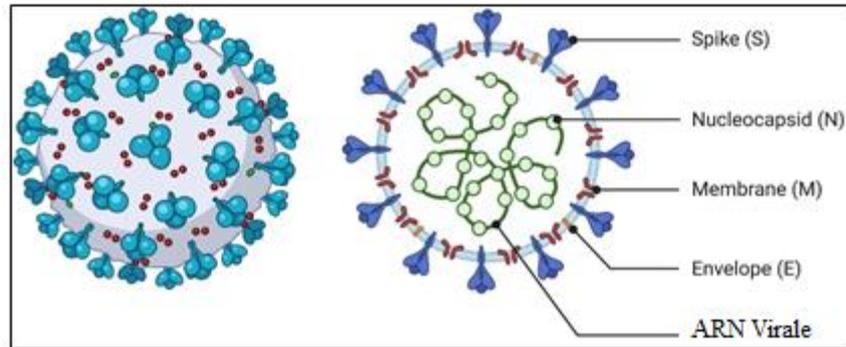


Figure1 : classification des Coronavirus (Vaishali *et al.*, 2020)

## 2.2. Morphologie et Structure virale

### ❖ Morphologie

Le SARS-Cov2 est un virus à ARN simple brin à polarité positive de 26 à 32 Kb enveloppé d'une capsidie hélicoïdale. Le SARS-Cov2 a un diamètre de 60 nm à 140 nm, avec un cœur interne Composé d'une nucléocapsidie en hélice, les virions ont des protéines transmembranaires de 9 à 12 nm, qui leur donnent l'apparence d'une couronne solaire (Lefeuvre *et al.*, 2020).

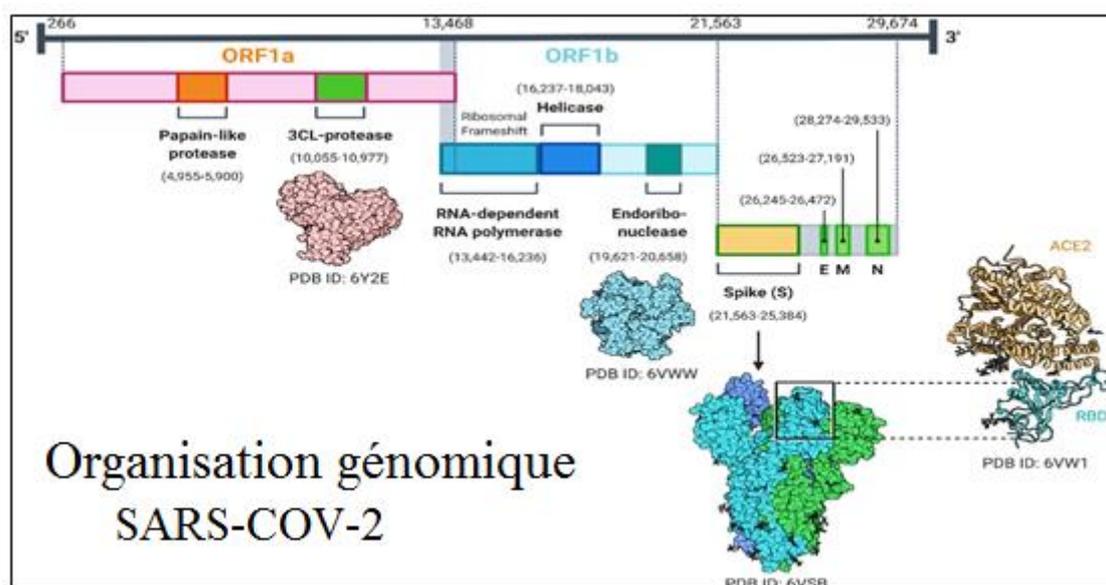


**Figure 2 :** structure de SARS-COV-2 (Khan *et al.*, 2021)

## ❖ Structure virale

### Composition génomique

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb. Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, et par la suite en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires : la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E), ainsi que la protéine de capsid (N) figure3 (Khan *et al.*, 2021)



**Figure 3 :** Composition génomique (Région RBD) et la protéine Spike de SARS-COV-2 et ACE2 (Khan *et al.*, 2021)

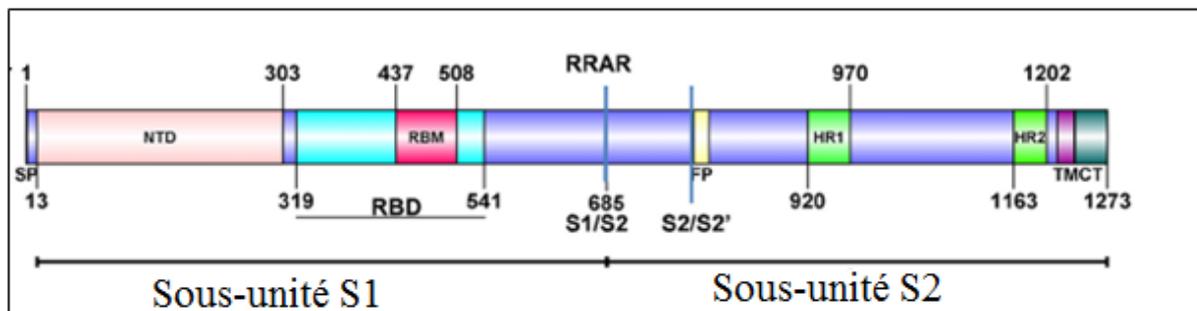
## ❖ Protéines structurales

### ➤ Glycoprotéine de l'épi (S)

C'est une glycoprotéine transmembranaire homotrimères qui dépasse la surface virale, et essentielle dans l'entrée virale par la liaison avec le récepteur de l'hôte ACE2. Chaque monomère de la glycoprotéine S contient deux sous-unités appelées S1 et S2, qui assurent respectivement l'attachement et la fusion membranaire.

La Sous-unité S1 : est divisée en un domaine N-terminal, suivi par le domaine de liaison au récepteur RBD, et deux sous-domaines conservés appelés SD1 et SD2.

La sous-unité S2 : contient le peptide de fusion FP, les éléments de répétition heptadique HR1 et HR 2, aussi le domaine transmembranaire TM, et le domaine cytoplasmique CP (Vlachakis *et al.*, 2020)



**Figure 4 : Organisation de génome de la glycoprotéine S (Arya *et al.*, 2020)**

### ➤ Protéine d'enveloppe (E)

Est essentielle à la survie de virus, de petite taille se compose du domaine N-terminal s'étend sur les neuf premiers acides aminés, le domaine hydrophobe s'étend entre 10 et 37 acides aminés et le domaine C-terminal entre 28 et 76 acides aminés, ou les 11 premiers acides aminés sont situés dans le virion tandis que la queue hydrophobe se trouve dans le cytoplasme, ce qui par oligomérisation crée un pore à travers la membrane, la protéine E forme des viroporines (Vlachakis *et al.*, 2020).

### ➤ Les Protéines de membrane (M)

Chez les coronavirus cette protéine existe sous deux formes, une compacte et une longue, ces deux formes possèdent des homodimères, le domaine N-terminal de courte longueur de 220 à 260 AA, appartient aux protéines glycosylées N-liées avec une région conservée de 12 acides aminés, et est attachée à des régions transmembranaires tripartites qui sont en outre liées au

domaine C-terminal, la protéine M est organisée en un réseau bidimensionnel et fournit un échafaudage dans l'assemblage viral . (Vlachakis *et al.*, 2020)

## ➤ Protéine de nucléocapside (N)

La protéine N est la plus abondante, sa principale fonction est de se lier à l'ARN viral pour former un noyau (ribonucléoprotéique), qui contribue à l'entrée du virus dans la cellule hôte ainsi qu'à l'interaction dans les processus cellulaires après la fusion, comme la régulation de cycle cellulaire, le traitement des antigènes et la présentation du virus.

Le génome de la protéine N comprend une région de liaison riche en sérine entre un domaine N-terminal et un domaine C-terminal, la protéine structurelle N forme les complexes RTC qui jouent un rôle important dans la synthèse du génome du virus. (Vlachakis *et al.*, 2020)

## 2.3. Le cycle de réplication du SARS-COV-2

Le virus est un pathogène intracellulaire obligatoire, doit pénétrer dans une cellule hôte pour pouvoir se multiplier.

### ➤ Fixation et pénétration

Le SARS-Cov-2 commence son cycle lorsque sa protéine S (Spike) se lie au récepteur cellulaire. Ce récepteur correspond à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ACE2, que l'on trouve à la surface des pneumocytes, des cellules endothéliales, les cellules du foie et dans l'intestin.

Après la liaison au récepteur, le changement de conformation de la protéine S facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.

La fixation de protéine S à ACE2 va induire une invagination de la membrane plasmique et le virus peut également entrer par endocytose.

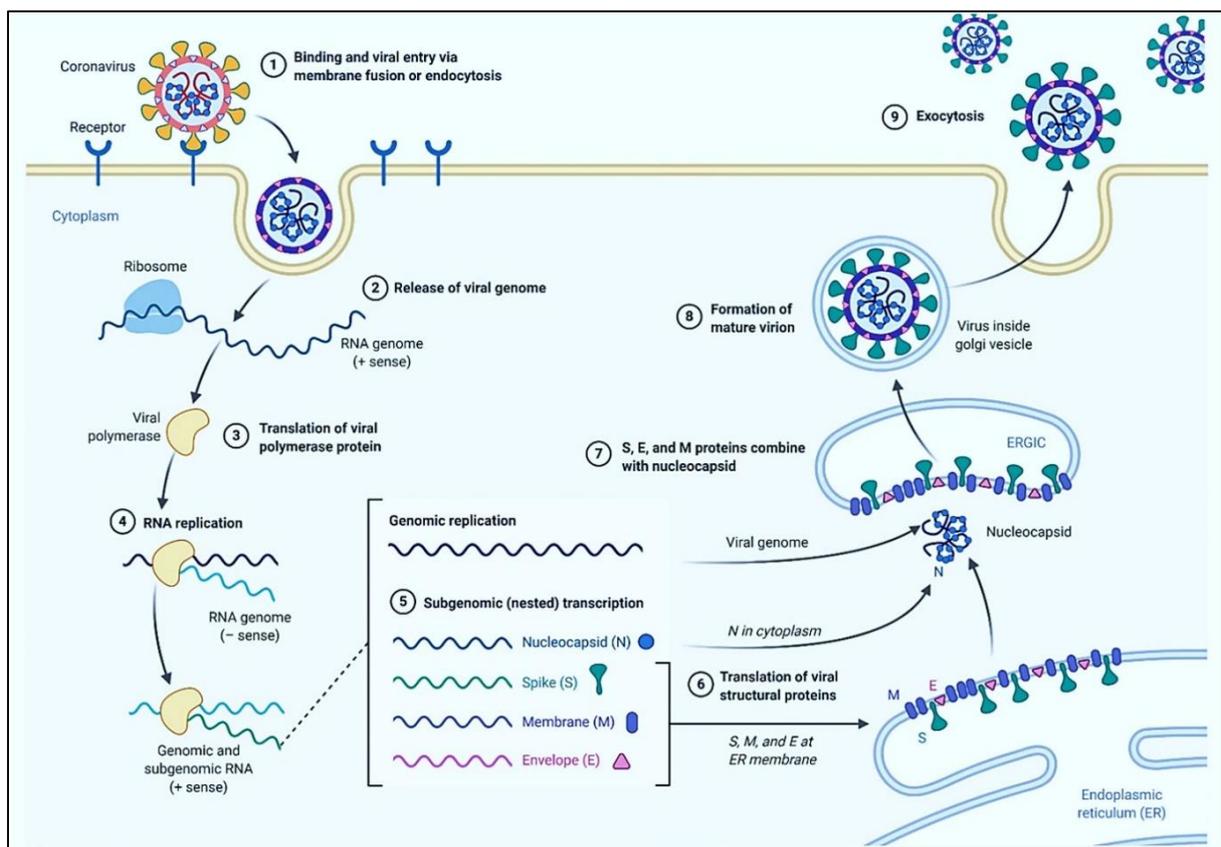
Le clivage de la protéine S au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, est réalisé par la protéase membranaire TMPRSS2 (la protéase transmembranaire à sérine 2) et la cathepsine (Hoffmann *et al.*, 2020).

## ➤ Libération du génome, synthèse des composants du virus et assemblage

Le SARS-Cov-2 libère son ARN dans le cytoplasme de la cellule hôte, ensuite l'ARN de son génome est traduit en protéines qui sont secondairement clivées pour former les protéines structurales et de multiplication virale. Les protéines virales et l'ARN du génome sont ensuite assemblés en virions dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. (Hoffmann *et al.*, 2020).

## ➤ Sortie de particules virales néo-synthétisées

Les virions constitués sont acheminés à la surface de la cellule infectée en suivant la voie de sécrétion (appareil de Golgi puis les vésicules sécrétoires) puis libérés dans le milieu extracellulaire par exocytose, ces virions sont prêts à infecter d'autres cellules. (Hoffmann *et al.*, 2020).



**Figure 5 :** cycle de réplication de SARS-COV-2 (Khan *et al.*, 2021)

## 2.4. Transmission et contagiosité

Le SARS-Cov2 se transmet principalement par les gouttelettes respiratoires lors d'un contact étroit entre un individu porteur de virus et un autre sein. La période d'incubation suivant l'exposition au SARS-Cov2 a été estimée entre 2 et 14 jours et varie selon les COV-variantes. En effet, pour les variantes Delta et Omicron, ont une période d'incubation médiane de 4 jours (**Bonny et al., 2021**)

### Les modes de Transmission

#### ➤ Gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air (**Bonny et al., 2020**).

Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (**Bonny et al., 2020**).

#### ➤ Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés. Le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les cellules intestinales, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les Urines reste à ce jour très peu décrit (**Bonny et al., 2020**).

## 2.5. Tropisme

-Atteintes pulmonaires dues à la présence d'ACE2 qui développe une réaction inflammatoire, donne un syndrome de détresse respiratoire aigüe SDRA. (**Bonny et al., 2020**)

-Atteintes de tube digestif dues à la forte expression d'ACE2 et la capacité virale d'infecté des entérocytes.

-Invasion hépatique et lésion hépatique.

-Atteintes cardiologiques, expression d'ACE2 au niveau des cellules myocardiques qui porte des insuffisances cardiaques.

-Neuro-invasion et lésions neurologiques par détection des particules virales.

-Atteintes rénales et néphropathies dues à l'expression d'ACE2 dans tous les segments tubulaires et moindre dans les glomérules.

-Dérégulation glycémique est justifiée par la présence d'ACE2 dans les îlots pancréatiques qui régule la glycémie en améliorant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline.

-Atteintes endothéliales : les cellules endothéliales expriment ACE2 de différents tissus.

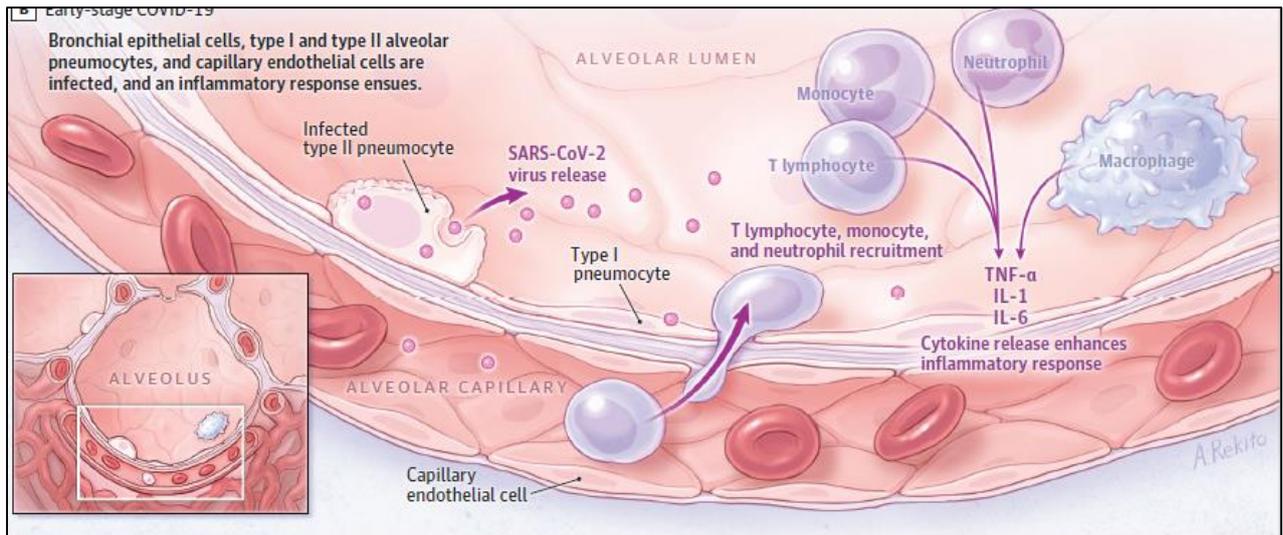
## II. Pathogénicité

### 1. Physiopathologie de la COVID-19

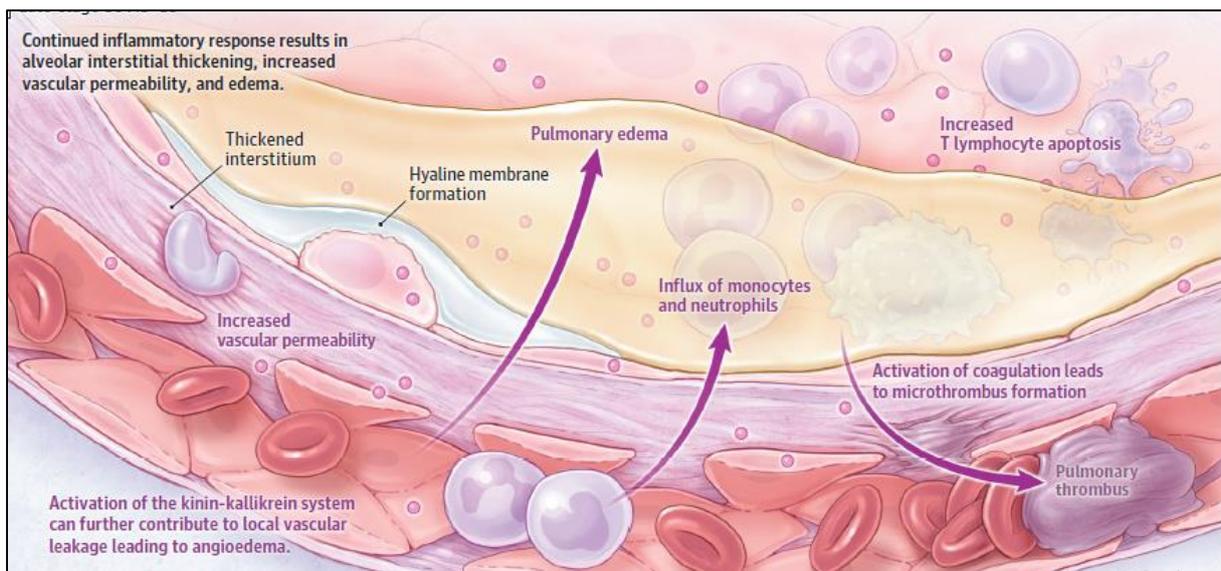
Le principal mécanisme de lésion pulmonaire dans la Covid19 est la pneumonie, qui peut être suffisamment importante pour provoquer une insuffisance respiratoire hypoxémique et dans certains cas (cas sévère de l'infection), peut évoluer vers une SDRA et finalement la mort.

La réplication de SARS-Cov2 s'accélère, l'intégrité de la barrière épithéliale-endothéliale est compromise, le virus infect les cellules endothéliales des capillaires pulmonaires, accentuant la réponse inflammatoire et déclenchant un afflux de monocytes et de neutrophiles et des lymphocytes (**Wiersinga *et al.*, 2020**).

L'infiltration des polynucléaires et des macrophages dans les espaces alvéolaires à la réponse des cytokines qui aboutit au développement des œdèmes pulmonaires avec formation d'une membrane hyaline (figure 6), compatible avec la phase précoce de syndrome de détresse respiratoire aigüe (**Xu *et al.*, 2020**), ce qui provoque un état pro-inflammatoire par la production de chimiokines et de cytokines, dont les plus abondants sont IL-1, IL-6 et TNF  $\alpha$  (**Costela-Ruiz *et al.*, 2020**) et l'inflammation peut provoquer une thrombose des vaisseaux pulmonaires associée au flux cellulaire.



**Figure 6 :** Stade précoce de l'inflammation par SARS-COV-2 (Wiersinga *et al.*, 2020)



**Figure 7 :** Stade avancée de l'inflammation par SARS-COV-2 (Wiersinga *et al.*, 2020)

## 2. La COVID-19 et L'inflammation

En cas d'infection par le SARS-CoV-2, le système immunitaire active d'abord une première ligne de défense, l'immunité innée qui s'appuie notamment sur des cellules immunitaires capables de détruire les virus de manière non spécifique puis sur l'immunité adaptative qui se met en place dans un second temps. (Li *et al.*, 2020)

De nombreuses cellules de l'organisme exprimant le récepteur angiotensin-convertant enzyme2 (ACE2) peuvent être infectées par le SARS-CoV-2 et parmi elles les pneumocytes de type 2. La liaison se fait entre la sous-unité S1 de la Spike protéine du virus par l'intermédiaire du domaine RBD (Receptor-Binding-Domain) et le récepteur ACE2, permettant ainsi l'endocytose du virus puis le relargage du matériel viral dans le cytoplasme de la cellule infectée. (Li *et al.*, 2020)

➤ La réponse immunitaire innée

L'immunité innée repose sur la reconnaissance de signaux moléculaires portés par le virus. Ces signaux moléculaires perçus par des récepteurs déclenchent des voies de signalisation qui convergent vers la production de cytokines pro-inflammatoires et d'interféron (INF) de types I et III par les cellules immunitaires (cellules dendritiques) et tissulaires (alvéolaires). En se fixant sur leurs cellules cibles, les cytokines et les interférons expriment plusieurs fonctions dans la réponse antivirale (induction d'un état antiviral, renforcement des propriétés des barrières épithéliales, induction de la mort par apoptose des cellules infectées, recrutement des leucocytes circulants) (Li *et al.*, 2020).

➤ Immunité protectrice adaptative

Un défaut de production d'interférons est observé dans les formes sévères de la Covid-19, le SARS-CoV-2 produisant différentes protéines qui interfèrent avec les interférons empêchant leur action.

Le rôle des cytokines est de réguler l'action immunitaire et de favoriser la réaction inflammatoire, réponse naturelle de défense. Au cours de l'infection par le Sars-CoV-2 peut intervenir un emballement de ce système avec activation dérégulée des macrophages et réaction d'hyperinflammation (libération massive de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6, l'IL-1 et le TNF $\alpha$ , recrutement accru de monocytes circulant dans les poumons, activation prolongée par des signaux pro-inflammatoires, auto-amplification de la réponse inflammatoire locale, dissémination systémique des cytokines inflammatoires). Au niveau de l'organe cible la forte action pro-inflammatoire de ces cytokines (orage cytokinique) est probablement responsable, en partie, d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'apoptose des cellules pulmonaires et endothéliales infectées (contribution de l'hyper inflammation aux complications thrombotiques) (Li *et al.*, 2020).

Cette hyperinflammation s'accompagne de la production, par les macrophages inflammatoires, de chimiokines recrutant les polynucléaires neutrophiles et de l'activation de ces PN dans les tissus inflammatoires (Li *et al.*, 2020).

Différents facteurs peuvent contribuer à l'hétérogénéité des réponses immunitaires contre le Sars-CoV-2. Ces facteurs sont liés à l'âge (baisse de la production d'IFN1 avec l'âge), liés au sexe, liés à des comorbidités (altération de la qualité de la réponse immunitaire influencée par l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, des maladies cardio-vasculaires) et aussi à une immunité préexistante (Li *et al.*, 2020)

## 3. La COVID-19 et l'hémostase

### 3.1. Généralités sur l'hémostase

L'hémostase c'est un processus physiologique fondamental du corps humain qui régule l'écoulement du sang et le risque de saignement ou d'hémorragie par la formation d'un caillot sanguin qui recouvre la paroi vasculaire qui a été endommagée par une traumatisme (Dubœuf et Pillon, 2010) .

Cependant il existe plusieurs troubles de cette coagulation qui font qu'elle ne fonctionne pas régulièrement, donnant lieu à différentes pathologies :

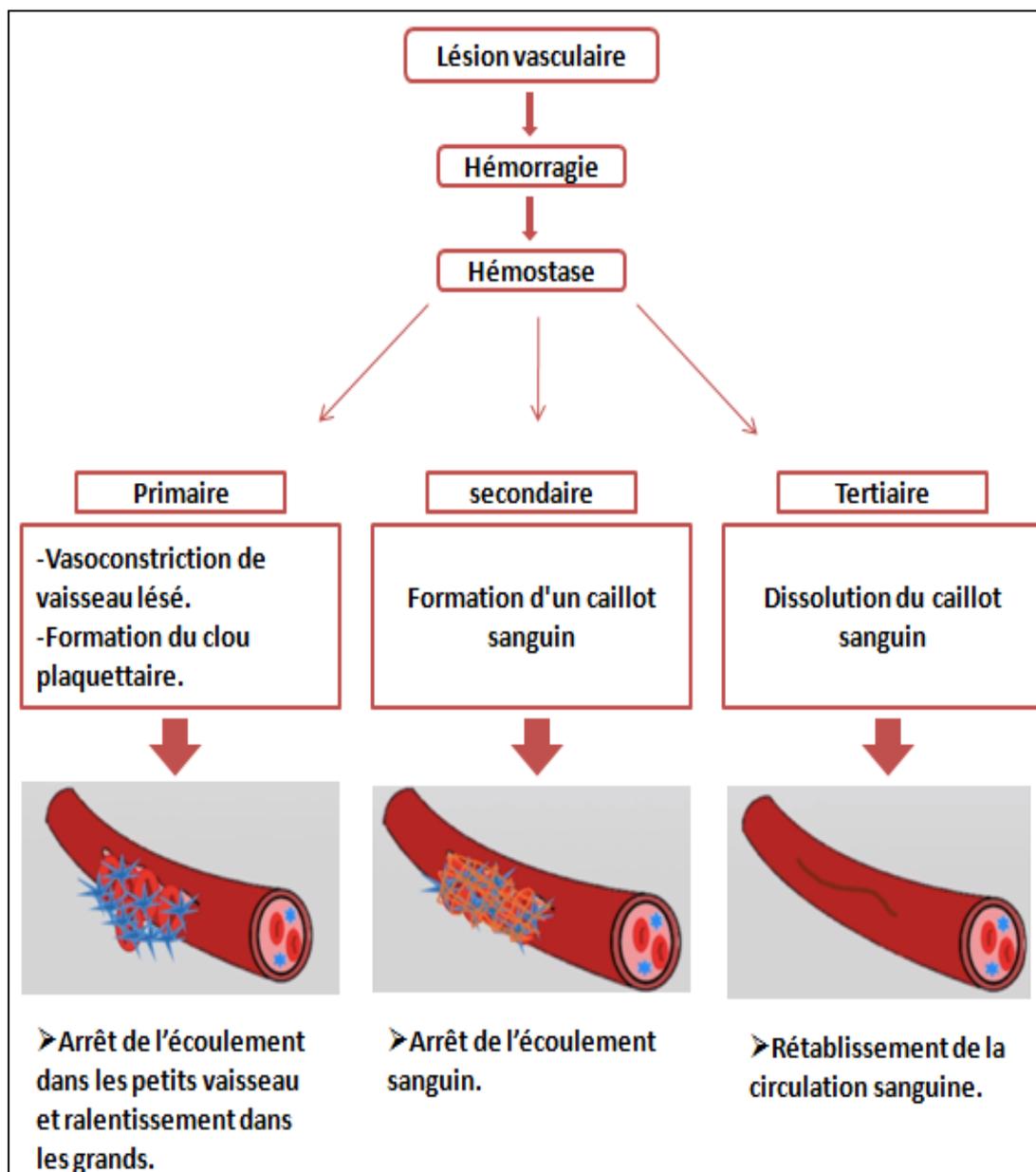
- L'hémophilie :  
C'est une insuffisance de la coagulation qui va conduire à un risque d'hémorragie puisque le corps ne sera pas capable de former les caillots pour boucher les trous dans les vaisseaux. (Jobin, 1995)
  
- Thrombose :  
C'est un excès de coagulation qui risque de provoquer des thrombus qui vont obturer les vaisseaux et donc la coagulation sera excessive. (Steve *et al.*, 2005)

La COVID-19 est associée à des complications thrombotiques sévères. Des thromboses peuvent survenir dans toutes les sévérités de COVID-19 et s'étendre de petits à grands caillots de vaisseaux (thromboses microvasculaires, embolies pulmonaires, et accidents vasculaires

cérébraux). ces évènements augmentent le risque de décès au cours de cette maladie. (Lo *et al.*, 2020)

## 3.2. Physiopathologie de l'hémostase dans la COVID-19

L'hémostase ou la coagulation sanguine se divise en 3 phases (figure 7) ;



**Figure 8** : Schéma montrant les différentes étapes de l'hémostase (Laurence P, 2019)

### 3.2.1. L'hémostase primaire

#### a- Adhésion plaquettaire

Selon **Jobin (1995)** la destruction des cellules de l'endothélium de la paroi des vaisseaux sanguins par la brèche induit un phénomène reflexe de vasoconstriction brève pour arrêter la perte du sang, les plaquettes rentrent en jeu en sécrétant tout d'abord de la sérotonine et du thromboxane entre autre pour activer d'autres plaquettes additionnelles, cela fera grâce à l'exposition du collagène présent dans le sous-endothélium et qui a été endommagé par la brèche, donc le collagène va se lier au facteur de **Von willebrand** (une glycoprotéine plasmatisque multimérique permet l'adhésion des plaquettes à son paroi vasculaire lésée) pour qu'ensuite ce facteur se lie au récepteur Gp1b qui est exprimé à la surface des plaquettes activées.

#### b- L'activation et l'agrégation plaquettaire

Les plaquettes vont alors s'activer mutuellement en expriment le récepteur **GPIIbIIIa**, qui est un récepteur important permettant l'agrégation plaquettaire par sa fixation au fibrinogène en formant des ponts inter plaquettaires. Donc les plaquettes vont réunir autour de la brèche pour la fermer mais tout cela doit être consolidé. (**Jobin, 1995**)

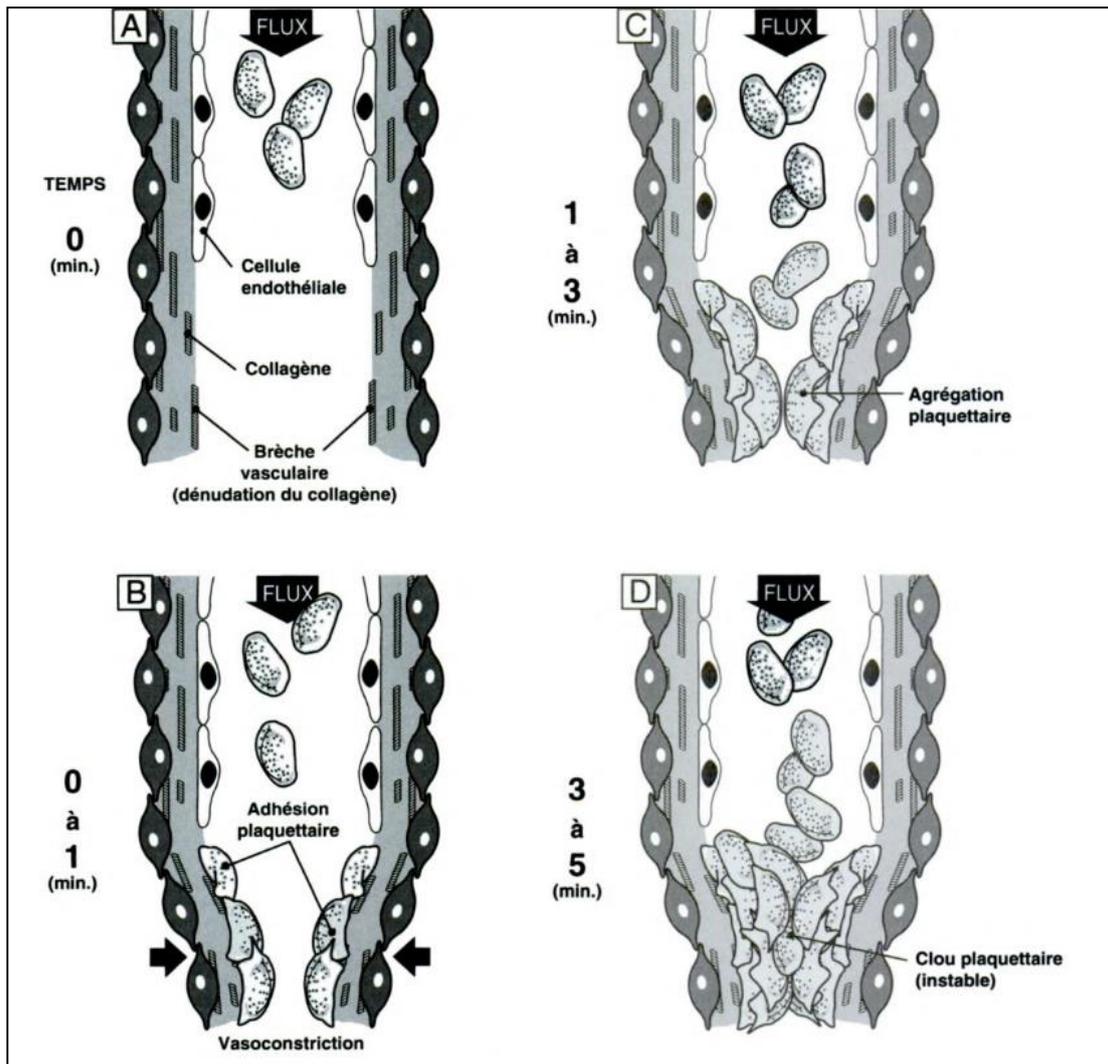


Figure 9 : les étapes de formation d'un clou plaquettaire (Jobin, 1995)

### 3.2.2 L'hémostase secondaire :

C'est la phase de la coagulation qui a pour objectif de consolider les caillots de sang qui viennent de se former.

L'activation de la thrombine qui est un facteur de coagulation est nécessaire pour la transformation du fibrinogène ; d'origine soluble en fibrine insoluble, ce qui va rendre les caillots beaucoup plus solides, et cela nécessite la rétro-activation et l'amplification de différents facteurs de coagulation (De Revel et Doghmi, 2004).

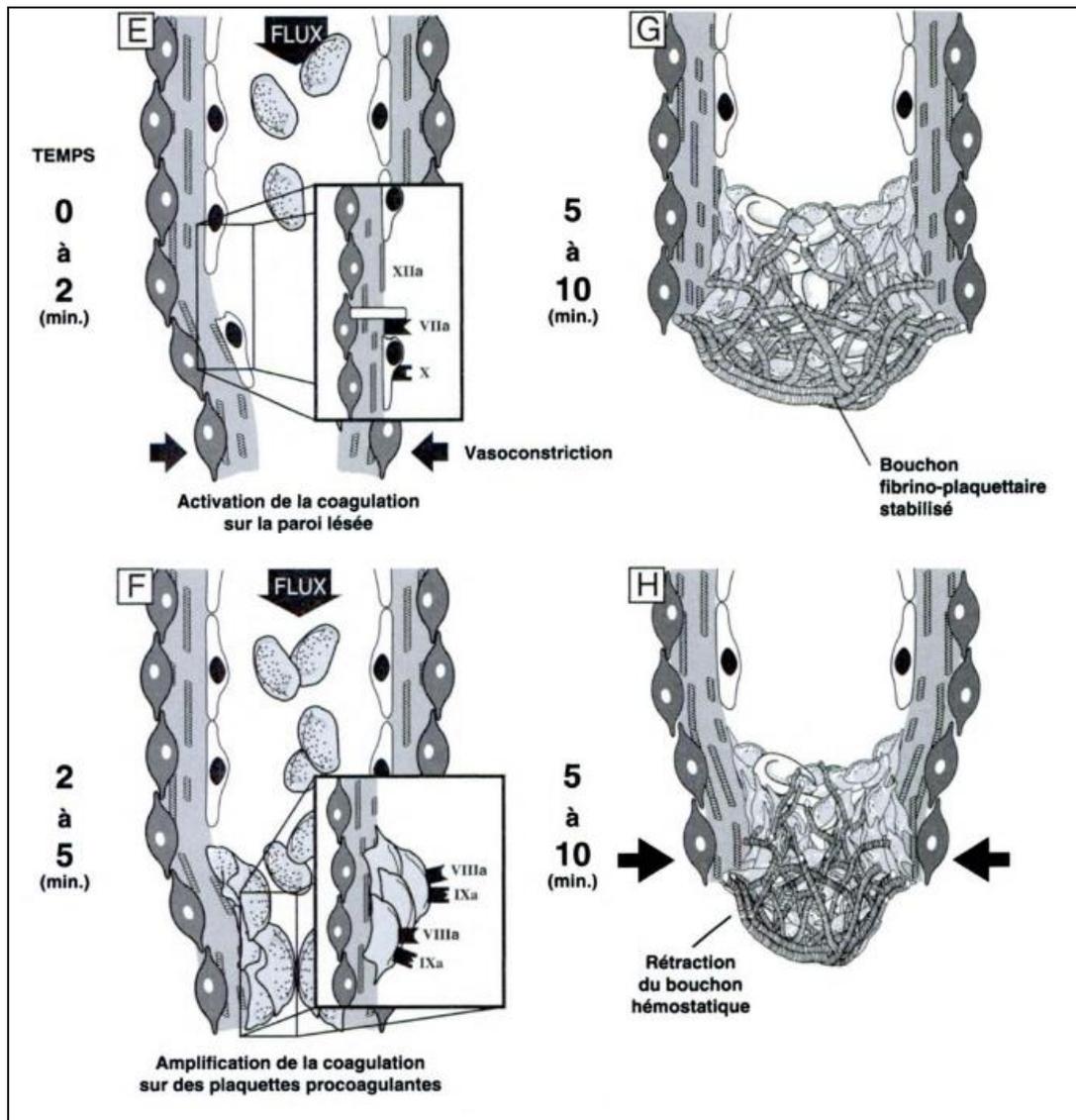


Figure 10 : les étapes de consolidation du clou plaquettaire (Jobin, 1995)

## ➤ Les Facteurs de coagulation

Les facteurs de coagulation sont des protéines plasmatiques qui participent au processus de la coagulation, ils sont identifiés par des chiffres romains, avec un « a » qui indique la forme activée. Ce sont des molécules qui circulent dans le sang à l'exception du facteur tissulaire (III) qui se libère lors d'un dommage d'un vaisseau sanguin par les cellules endothéliales (De Revel et Doghmi 2004).

La plupart de ces facteurs sont synthétisés au niveau du foie par les hépatocytes et pour certains leur production est dépendante de la vitamine K., (Laurence, 2019)

**Tableau 1 : les facteurs de coagulation. (Laurence , 2019)**

N°	Nom	Origine	Fonction
<b>I</b>	Fibrinogène → fibrine (I activée)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine)
<b>II</b>	Prothrombine → Thrombine (II activée)	Foie	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes <b>Vitamine K dépendant</b>
<b>III</b>	Facteur tissulaire		Active le facteur VII
<b>IV</b>	Calcium	Plasma	Lien phospholipide /facteur
<b>V</b>	Proaccélélerine	Foie et plaquettes	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur Xa
<b>VI</b>	Accélélerine (ancien nom Facteur Va)		
<b>VII</b>	Proconvertine	Foie	Active IX, X <b>Vitamine K dépendant</b>
<b>VIII</b>	Facteur antihémophile A	Foie	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur IX
<b>IX</b>	Facteur Christmas ou antihémophile B	Foie	Active le facteur X <b>Vitamine K dépendant</b>
<b>X</b>	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II <b>Vitamine K dépendant</b>
<b>XI</b>	Facteur Rosenthal	Foie	Active le facteur XII, IX et prékallikréine
<b>XII</b>	Facteur Hageman	Foie	Active prékallikréine et fibrinolyse
<b>XIII</b>	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	Stabilise la fibrine
	Facteur de Willebrand	Plaquettes et cellules endothéliales des vaisseaux	Transporte le facteur VIII Favorise de l'adhésion des plaquettes

### ➤ L'activation des facteurs de coagulation :

La majorité de ces facteurs circulent dans le plasma sous forme d'un précurseur enzymatique inactif ou pro-enzyme possède un site actif protéolytique au niveau de la région C terminal qui s'appelle « sérine protéase » qui est masqué tant que la molécule n'est pas activée, leur activation consiste à une hydrolyse partielle de la molécule démasquant ce site.

Le facteur activé a ainsi la capacité d'activer un autre facteur par hydrolyse dans une véritable cascade enzymatique **(De Revel et Doghmi 2004)**.

Pour les facteurs de vitamine K dépendant, le vitamine K consiste à carboxyler les résidus d'acide glutamique de la partie N terminal de la chaîne peptidique, la carboxylation est nécessaire à la fixation du calcium qui se considère un pont entre la chaîne polypeptidique et la surface phospholipide plaquettaire ou tissulaire, en absence de vitamine K le foie synthétise des facteurs décarboxylés très faiblement actifs. **(De Revel et Doghmi 2004)**

### ➤ La cascade de coagulation :

Le SARS- COV 2 peut enclencher la cascade de coagulation de deux manières :

### ✓ Par voie intrinsèque

Lorsqu'il y'a une lésion endothéliale, le facteur **XII** s'active en facteur **XIIa**, qui va lui-même activer le facteur **XI** en **XIa**, ce dernier active à son tour le facteur **IX** (un facteur anti-hémophile **B**) en facteur **IXa**. Il y'aura ensuite le facteur **VIII** (facteur anti-hémophile **A**) qui va s'activer en **VIIIa**, ces deux facteurs activés **IXa** et **VIIIa** vont former un complexe qui va activer la voie commune (**Kenway et al., 2015**).

### ✓ Par voie extrinsèque

Cette voie s'active par les polynucléaires neutrophiles qui pourraient jouer un rôle via les NET (*neutrophil extracelllular traps*), les pièges extracellulaires qu'ils émettent, et par l'exposition du facteur tissulaire par la brèche qui va se lier au facteur **VII** pour l'activer. (**Ritis et al., 2006**).

### ✓ La voie commune

Le facteur **X** peut être activé en **Xa** par la voie intrinsèque et par la voie extrinsèque, puis le facteur **V** s'active en formant avec le facteur **Xa** le complexe **prothrombinase**, ce complexe active la prothrombine (facteur **II**) en **thrombine** (facteur **IIa**), la thrombine va alors activer le fibrinogène (facteur **I**) en fibrine solide (facteur **Ia**). (**De Revel et Doghmi, 2004**)

Selon **Bonnya et al., (2020)**, une fois la thrombine est activée elle va amplifier cette cascade, cette dernière ne peut s'arrêter qu'avec l'intervention des anticoagulants naturels ; « **l'antithrombine** » inhibe l'action de la thrombine et l'activation du facteur **Xa**, « **le TFPI** » ou (*tissue factor pathway inhibitor*) inhibe l'activation du facteur **VIIa**.

Une atteinte sévère par la COVID-19 stimule la sécrétion des cytokines pro-inflammatoire qui sont responsables de l'inhibition de ces anticoagulants naturels, et donc une formation des caillots de fibrine en grande quantité dans les vaisseaux sanguins (une hyper coagulation).

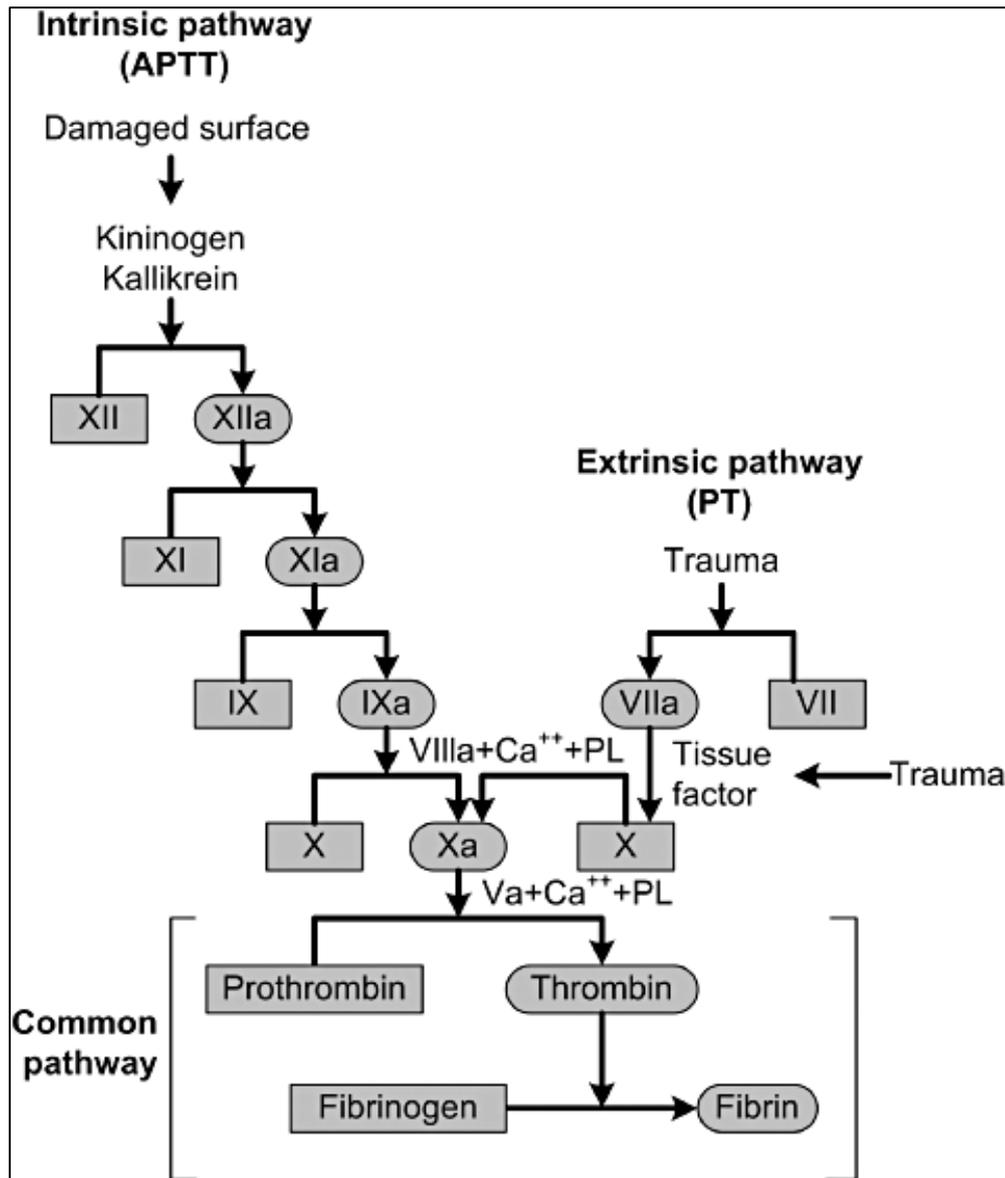


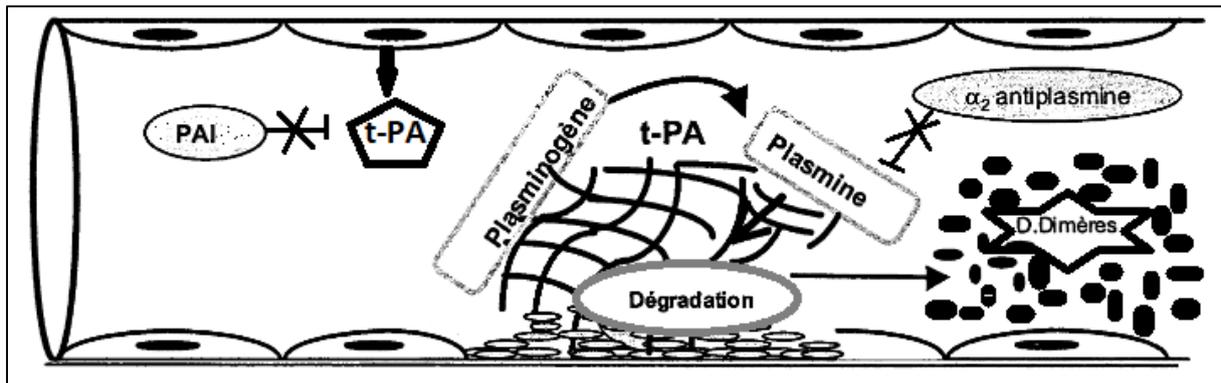
Figure 11 : la cascade de coagulation. (Adams et BIRD, 2009)

### 3.2.3 L'hémostase tertiaire : la fibrinolyse

C'est la phase qui a pour objectif d'éliminer le caillot de fibrine puisque à ce stade la brèche a été bien fermé.

Elle est bâtie selon la même conception que le système de coagulation, comprenant des molécules à activité protéolytique qui agissent sur un substrat, elle est contrôlée par un système d'activateur et d'inhibiteur qui va permettre une régulation physiologique très précise, l'enzyme clé de cette phase est la plasmine (De Revel et Doghmi 2004).

Pour cela les cellules endothéliales secrètent le **t-PA** (l'activateur tissulaire du plasminogène) qui va aller se fixer au caillot pour lier le plasminogène et l'activer sous forme de plasmine, cette dernière va dégrader les caillots sous forme de **PDF** (produit de dégradation de fibrine) qui s'appellent aussi **D-Dimère**. Ce produit va être dans le courant plasmatique en excès, et qui sera capable de se quantifier (**Sinegre et Lebreton, 2017**).



**Figure 12** : la troisième phase d'hémostase –la fibrinolyse- (**Juhan-Vague et Hans, 2003**)

### 3.3. Les anticoagulants :

#### a- Définition :

Les anticoagulants font partie des médicaments antithrombotique qui diminue la coagulabilité du sang, donc c'est la base des traitements et la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) et de la formation de thrombus dans d'autres endroits. Ainsi pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de COVID-19. Ils agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation, empêchant la formation de fibrine insoluble. Cette classe de médicaments doit être utilisée avec précaution, car leur utilisation incorrecte peut entraîner une prévention inefficace de la formation de caillots ou des saignements (**Hobart Owen Ng Tsai, 2019**).

## b- Familles d'anticoagulants :

On distingue trois familles de médicaments anticoagulants, qui sont les principales molécules utilisées dans le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques.

- **Les héparines et leurs dérivés :**

Héparine + l'antithrombine **ATIII** : inactivation de la thrombine IIa et facteur Xa

==→ pas de fibrine

Par exp : daltéparine (Fragmine), énoxaparine (Lovenox)

- **Les anti-vitamines K (AVK) :** Ils inhibent les facteurs vitamine-K dépendants. Par exp : acénocoumarol (Sintrom, Minisintrom)

- **Les AOD :** anticoagulant oraux directs, inhibent l'activité du facteur Xa dans le cas de Xarelto et l'Eliquis, facteur IIa dans le cas de Pradaxa (**Gilbert et Siguret, 2016**).

## III. Diagnostic

Le diagnostic de covid19 se base sur l'histoire épidémiologique, la manifestation clinique ainsi que la confirmation de la pathogénicité par différents tests.

La gravité de l'infection au covid-19 varie en fonction de la virulence de la variante du SARS-Cov2 et la réponse immunitaire de l'hôte avec les manifestations cliniques allant de l'infection asymptomatique au syndrome inflammatoire sévère et au dysfonctionnement de plusieurs organes (**Waechter et al., 2021**).

### 1. Symptômes cliniques

Le SARS-Cov2 a la particularité de ne pas toujours provoquer de symptômes alors les personnes infectées asymptomatiques peuvent transmettre le virus (**Waechter et al., 2021**).

L'OMS a établi un système de classification pour la maladie covid19 définissant les critères cliniques comme suit :

**Tableau 2 : Critères OMS des formes cliniques de la COVID-19 (Waechter *et al.*, 2021)**

	Phase1 : stade virale de voie respiratoire supérieur		Phase 2 : stade Pulmonaire	Phase3 : hyper-inflammation
Mécanisme	Réplication virale dans les Voie respiratoires supérieures		Réponse inflammatoire dérégulée dépendante de l'hôte	Dérégulation entraine une tempête de cytokine puis des défaillances systémiques
Stade d'infection	Asymptomatique	Légère	Modéré	Sévère et état critique
Symptômes	Pas de signes cliniques	Signes pseudo-grippaux : Pour 80% Fièvre, fatigue myalgie, mal de gorge, dyspnée sans essoufflement. Signes gastro intestinaux : 20% Diarrhée, nausée, vomissement douleurs abdominales	Signes de maladies de voies respiratoires inférieures à l'examen physique Pneumonie Saturation en oxygène dans l'air ambiant supérieure à 94%	Insuffisance respiratoire aigüe ; choc septique ; et / ou défaillance multi-viscérale hypoxémie évidente Saturation en oxygène dans l'air ambiant inférieur à 93%

## 2. Facteurs d'aggravation

- L'âge : les personnes âgées supérieurs à 60 ans. (**Waechter et al., 2021**)
- Terrain d'immunodépression congénitale ou acquise : infection à VIH (**Waechter et al., 2021**)
- Antécédents cardiovasculaires : insuffisance cardiaque, HTA compliquée, AVC, coronaropathie, chirurgie cardiaque (**Waechter et al., 2021**)
- maladies métaboliques : diabète non équilibré (**Waechter et al., 2021**)
- maladies rénales chroniques, dialyse (**Waechter et al., 2021**)
- maladies respiratoires chroniques : fibrose pulmonaire (**Waechter et al., 2021**)
- cancer évolutif sous traitement (**Waechter et al., 2021**)
- insuffisance hépatique (**Waechter et al., 2021**)
- Obésité, IMC > 30 K (**Pateron et al., 2020**)
- Sédentarité (**Sallis et al., 2021**)

## 3. Tests de diagnostic

### a. RT-PCR

C'est un test quantitatif des bases d'ARN utilisant la transcription inverse en chaîne par polymérase (RT-PCR) ; le test est basé sur le prélèvement d'un écouvillon de gorge et de nez contenant le matériel génétique de SARS-Cov2 (l'ARNs), l'ARN viral est utilisé comme modèle pour la transcription inverse et la conversion en ADN. La PCR permet l'amplification de matériel génétique équivalent à la charge virale.

L'avantage des tests PCR est la détection précoce de l'infection virale et la capacité de détecter la présence d'un petit nombre de virus, les amorces utilisées sont conçues pour la région hautement conservée. Le test RT-PCR reste l'outil diagnostique de référence. (**Al-Rohaimi et Al Otaibi 2020**)

### b. Tests Sérologiques

C'est la détection des anticorps sériques spécifiques du SARS-Cov2, les tests sérologiques détectent généralement le taux d'anticorps dans le sérum, ce qui indique une situation d'infection permanente, les IgM indiquent les stades viraux précoces et les IgG indiquent les

stades ultérieurs de l'infection , les méthodes sérologiques montrent une bonne spécificité et sensibilité, avec une précision d'environ 80% lors de l'infection par COVID19, comme le dosage immunologique lié à l'enzyme ELIZA est largement utilisé pour la détection d'anticorps anti-SARS-Cov2 (**Xianyong *et al.*, 2022**)

### c. Tests antigéniques

Le principe repose en générale sur l'immuno-chromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu de résultats environ 10-15 minutes, bien inférieur à la plus rapide des solutions de PCR. Et les performances de ces tests rapides de détection d'antigène sont inférieures à celle de la PCR. (**Hantz., 2020**)

### d. La tomodensitométrie TDM

L'apport de l'imagerie thoracique dans la prise en charge du COVID-19 réside principalement dans la détection précoce des lésions pulmonaire.

L'imagerie thoracique a démontré son rôle précieux dans la mise en point de cette pneumopathie, car elle montre une sensibilité élevée mais qui n'est pas spécifique à cette pathologie. Les signes les plus souvent retrouvés en TDM sont les opacités en verre dépoli de topographie périphérique et bilatérale, avec une atteinte plurilobaire et essentiellement postérieure.

Des études montrent qu'il y a une corrélation entre l'évolution des lésions parenchymateuses, la durée de la maladie et l'évolution clinique du patient (**Mahsouli *et al.*, 2020**).

## **4. Bilan Biologique dans le milieu hospitalier**

### **4.1. Bilan Inflammatoire**

#### **4.1.1- La protéine C réactive CRP**

Protéine de la réaction inflammatoire à cinétique très rapide. Sa demi de vie est de 12 h. sa concentration plasmatique augmente dès la 6ème heure. Elle joue un rôle dans l'opsonisation facilitant la phagocytose, elle active le système de complément. Son dosage est justifié pour la recherche et le suivi d'un syndrome inflammatoire débutant.

La CRP augmente dans la COVID-19, à la réponse des cytokines sécrétées par les monocytes au cours de l'infection virale de SARS-COV-2.

## 4.1.2 Vitesse de sédimentation VS

D'après **Dubost *et al.*, (1994)** la vitesse de sédimentation explore la capacité de globules rouges à former les rouleaux qui sédimentent plus vite que les cellules isolées. Cette capacité dépend surtout de la concentration plasmatique en macromolécules asymétriques (surtout le fibrinogène) qui neutralisent les charges négatives d'autoré pulsion présentes à la surface des hématies, elle peut être utilisée comme examen de débrouillage chez des patients dont l'organicité des symptômes est douteuse, une VS > 10, 20, 30 ou 40 mm après 1h est toujours associée à une pathologie sérieuse et impose une exploration poussée.

La VS est utile pour le diagnostic de certaines maladies inflammatoires comme la COVID-19 ou auto-immune, Malgré son manque de sensibilité et de spécificité la VS reste utile en association avec CRP.

## 4.2. Bilan d'hémostase

Selon **ELGohary, (2021)**, les paramètres hémostatiques les plus variablement associée à la gravité de cette maladie sont : D. Dimères (PDF), temps de prothrombine (TP) et temps de céphaline ative (TCA).

### 4.2.1 D. Dimères

Produit de dégradation de la fibrine ; sont des marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse, chez les patients sains, ils sont présents en petite quantité dans le plasma en raison du renouvellement physiologique du fibrinogène plasmatique, par contre chez les patients atteints de COVID-19, l'élévation des D. Dimères est fréquent (>500 à l'admission). (**Wei-jie Guan et al., 2020**)

Le principal intérêt du dosage des D-dimères est le diagnostic d'exclusion des maladies thromboemboliques veineuses, évaluer les risques récidive d'une telle affection, et définir la durée optimale d'un traitement anticoagulant (**Sottiaux, 2019**)

### 4.2.2-Test TQ (Temps de Quick)

C'est un test chronométrique qui permet d'explorer les déficits en facteurs de la voie du facteur tissulaire, aussi appelée voie extrinsèque de la coagulation, impliquant les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène. En présence de thromboplastine d'origine humaine (recombinante ou

placentaire) ou animale (lapin), mime l'activation de la coagulation par le facteur tissulaire en présence d'un excès de phospholipide et le temps de formation de caillots est enregistré.

Le déficit des facteurs de coagulation peut être lié à un défaut de synthèse et /ou à une consommation excessive, et/ou un déficit constitutionnel, ou présence d'un inhibiteur anti-phospholipide. L'intérêt de dosage de prothrombine est le diagnostic et suivi d'une coagulopathie de consommation. (Claire *et al.*, 2019).

### 4.2.3-Test TCA (temps de céphaline avec activateur)

C'est un test chronométrique permettant de dépister les déficits en facteurs de la voie commune de la coagulation (fibrinogène, II, V, X) et de la voie des facteurs contacts (ou voie endogène ; facteurs VIII, IX, XI, XII). Le déficit des facteurs est soit constitutionnel, ou lié à un défaut de synthèse ou une consommation excessive en facteurs.

Les différents réactifs disponibles varient en termes de nature et de concentration des phospholipides (céphaline d'origine animale, végétale, phospholipides synthétiques) et d'activateur (silice, acide ellagique, célite, kaolin). Le test présente une sensibilité variable aux déficits en facteurs et aux anticoagulants circulants quelle que soit leur nature, (Anti-phospholipide, anti-facteurs, héparines, anticoagulants oraux directs) (Claire *et al.*,2019).

## 5. Traitement

Prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 est selon les stades de l'infection. (OMS,2020)

### a- La prophylaxie

La stratégie prophylactique consiste à prévenir l'infection par SARS-Cov-2 .elle se fait essentiellement par la vaccination ; elle cible la population générale et prioritairement les patients à risque de forme grave du fait de leur comorbidités telles que les sujets âgés, diabétique, hypertendus, patients atteint des maladies chroniques ....etc. Ainsi que les professionnels de santé très exposés.

### b- L'isolement

Est recommandé pour tous les cas suspects ou confirmé de COVID-19 pour contenir la transmission de virus ; lieu d'isolement dépend du parcours de soins COVID établie et le stade de l'infection soit dans un établissement de santé, équipement collectif ou au domicile.

### c- Le traitement des formes bénignes

C'est un traitement symptomatique

- Alimentation adapté et réhydratation adéquate.
- Les antipyrétiques : en cas de fièvre et douleur.
- Supplémentation par les vitamines (vit C et vit D) ; et aussi Zinc.
- Pas d'indication de l'antibiothérapie ou l'antibioprophylaxie.

### d- Le traitement de formes modérées

C'est le traitement de la pneumonie,

-Consiste sur la surveillance étroite des patients atteints de COVID-19 par l'utilisation d'oxymétrie à domicile afin de détecter tout signe ou symptôme d'aggravation de la maladie telle que dyspnée, douleur thoracique.

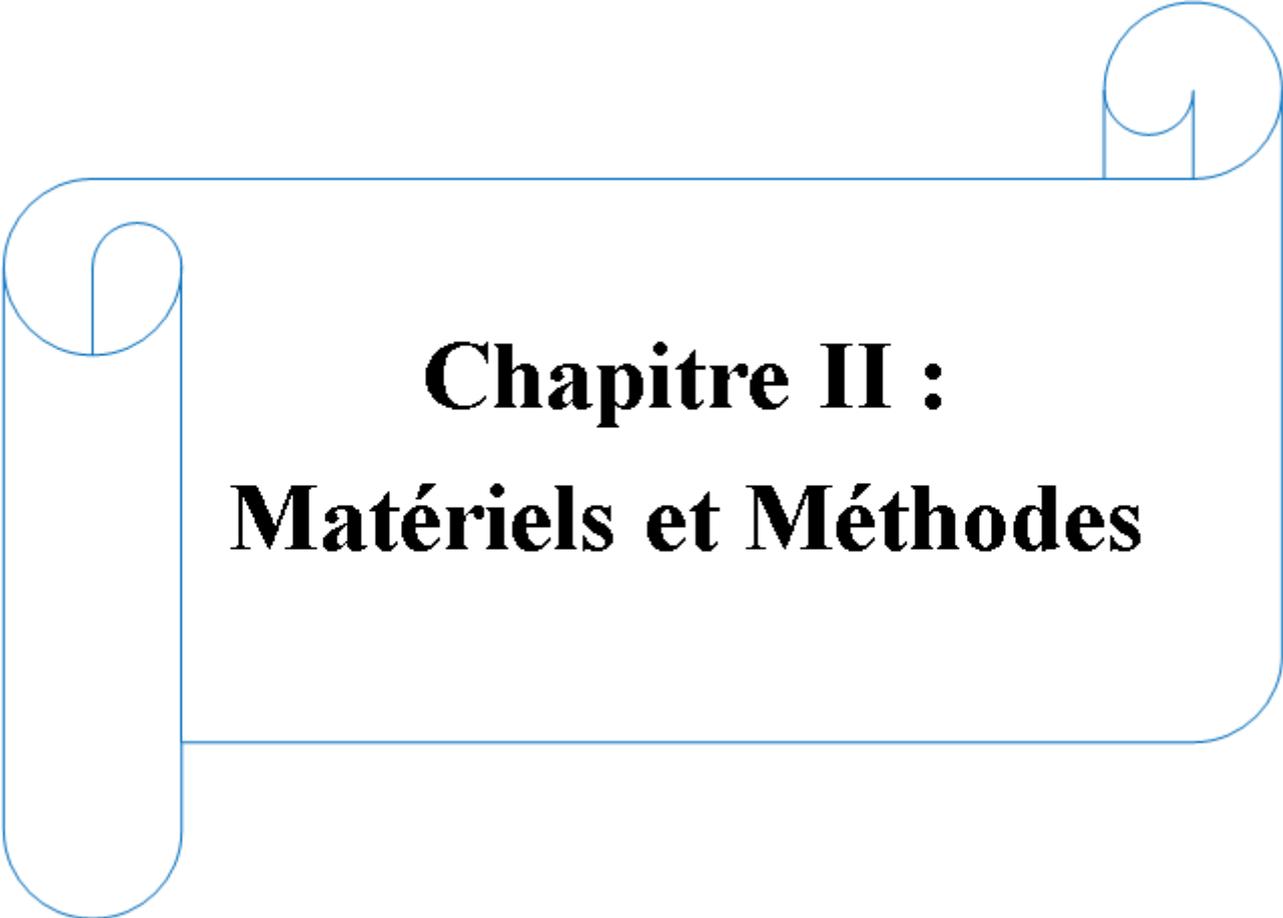
-Pas d'indication d'antibiothérapie, mais en Algérie ils utilisent l'Azithromycine et l'anticoagulation pour les malades à risque.

### e- Le traitement des formes sévères et critiques :

C'est le traitement de la pneumonie sévère, et se fait dans un milieu hospitalier avec suivies des comorbidités : Diabète, HTA, Asthme...etc.

**Tableau 3 : Traitement de forme sévère**

Traitement	Indication	Modalités
Hydroxychloroquine Et Azithromycine	Standard	Cp 200mg *3 de J1 à J10 Et 500mg à J1 250mg de J2 à J5
Anticoagulants	Dose préventives  Dose curatives	Enoxaparine 4000UI/J Ou Tinzaparine 3500/J  Enoxaparine 4000UI/J (100UI /Kg/12H) Ou Tinzaparine 175UI/Kg/J
Oxygénothérapie	SpO2 <95%	
Corticoïdes	Aggravation	Dexaméthasone 6mg/Kg/J
Antibiotique	Selon les signes cliniques de surinfection	



## **Chapitre II :**

# **Matériels et Méthodes**

### I. Echantillonnage

Notre étude est Rétrospective, descriptive et analytique incluant 110 patients infectés par la Covid-19 hospitalisées au niveau du service de neurochirurgie au CHU de Blida dans la période de la 4<sup>ème</sup> vague allant du mois de novembre 2021 au mois de février 2022.

Cette étude a été réalisée durant la période du mois de février au début d'avril 2022. On a procédé à la récolte des résultats archivés de ces patients, suivi par le stage pratique au niveau de laboratoire de transplantation de tissus et d'organe (TOT) CHU Blida.

- Dans chaque dossier ont été relevés :
  - Les données sociodémographiques (le sexe, l'âge).
  - Les antécédents pathologiques.
  - Le bilan biologique : D. Dimères, TP, TCK, CRP, VS.
  - Les complications post COVID-19.

Les résultats obtenus ont été rapporté sur des tableaux (**Annexe 02**).

#### 1. Critères d'inclusion

Tous les dossiers des patients atteints du covid-19 et surtout de ceux qui ont été dans un état sévère.

#### 2. Critères d'exclusion

Tous dossiers inconnus, incomplets.

#### 3. Analyse des données

Cette partie a été réalisée en utilisant le programme Microsoft Office Excel 2013.

Les résultats ont été exprimés en moyenne  $\pm$  écart type et la comparaison entre les moyennes a été effectuée par le test de Student.

### II. Matériels

Tubes de prélèvements ; Centrifugeuse ; Coagulomètre ; Micropipettes ; Tubes de Westergreen ; Seringues ; Plaques (**Annexe 01**)

### III. Méthodes

#### 1. Prélèvement sanguin

- Le prélèvement est réalisé par des personnes qualifiées (infirmiers), sur des patients hospitalisés, généralement au niveau de la veine du pli du coude après une désinfection alcoolique (sans garrot pour D. Dimères, TP, TCK)

- Le sang est récupéré dans des tubes citratés (contient citrate de sodium tamponné au 3.2% (0.109M) comme anticoagulant) et des tubes secs, dont chacun porte le nom et le prénom du patient avant qu'il soit orienté au laboratoire pour le dosage.

#### 2. Centrifugation

- Pour les D.Dimères, TP et TCK : centrifugation à 3000 tours/min pendant 10 min.

- Pour CRP : centrifugation à 3000 tours/min pendant 3 min.

#### 3. Méthodes de dosage des paramètres étudiées

##### ❖ Dosage de D.Dimères:

C'est un dosage immunologique optimisé par l'emploi de microparticules pour la détermination quantitative du taux de D-dimères dans le plasma humain citraté sur des analyseurs de coagulation.

##### ➤ Principe de dosage

Le dosage se réalise par un réactif qui consiste en particules de polystyrène couplées à des anticorps monoclonaux spécifique à D-dimère. Quand le plasma avec D-dimère est mélangé avec les particules de polystyrène et le tampon de réaction, les particules agglutineront, donnant lieu à une dispersion de la lumière augmentée. L'échantillon est exposé à une longueur d'onde de 400 à 600 nm et l'augmentation en turbidité est mesurée. Cette dernière est proportionnelle à la quantité en D-dimères dans l'échantillon.

### ➤ Mode Opérateur

**Tableau 4:** Mode opératoire du dosage des D-dimères.

Pipeter l'échantillon, CAL ou le contrôle HIGT/LOW dans des cuvettes	25µl
Ajouter BUF	100µl
Préchauffer	2 à 10 min
Transférer la cuvette à la position de mesure et activer l'optique	
Ajouter RGT préchauffé	50µl
Aspirer 15 fois en répétition en utilisant une pipette	

### Valeurs de référence :

D-dimères < 500 ng/mL (Gardiner *et al.*, 2005)

### ❖ Dosage de TP (Taux de prothrombine) et INR

#### ➤ Principe de dosage

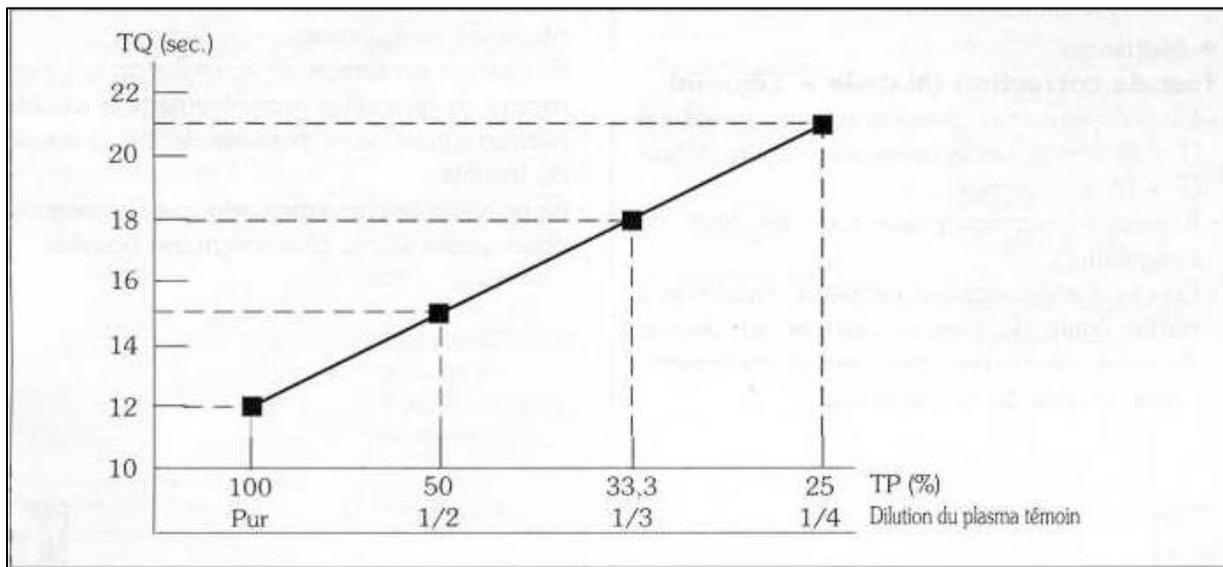
Le temps de Quick correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté déplaquetté après l'addition d'une source de facteur tissulaire (thromboplastine calcique) à 37°C ; exprimé en second ou en pourcentage par rapport à un témoin.

La recalcification du plasma en présence du facteur tissulaire engendre un facteur X activé dont la formation de thrombine et en fin un caillot de fibrine insoluble est apparait.

#### a. Taux de prothrombine TP

Lorsque le temps de Quick est exprimé en pourcentage par rapport à un plasma témoin, grâce à une droite d'étalonnage (droite de Thivolle), il permet de déterminer le taux de prothrombine (TP) dont la valeur usuelle est comprise entre [70 - 130] %.

La droite de Thivolle est obtenue à partir de dilutions successives de plasma témoin « Normal », (donneurs de sang « sains ») dont le TP est égal à 100 % lorsqu'il n'est pas dilué, à 50% lorsqu'il est dilué au demi, etc.



**Figure 13 :** la droite de Thivolle (référence)

### b. INR (international normalized ratio)

Le taux de prothrombine peut être converti à des valeurs comparables à l'échelle internationale à l'aide de « l'indice de sensibilité international (ISI), où ISI est l'indice de sensibilité internationale du réactif

L'INR est le rapport du TQ d'un malade sur celui d'un témoin, Ce rapport permet de standardiser le temps de Quick, afin d'éliminer les biais pouvant être associés à des variations

$$\text{INR} = (\text{TQ} [\text{malade}] / \text{TQ} [\text{témoin}]) \text{ ISI}$$

### ➤ Mode opératoire

**Tableau 5** : Mode opératoire du dosage de TP.

Préchauffer la réactive thromboplastine calcique à 37°C avant l'utilisation et préchauffer les tubes à essai	
Pipeter le plasma ou le contrôle dans un tube à essai Préchauffé	100ul
Incuber 3minute à 37°C	
Ajouter de Réactive préchauffé	200ul
Déclencher le chronomètre au moment de l'addition de Réactive et puis enregistrer le temps nécessaire pour la formation de caillots	

### ➤ Valeurs de référence

- Temps de Quick : le TQ normale est entre [12 - 15] secondes

Le TQ de patient ne doit pas être > 2 secondes par rapport au témoin, le rapport

TQM/TQT > 1.2 est pathologique (**Berthélémy, 2015**)

-Taux de prothrombine : est de [70-100%] chez l'adulte, les valeurs > 100% n'ont pas de signification cliniques contrairement aux valeurs < 70% qui sont considérées comme pathologiques (**De Revel et Doghmi, 2004**).

-INR : la valeur d'INR cible est compris entre [0.8-1.2], doit être égale à 1 chez les personnes qui ne prennent pas de traitement anticoagulant, chez les patients sous traitement AVK, l'INR cible est compris entre [2 – 3].

### ❖ Dosage de TCA temps de thromboplastine partiel activé ou (temps de céphaline koline activé TCK)

#### ➤ Principe de dosage

Le temps de thromboplastine partiel activé exprimé en second est utilisé afin de mesurer le temps de formation de caillots dans le plasma, en présence de calcium, d'un substitut

plaquettaire (Céphaline) en ajoutant un activateur (l'acide ellagique) le phospholipide remplace les plaquettes pour l'activation.

### ➤ Mode opératoire

**Tableau 6** : Mode opératoire de TCA de la coagulation.

Préchauffer le Réactive 2 contient CaCl <sub>2</sub> à 37°C avant l'utilisation et préchauffer les tubes à essai	
Pipeter le plasma patient ou le contrôle dans un tube à essai préchauffé	50ul
Ajouter Réactive de céphaline et acide ellagique	50ul
Mélanger soigneusement et incuber 3minute à 37°C	
Ajouter le Réactive 2 contient le CaCl <sub>2</sub> préchauffé	50ul
Déclencher le chronomètre au moment de l'addition du Réactif puis enregistrer le temps nécessaire pour la formation de caillots	

### ➤ Valeurs de référence

-TCA : les valeurs normales se situent entre [24-41 secondes] en fonction du réactif (activateur de céphaline utilisé de l'instrument par chaque laboratoire)

On considère qu'un TCA est pathologique pour une valeur > 6 à 10 secondes au-dessus du témoin

Le rapport TCA malade /TCA témoin de TCA normale < 1.2 (Schved et Gris, 1997)

### ❖ Mesure de Vitesse de sédimentation VS

#### ➤ Principe

C'est une technique qui correspond au dépôt de globules au fond d'un tube de sang gradué laissé au repos. Elle mesure le degré d'inflammation de l'organisme en fonction de la viscosité

sanguine qui est en partie liée aux anticorps. Chez un sujet normal, elle est à la première heure inférieure à 5 mm, mais ces normes augmentent avec l'âge (**Godeau *et al.*, 2000**).

### ➤ **Mode opératoire**

-Après avoir bien homogénéisé le sang dans les tubes citrate tri sodique ou EDTA, plonger le tube de Westergreen dans celui du sang que l'on aspire à l'aide d'une seringue avec tuyau adapté aux tubes jusqu'au repère 0.

-Le tube de Westergreen est ensuite placé sur son support en position verticale et on note le temps.

-Au bout d'une heure, on lit la hauteur de plasma en millimètres, depuis le ménisque supérieur jusqu'au sommet de la colonne d'hématies.

### ❖ **Dosage de la CRP (protéine C réactive)**

#### ➤ **Principe de dosage**

Basé sur la réaction immunologique entre la protéine C humaine réactive présent dans le sérum et les anticorps CRP Antihumains correspondants, la réaction positive est indiquée par l'agglutination bien distincte des particules de latex dans la plage réactionnelle de la lame, pour le but de détermination qualitative et semi quantitative de la protéine C réactive dans le sérum.

➤ **Mode opératoire**

**Tableau 7 : Mode opératoire du dosage de CRP.**

Agiter légèrement le flacon de Réactive de latex pour assurer la suspension des particules de latex	
On dépose dans la lame	
Contrôle positive	1 goutte
Contrôle négative	1 goutte
l'échantillon sérique	40 ul
Déposer le réactive CRP-latex dans chaque cercle près de l'échantillon à tester	1 goutte
Mélanger avec des bâtonnets à usage unique de manière à recouvrir totalement l'ère définie par cercle	
Faire tourner la lame à 100 r.p.m. ou bien agiter la carte dans les 4 sens pendant 2 min	
On examine à l'œil nu la présence ou l'absence d'agglutination dans la minute qui suit l'agitation	

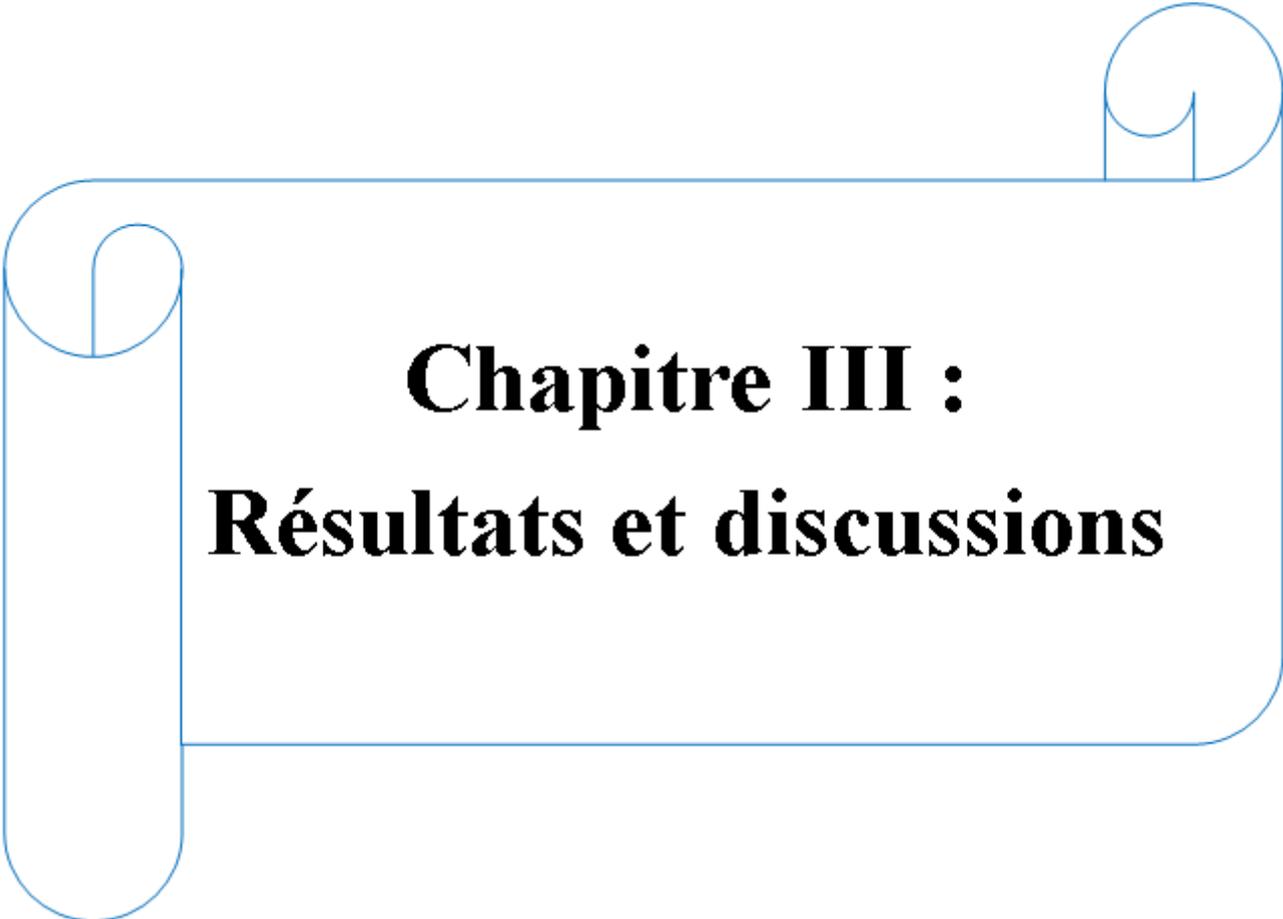
- Une agglutination visible indique la présence de protéine C réactive  $\geq 6$  mg /L dans l'échantillon non dilué.

- Le sérum positif doit être titré.

Titrage :

Faire des dilutions sériées dans une solution saline a 9 g/L comme suivant :

Dilution	Echantillon (40ul)	Le réactif (40ul)	CRP mg/L
1/2	1 volume	1 volume	12
1/4	1 volume	3 volumes	24
1/8	1 volume	7 volumes	48
1/16	1 volume	15 volumes	96
1/32	1 volume	31 volumes	192



# **Chapitre III :** **Résultats et discussions**

### III. Résultats et Discussions

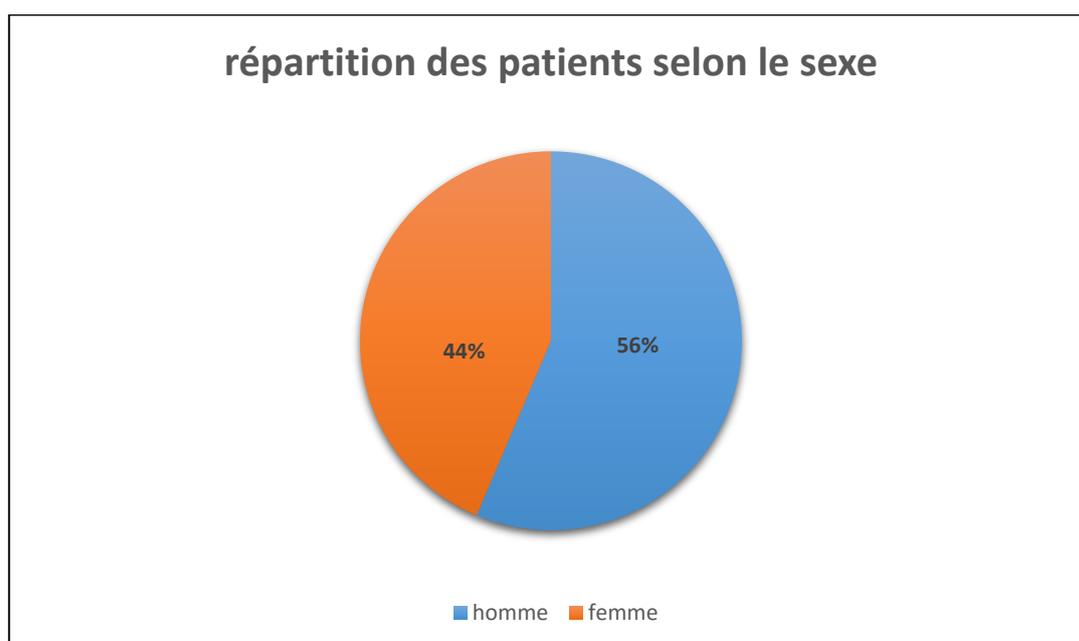
Dans notre étude, nous avons consulté les dossiers médicaux de 110 patients. Les patients sont hospitalisés durant la période allant de Novembre 2020 à Février 2021 dans le service de neurochirurgie CHU Blida.

Nous avons enregistré leur bilan biologique spécifiquement le bilan d'hémostase (TP et INR, TCA et le taux des Dimères) et le bilan inflammatoire (la Protéine C-réactive CRP et la Vitesse de sédimentation VS). Ainsi le sexe, l'âge, les antécédents pathologiques, et les complications post COVID-19 de chaque patient.

#### 1. Répartition des patients selon le sexe

La figure (14) présente la répartition des patients selon le sexe. Sur **110** patients, nous avons enregistré **62** hommes et **48** femmes représentant **56%** et **44%** du nombre total des patients respectivement.

D'après ce résultat on remarque que la COVID-19 est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes avec un sexe ratio de 1,29.



**Figure 14** : Répartition des patients selon le sexe.

- Selon de nombreuses études, il existe une nette prédominance masculine en analyse univariée, en effet, 63,7 % des patients étaient des hommes dans l'étude de **(Wu et al., 2020)**, 58,1 % dans l'études de **(Guan et al., 2019)** et 62 % dans l'étude de **(Zhou et al., 2020)**.
- Nos résultats se concordent avec plusieurs autres études parmi lesquelles l'étude réalisée à pisa (Italie), par **(Monopoli et al., 2020)** qui trouve que les hommes présentaient un taux plus élevé de symptômes graves (47,1 %, vs 15,6 %). Et ont eu besoin d'une hospitalisation plus fréquemment que les femmes (52,9 % vs 15,1 %).
- Une autre étude rétrospective de 1591 cas consécutifs hospitalisés en réanimation à Lombardie (Italie), 82 % des patients étaient de sexe masculin **(Grasselli et al., 2020)**.
- Egalement, ces résultats ont été confirmés en France au niveau du service de médecine interne et de maladies infectieuses, qui ont marqué 70,5 % des patients de sexe masculin **(Roesera et Puyade, 2021)**.
- A l'opposé, l'étude de **Lai et al. (2021)**, trouve que la majorité des professionnels de la santé étaient atteints par la COVID-19 dont 69,5 % étaient des femmes.
- Une étude réalisée par **Monopolia (2022)** trouve que le surpoids, l'obésité et l'excès du poids qui sont des facteurs qui peuvent augmenter les risques d'aggravation de l'état d'un patient atteint de COVID-19, étaient prévalent chez les hommes (52,4 %, 9,5 %, 61,9 % vs 27,9 %, 7,0 %, 34,9 %).

❖ Parmi les explications proposées par **Geneviève (2021)** : les différences de profils de récepteurs ACE2, une susceptibilité génétique particulière liée au chromosome X, les différences dans les réponses immunitaires innées et adaptatives ; L'œstradiol stimule la réponse humorale en cas d'infection virale en induisant des niveaux élevées d'anticorps et enfin l'utilisation de contraception œstroprogestative ou de traitement œstrogénique de ménopause pourraient ainsi avoir un impact positif sur cette immunité. À l'inverse la testostérone exerce

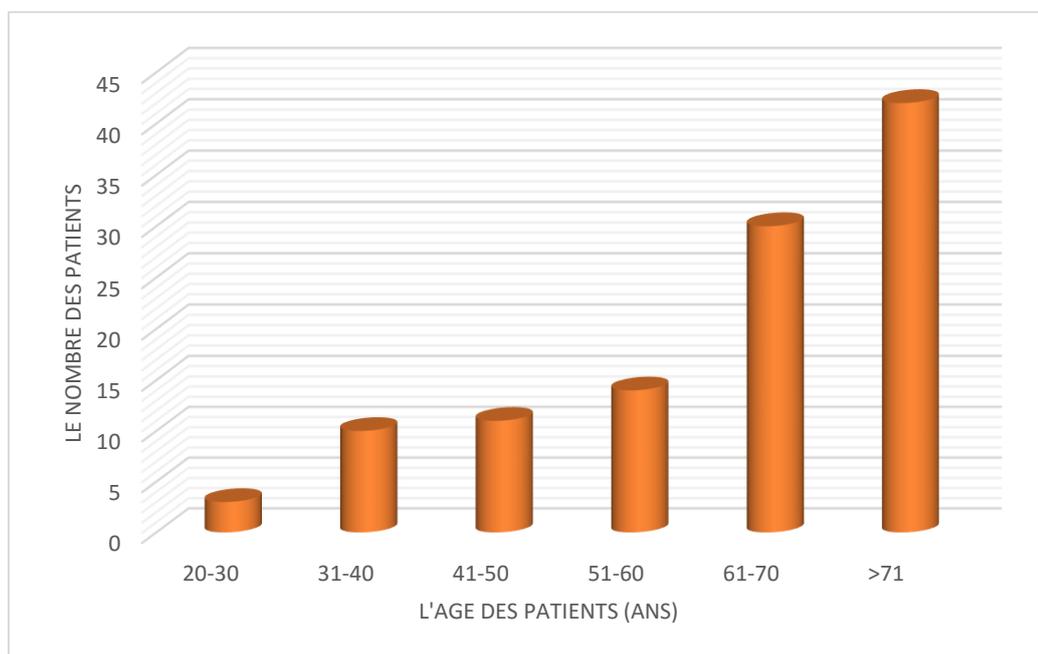
des effets d'inhibition de certains paramètres de l'immunité contribuant à expliquer cette différence de genre.

❖ D'autre part, les facteurs liés au mode de vie (par exemple, la consommation d'alcool, le tabagisme, un IMC élevé, etc.) jouent un rôle dans la prévalence des comorbidités surtout cardiovasculaires lesquels peuvent être des facteurs d'évolution défavorables chez ces patients (**Mejdoub et al., 2021**).

#### 2. Répartition des patients selon l'âge

La figure (15) présente la répartition des patients selon les tranches d'âges. L'âge moyen est égal à 64,03 ans  $\pm$  15,98.

D'après nos résultats, on remarque que les cas augmentent avec l'âge (une relation directe entre l'âge et les nombre des cas hospitalisés, donc ça montre qu'un âge élevé est indépendamment associé à une forme sévère). Par contre on n'a aucun enfant hospitalisé atteint de la COVID-19.



**Figure 15** : Répartition des patients selon l'âge.

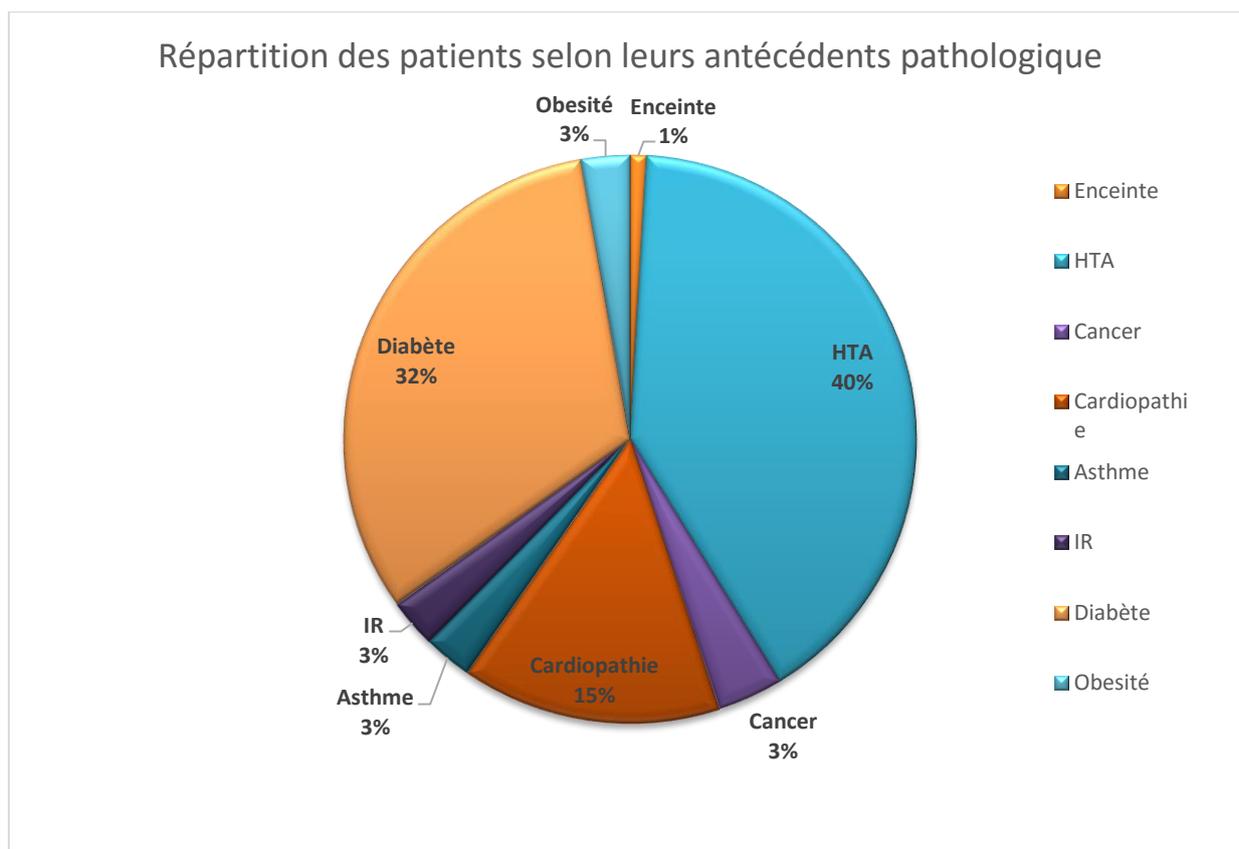
- Dans une méta-analyse sur 15 études, 51 845 patients atteints par le COVID-19 dont 9066 des patients étaient en état grave. Leur âge médian était de 68 ans, (**Matsushita et al., 2020**)

- les enfants de moins de 10 ans ne représentaient que 1 % des 44 672 cas confirmés dans l'étude de **(Wu et McGoogan 2020)** et 0,9 % des 1099 patients dans l'étude de Guan *et al.* **(2019)**, Aucun décès, dans cette dernière étude, n'a été rapporté.
  
- De même, parmi les 1591 patients admis en réanimation en Lombardie, aucun n'avait moins de 14 ans, dans l'étude de **(Grasselli et al. 2020)**.
  
- Selon **Muller et al. (2021)**, le risque d'être hospitalisé d'une infection par ce virus augmentede façon exponentielle avec l'âge. Par rapport aux 40–44 ans, le risque d'hospitalisation est doublé chez les 60–64 ans, triplé chez les 70–74 ans, multiplié par 6 chez les 80–84 ans et par 12 chez les patients de plus de 90 ans.
  
- D'après **Plaçaïsa et Richier, (2020)**, l'âge supérieur à 50 ans apparaissait comme fortement associé à la survenue d'un SDRA et supérieure à 60 ans exposait à des formes plus sévères de l'infection.
  
- ❖ Selon la bibliographie, les enfants sont plus protégés face à ce virus car ils ne possèdent pas de récepteurs d'ACE2 au niveau de la membrane de leurs pneumocytes de type 2, donc l'infection par le SARS-CoV-2 chez les enfants semble moins fréquemment symptomatique et moins grave que chez l'adulte **(Plaçaïsa et Richier, 2020)**.

### 3. Répartition des patients selon leurs antécédents

Le diagramme suivant (**figure 16**) présente la répartition des patients selon leurs antécédents pathologiques.

D'après nos résultats, on remarque que les antécédents les plus fréquents chez les patients hospitalisés sont : l'hypertension artérielle (40%), le diabète (32%) et les maladies cardiovasculaires (15 %).



**Figure 16** : Répartition des patients selon leurs antécédents pathologiques.

- Nos résultats sont très proche à ceux qui sont cités dans l'étude de (**Grasselli *et al.*, 2020**). Parmi 1591 cas consécutifs hospitalisés en réanimation en Lombardie (Italie), 49 % des patients avaient une hypertension artérielle chronique, 21 % étaient suivis pour une maladie cardiovasculaire, 17 % pour un diabète, et seuls 6 % pour un cancer, 4 % pour une bronchopneumopathie, 3 % pour une insuffisance rénale chronique.
- Dans un ensemble de résultats présentés dans le tableau (8), les principales comorbidités retrouvées chez les populations hospitalisées étaient l'hypertension artérielle (HTA) (15 à 30 %), le diabète (7,4–19 %) et les pathologies vasculaires (8–25%). Les fumeurs représentaient 6 à 13 % des patients hospitalisés.

**Tableau 8 :** Comorbidités associées à l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique

Comorbidités	(Guan <i>et al.</i> , 2019) (n=1099)	(Wu <i>et al.</i> , 2020) (n=201)	(Zhou <i>et al.</i> , 2020) (n=191)
Age (médiane)	47 (35-58)	51 (43-60)	65 (46-67)
Sexe-ratio (H/F)	1,4	1,8	1,7
HTA	15,00 %	19,4%	30%
Diabète	7,4%	10,9%	19%
Maladies cardiovasculaire	25%	4%	8%
Tabagisme	12,6%	-	6%
IRC	0,7%	1%	1%
BPCO	1,1 % %	< 2,5	3 %

H/F : hommes/femmes ; HTA : hypertension artérielle ; BPCO : bronchopneumopathie obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique.

- Une surreprésentation de l'HTA chez les patients hospitalisés pour COVID-19 est très marquée chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (58 %) (**Driggin E *et al.*, 2020**).
- À Seattle (Washington), sur 24 patients admis en soins intensifs, 58 % sont diabétiques. (**Bhatraju *et al.*, 2020**).
- ❖ l'HTA et les maladies cardiovasculaires sont surreprésentées dans la population des patients hospitalisés en soins intensifs et décédés du COVID-19, Sur le plan physiopathologique, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes se fait via son association avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) membranaire. L'hypothèse d'une augmentation de l'expression de l'ACE2 membranaire par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), utilisés entre autres dans le traitement de l'HTA, dans le post-infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque, a provoqué une défiance vis-à-vis de ces classes d'antihypertenseurs, accusées de favoriser les infections au SARS-CoV-2 (**Fang *et al.*, 2020**).

Selon **Cinaud *et al.* (2021)**, l'HTA est le lit de comorbidités cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique) favorisant les hospitalisations en soins intensifs et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19.

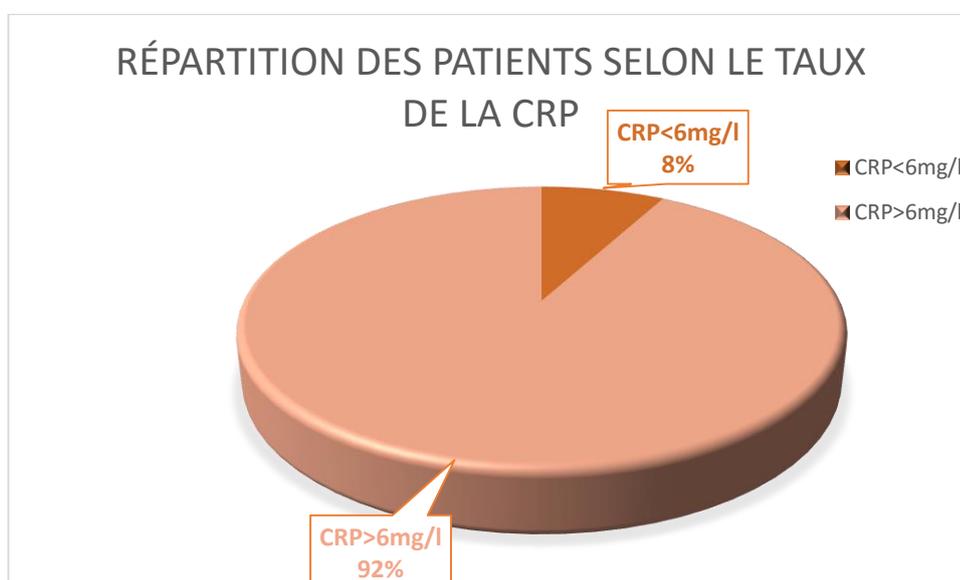
D'après **Fadini *et al.* (2020)**, ce n'est pas le fait d'être diabétique que la probabilité d'être infecté par le COVID-19 augmente, mais, une fois infectés, les patients diabétiques sont susceptibles d'être victimes d'une forme grave de la maladie car les patients diabétiques sont à risque élevé de pneumonie sévère, ont un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique marqué par rapport aux non diabétiques. Les marqueurs de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP), l'interleukine 6 la ferritine et les D-dimères sont plus élevés que chez les non diabétiques et l'hypothèse d'un orage inflammatoire ou cytokinique marqué est évoquée pour tenter d'expliquer un pronostic plus péjoratif (**Li *et al.*, 2020**).

#### 4. Variation des paramètres biologiques des patients

##### 4.1. Variations des paramètres de l'inflammation

###### 4.1.1. La CRP

La figure (17) représente la répartition des patients selon le taux de la CRP > ou < à 6mg/L.



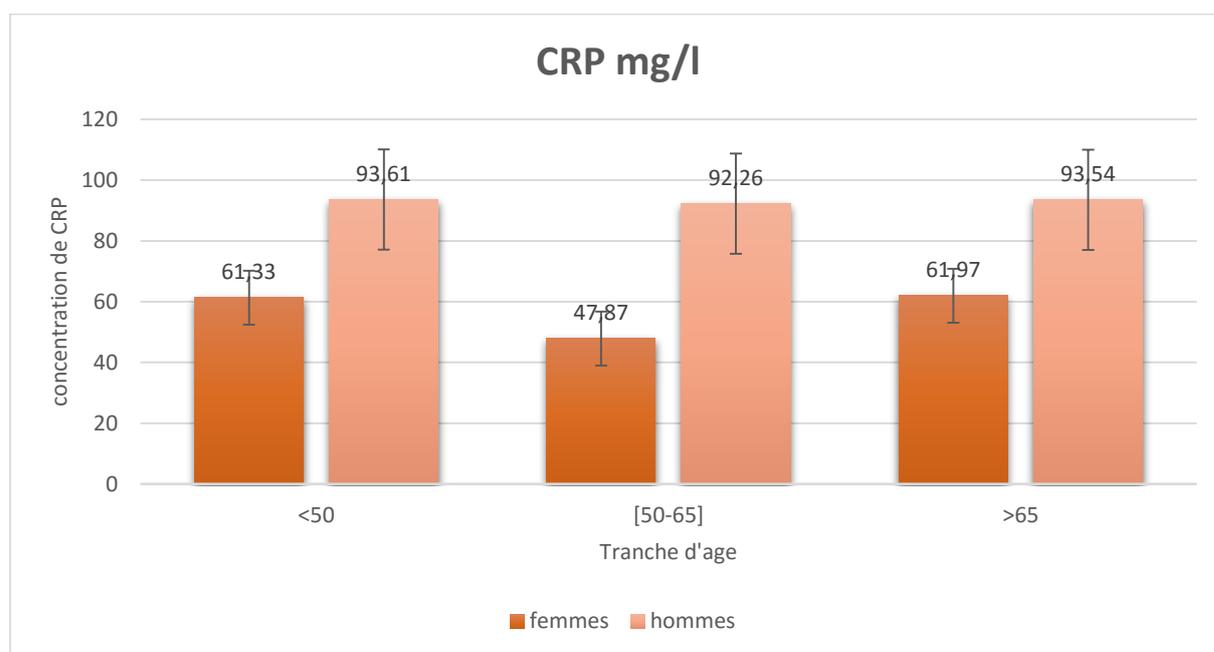
**Figure 17** : Répartition des patients selon le taux de la CRP

D'après les résultats obtenus, on remarque que le taux de la CRP est élevé chez la majorité des patients atteints de COVID-19, (92%).

La moyenne de la CRP<6mg/L est de  $2.14 \pm 1.66$  mg/L

La moyenne de la CRP>6 mg/L est de  $86.68 \pm 82.67$  mg/L

Les résultats du dosage de la CRP chez nos patients selon le sexe sont représentés dans l'histogramme suivant (**figure 18**).



**Figure 18** : le taux de la CRP chez les patients COVID-19 hospitalisés

Nous avons les résultats de 63 patients atteints de la COVID-19, répartis en tranche d'âges, <50 ans, [50-65] et > 65ans.

D'après cette figure on remarque que la concentration de la CRP est élevée pour toutes les tranches d'âge. Pour les hommes elle dépasse les 90 mg/L et pour les femmes elle atteint 61 mg/L.

On a calculé P value (Homme et Femme) par le test du Student et on a constaté qu'elle est non significative ( $P = 0,052$ ) car elle est supérieure à 0,05. Donc il n'y a pas une différence significative entre les résultats de la CRP des deux sexes.

Selon l'étude d'An *et al.*, (2021) (N= 102), les COVID-19 sévères et les CIVD se produisent principalement chez les patients présentant des comorbidités. Dans ce travail, ils ont analysé en détails les patients présentant des comorbidités et des COVID-19. Par rapport aux patients présentant une COVID-19 modérée, le taux de la CRP chez les patients atteints de COVID-19

sévère et critique au moment de l'admission était toutefois significativement plus élevé que celui des patients atteints de COVID-19 modéré ( $p < 0,01$ ). La moyenne de la CRP chez les patients qui ont des formes sévères est de 27.3 mg/L et de 45.6 mg/L Des formes critiques.

Dans l'étude de **Townsend *et al.*, (2020)**, Il s'agit d'une étude menée dans un seul centre auprès d'une cohorte irlandaise de patients hospitalisés, 107 patients appartient à l'ICU (Unité de soin intensif), la moyenne de la CRP est 45.0 mg/L.

Les résultats de **Karampour *et al.*, (2021)** de 234 patients (98 femmes/ 136 hommes) atteints de la COVID-19 hospitalisés, montre une moyenne de CRP égale à 79 mg/L.

D'après l'étude de **Guan *et al.*, (2020)** la moyenne de la CRP est égale à 81.5 mg/l les chez les patients avec des forme sévères ( $n=173$ ), ce qui corrobore avec nos résultats.

Dans l'étude française de **Fauvel *et al.*, (2020)** le taux de la CRP chez les patients est de 91 mg/L.

Le taux de la CRP élevée est lié à la gravité de la maladie, la CRP réponde à la sécrétion de cytokines de la phase aigüe de l'inflammation (IL-6), les personnes atteintes d'une maladie sévère présentent une augmentation de cytokines inflammatoires et le marqueur d'inflammation CRP (**Townsend *et al.*, 2020**).

Selon **Karampour *et al.*, (2021)**, les taux d'indices inflammatoires tels que la CRP et IL-6, étaient considérablement plus élevés chez les patients atteints de la COVID-19, en particulier chez les patients en réanimation, il ajoute que les taux de la CRP ont légèrement diminué du jour 0 au jour 6 dans tous ces groupes de patients.

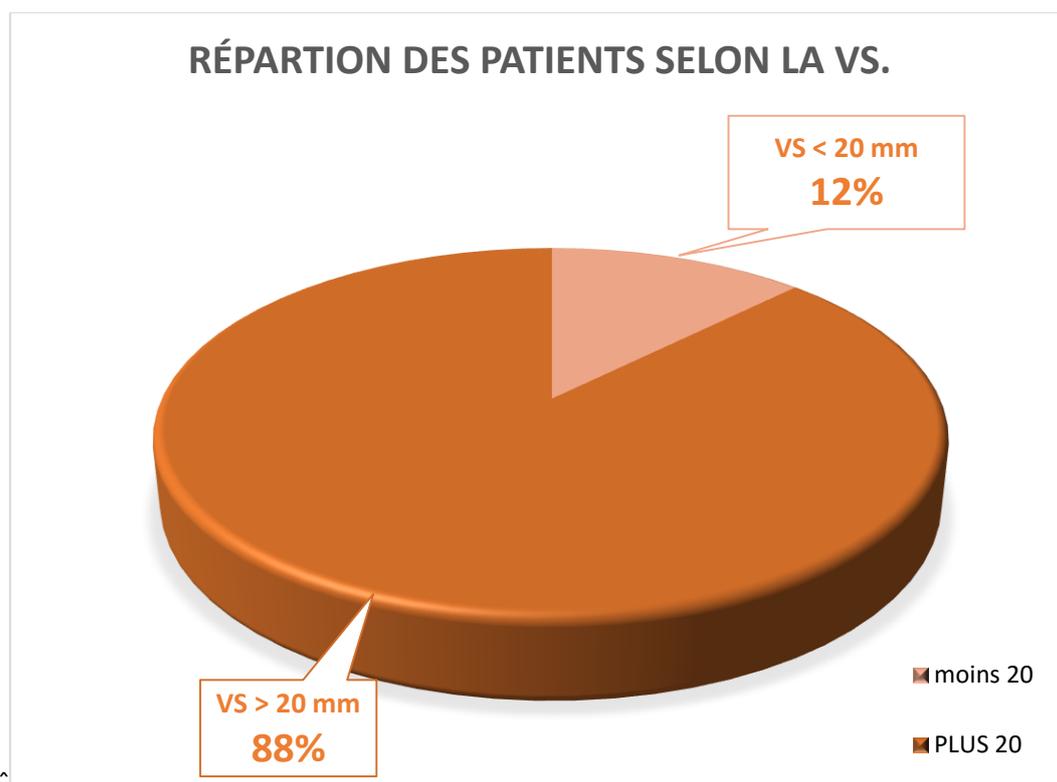
D'après **Hariyanto *et al.*, (2021)**, démontre qu'un taux élevé de la CRP est associé à la gravité de la COVID-19 et la CRP sérique fournit une bonne distinction entre les infections

COVID-19 graves et non graves.

#### 4.1.2. Variation de la vitesse de sédimentation

La figure (19) présente la répartition des patients selon leur vitesse de sédimentation. La valeur moyenne de la VS est égale à  $56,25 \text{ mm} \pm 28,83 \text{ mm}$  après une heure.

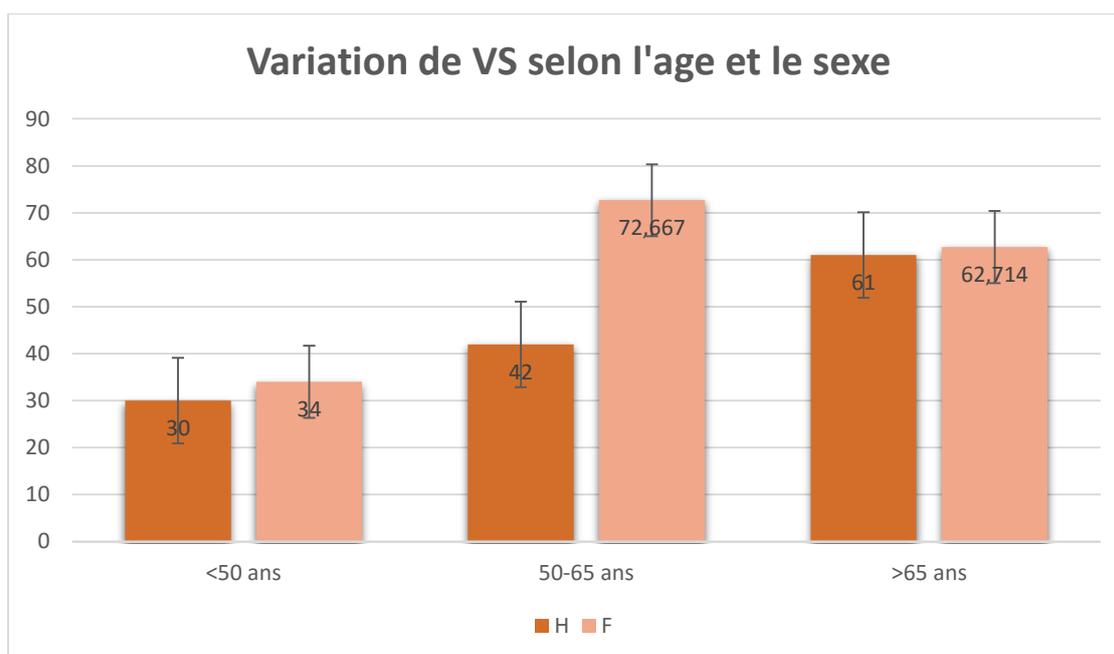
D'après les résultats obtenus, on remarque que la VS est élevée chez la majorité des patients atteints de COVID-19, (88%).



**Figure 19 :** Répartition des patients selon la vitesse de sédimentation.

-La figure (20) représente la variation de vitesse de sédimentation des patients atteints de COVID-19 selon l'âge et le sexe. On remarque que la VS augmente avec l'âge.

On a calculé la P value (Homme et Femme) par le test du Student et on a constaté qu'elle est non significative ( $P = 0,49$ ) car elle est supérieure à 0,05. Donc il n'y a pas une différence significative entre les résultats de la VS des deux sexes.



**Figure 20** : la variation de vitesse de sédimentation selon l'âge et le sexe.

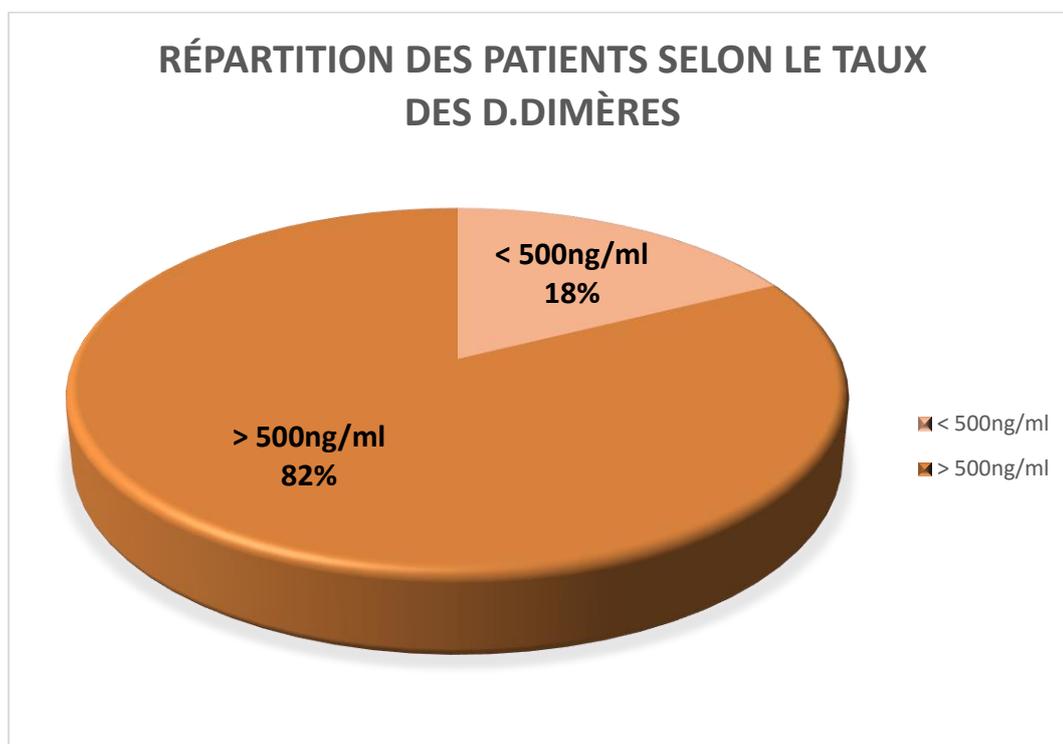
- Les résultats obtenus dans notre étude sont très proches de ceux de **(Ge et al., 2020)** réalisé à Wuhan (Chine), où **84.8%** des patients atteints de COVID-19 avaient un taux élevé de la vitesse de sédimentation.
- L'étude de **(Kelesoglu et al., 2021)** à Kayseri (Turquie), a montré que les patients atteints de COVID-19 avec un âge supérieur à 65 ans, avaient un taux de vitesse de sédimentation moyen de  $49.21 \pm 30.17$  mm/h.
- Les résultats d'une autre étude faite par le même groupe de recherche en Turquie montrent que le taux de vitesse de sédimentation varie selon l'état de patient ; une moyenne de  $21.9 \pm 3.4$  mm à l'état modéré,  $28.3 \pm 1.3$  mm à l'état sévère et  $33.2 \pm 5.6$  mm à l'état critique **(Kelesoglu et al., 2021)**

Selon **Liu et al. (2019)**, La vitesse de sédimentation (VS) se considère comme un marqueur inflammatoire, qui peut donner une idée sur la gravité de la maladie COVID-19. L'inflammation par le COVID-19 provoque une augmentation du fibrinogène et les immunoglobulines qui sont des protéines de haut poids moléculaire, ont la capacité de sédimenter les hématies plus vite.

#### 4.2. Variation des paramètres de l'hémostase

##### 4.2.1. Taux des D. dimères

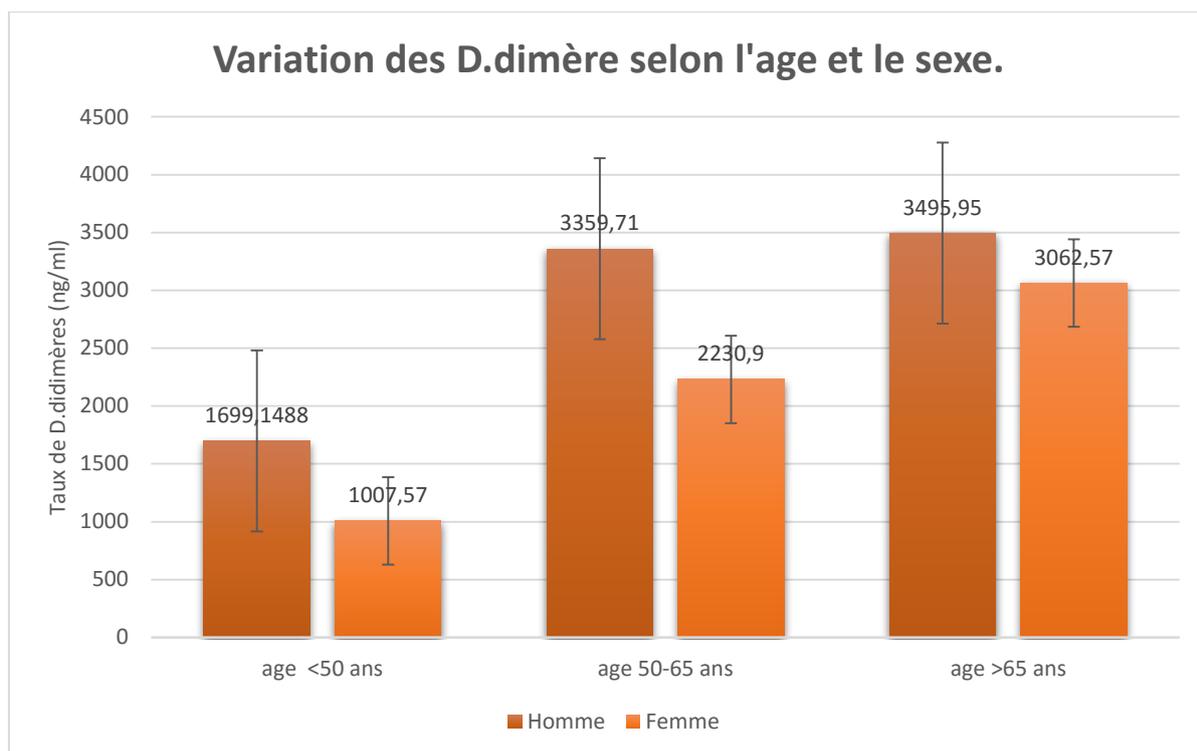
La figure (21) présente la répartition des patients selon leur taux des D.dimère. La valeur moyenne des D.dimères est égale à  $2745,85 \pm 2670,81$  ng/mL.



**Figure 21** : Répartition des patients selon le taux des D.dimères.

D'après les résultats obtenus, on remarque que le taux des D.dimères est élevé chez la majorité des patients atteints de COVID-19, (82%).

La figure (22) montre les résultats du dosage des D.dimères répartis selon les tranches d'âges chez notre population COVID-19 hospitalisée.



**Figure 22** : variation des D.dimères selon l'âge et le sexe.

D'après les résultats obtenus, on remarque que la concentration des D.dimères augmente avec l'âge, notamment chez les patients qui dépassent les 50 ans.

On a calculer le P value ( Homme et Femme ) par le test du Student, on a constater qu'elle est non significative (  $P = 0,421$  ) car elle est supérieure à 0,05. Donc il n'y a pas une différence significative entre les résultats des D.dimère des deux sexes.

- Selon **Chocron et al., (2021)** La valeur seuil optimale des D-dimères à l'admission hospitalière était de 1128 ng/mL.
- En France, sur un total de 1154 patients hospitalisés pour une infection par le SRAS-CoV-2 (âge moyen 64,35 ans), 47,2 % des patients avaient des concentrations de D-dimères > 1128 ng/mL et sont plus âgés que ceux qui avaient des concentrations de D-dimères  $\leq$  1128 ng/ml, et qui représente 52,8 % des patients (**Chocron et al., 2021**)

Le Tableau suivant présente les taux des D.dimères de différentes études en unité de soins intensifs (USI) :

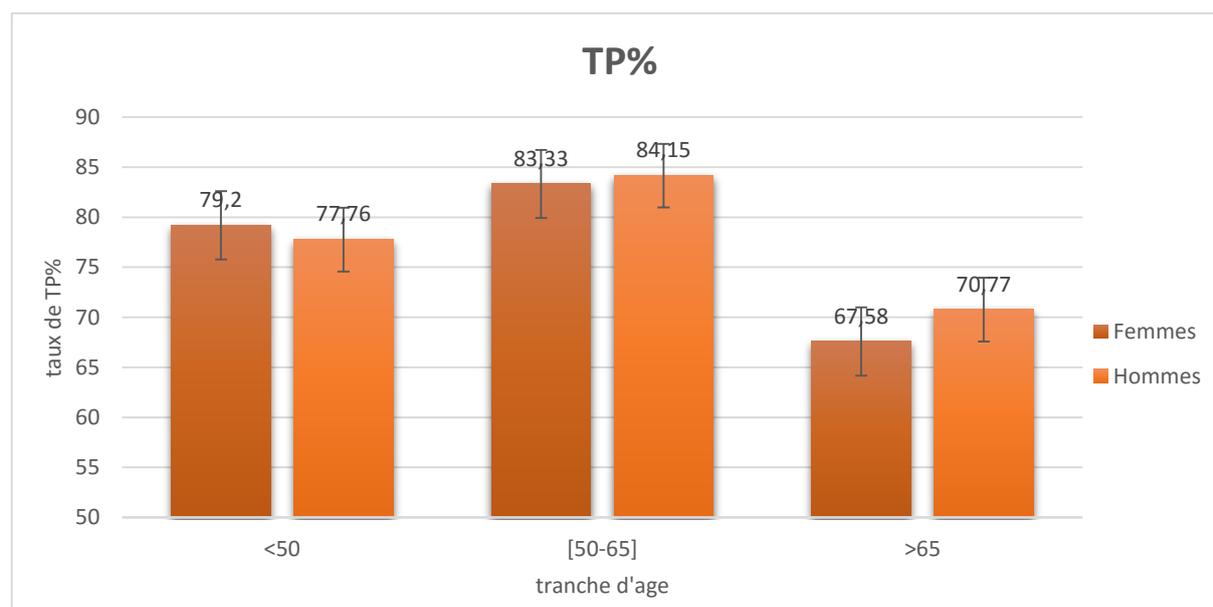
**Tableau 9.** Études montrant les taux des D-dimères des patients hospitalisés pour COVID-19.

	Huang et al., (2019)	Zhou et al., (2020)	Trang et al., (2020)	Chen et al., (2020)	Wu et al., (2019)	Mideldorp et al., (2020)	Wang et al., (2020)
<b>N</b>	<b>13</b>	<b>54</b>	<b>134</b>	<b>113</b>	<b>184</b>	<b>75</b>	<b>36</b>
<b>Taux des D-Dimères ng/ml Médiane, (étendue)</b>	<b>2400</b> (600-14000)	<b>5200</b> (1500-22000)	<b>4700</b> (1420-21000)	<b>4600</b> (1300-21000)	<b>1160</b> (460-5370)	<b>2000</b> (800-8100)	<b>4140</b> (1910-13240)

Selon **Émile (2022)**, il y'a une interaction du Sars-CoV-2 et de l'endothélium vasculaire, avec activation des macrophages des plaques artérielles et libération en grande quantité de facteur tissulaire (FT), il en résulte une activation de la coagulation et une formation de la fibrine. Une fois la concentration de fibrine atteint un certain seuil, il se dégrade en ce on appelle D.Dimères (produit de dégradation de fibrine).

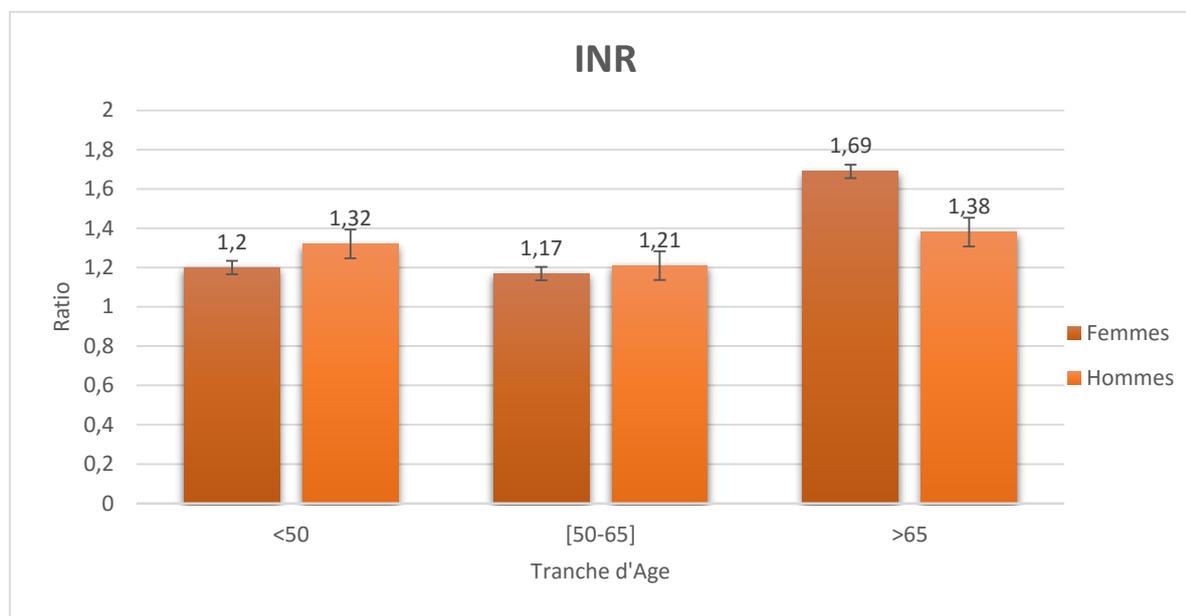
#### 4.2.2. Le Taux de prothrombine TP

Les résultats du dosage de TP chez les patients COVID-19 hospitalisés sont montrés dans l'histogramme suivant (figure 23)



**Figure 23 :** taux de prothrombine TP

Les résultats du dosage d'INR chez les patients COVID-19 hospitalisés sont montrés dans l'histogramme ci-dessous (figure 24)



**Figure 24 :** taux d'INR

Nous avons les résultats de 75 patients atteints de la COVID-19, répartis en tranches d'âges, <50 ans, 50-65 ans et > 65 ans. La moyenne de TP est de  $74.90\% \pm 19.51$ , et l'INR  $1.39 \pm 0.63$ .

D'après cette figure on remarque que le taux de prothrombine est dans les normes, sachant qu'il est  $> 70\%$  dans toutes les tranches d'âges à l'exception des femmes qui ont l'âge  $> 65$  ans, en remarquant une légère diminution de taux de prothrombine (TP = 67.21%).

On a calculé P value entre Homme et Femme par le test du Student et on a constaté qu'elle est non significative (P = 0.93) pour TP et (P = 0.14) pour INR car elle est supérieure à 0,05. Donc il n'y a pas une différence significative entre les résultats de le taux de TP et INR des deux sexes

L'étude de **An et al., (2021)**, montre que le taux de TP se situait dans la plage normale chez les patients COVID-19 qui ont la forme critique au moment de l'admission, et le temps de prothrombine correspondant TQ=13 seconde (12.5 s-13.6s)

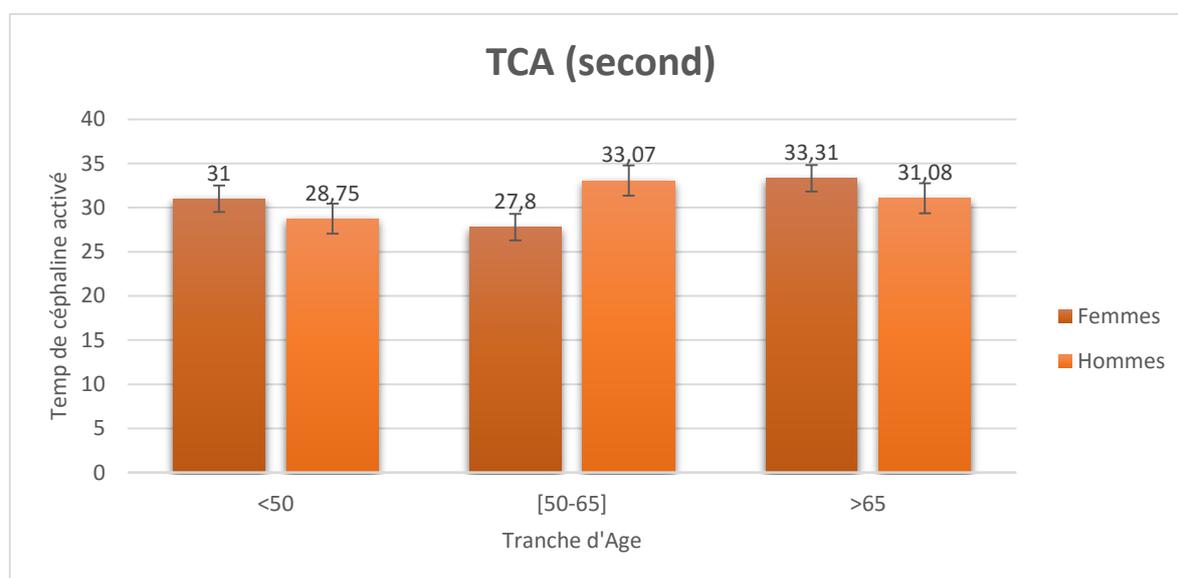
L'équipe de **Tang et al., (2020)** étudie les marqueurs de la coagulation en comparant les patients survivants et les décédés chez 183 patients en chine. Les patients décédés avaient un allongement du temps de prothrombine plus important comparativement aux non survivants

(15.5 seconde contre 13.6 secondes pour les survivants), et le taux de prothrombine est de 84% pour les non-survivants contre 91% pour les survivants (**Bonny et al., 2020**)

Dans l'étude française de **Fauvel et al., (2020)** le taux de TP chez les patients est de 85 %  $\pm$ 18.

#### 4.2.3. Le Temps de céphaline activé TCA

L'histogramme suivant (figure 25) montre les résultats du TCA chez notre population étudiée.



**Figure 25 : Taux de TCA**

Nous avons les résultats de 57 patients atteints de la COVID-19, répartis en tranches d'âges, <50 ans, 50-65 ans et > 65 ans. La moyenne est de 31.18 s  $\pm$  8.44.

D'après cette figure on remarque que le TCA entre 27.8 et 33.31 seconde pour toutes les tranches d'âges.

On a calculé P value entre Homme et Femme par le test du Student et on a constaté qu'elle est non significative (P = 0.85) car elle est supérieure à 0,05. Donc il n'y a pas une différence significative entre les résultats de le taux de TCA des deux sexes.

D'après **An et al.(2021)**, les patients pré-hospitalisés qui présentent des comorbidités, la moyenne de TCA est égale à 32.6 s (29.3-35.9) des formes sévères et 38.3 s (34.8-43.8) des formes critiques

Une autre étude montre que la moyenne de TCK égale à 41.6 s (36.9- 44.5) (**Tang et al., 2020**)

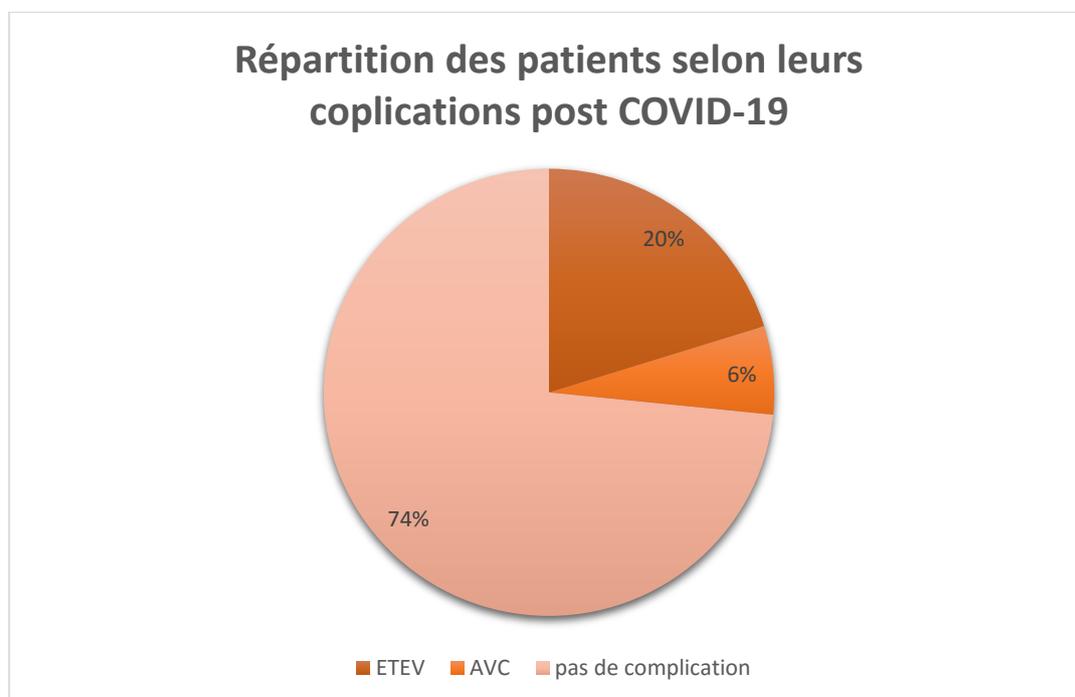
Dans l'étude française de **Fauvel *et al.*, (2020)**, le rapport de TCA des patients et les témoins est  $1.1 \text{ s} \pm 0.3$ .

Le TP et le TCA se situaient dans la plage normale chez les patients COVID-19 à l'état critiques au moment de l'admission (**An *et al.*, 2021**)

#### 5. Complications post COVID-19

La Figure (26) montre la répartition des patients selon leurs complications post COVID-19.

Sur 94 patients qui sont sortant de l'hôpital, 08 % ont fait des accidents vasculaires cérébraux (AVC), et 20% ont fait des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) avec un taux de D. Dimères moyen de  $3471,81 \pm 2957,16 \text{ ng/mL}$ .



**Figure 26 :** Répartition des patients selon leurs complications post COVID-19.

- Dans une cohorte de patients non ventilés, un taux de D-dimères  $> 5000 \text{ ng/mL}$  à l'admission était associé à un événement thromboembolique veineux dans 46,7 % des cas (**Malato *et al.*, 2015**).

- Chez les patients bénéficiant d'un angioscanner thoracique, un seuil de D-dimères > 5000 ng/mL était associé à une valeur prédictive positive de 70 % pour le diagnostic d'embolie pulmonaire (**Whyte et al., 2020**)
- Dans une autre cohorte rétrospective chinoise de 81 patients hospitalisés en thérapie intensive à Wuhan pour une pneumopathie COVID-19, (**Cui et al., 2020**) ont systématiquement recherché la thrombose veineuse profonde (TVP) par écho-Doppler veineux, montrant une incidence de 25 % de la TVP.

Selon **Plaçais et Richier (2020)**, l'infection par le SARS-CoV-2 est associée à un état pro-thrombotique compliqué de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires.

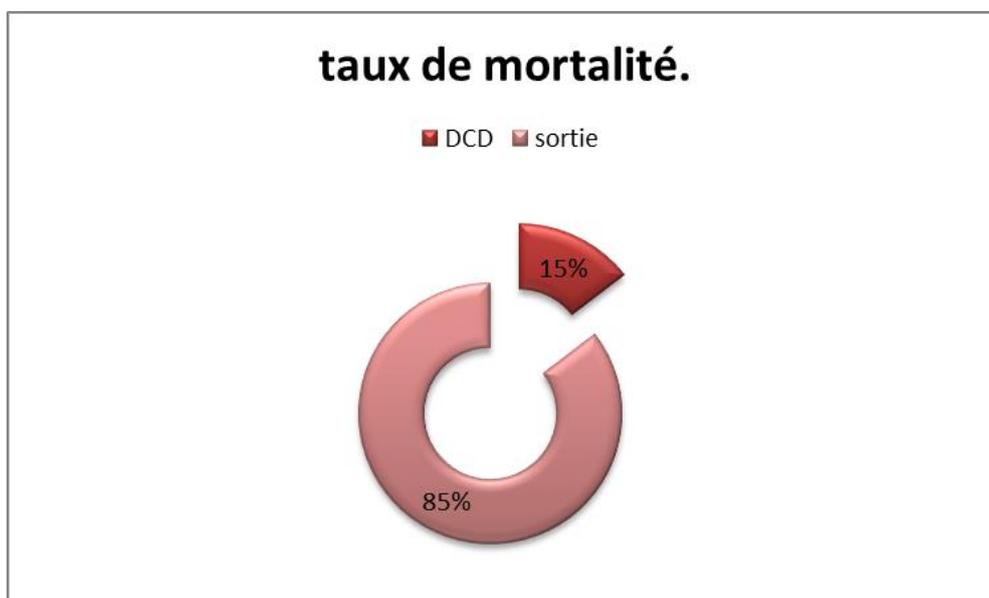
l'évaluation de l'EP chez les patients atteints de COVID-19 est confondue par la présence d'immuno-thrombose, Il est probable que chez certains patients atteints de COVID-19, une inflammation locale des poumons avec inflammation endothéliale subséquente, activation plaquettaire, génération de thrombine, le recrutement des leucocytes, et l'initiation des réponses immunitaires innées et adaptatives aboutissent à une thrombose in situ des petits vaisseaux pulmonaires (**Trimaillea et Bonnet 2020**).

L'hypoxémie sévère est un facteur de risque de vasoconstriction pulmonaire et de complications thromboemboliques (**Émile, 2022**). Dans le cadre spécifique de la COVID-19, il a été montré que le SARS-CoV-2 entraîne une modification de l'expression génique des plaquettes et des changements fonctionnels à leur niveau menant à une hyperréactivité plaquettaire prompt à augmenter les phénomènes thromboembolique veineuse (**Manne et al., 2020**).

Les mécanismes proposés de dommages cardiaques pendant la phase aiguë de COVID-19 comprennent des voies directes et indirectes. Les lésions cardiaques directes se produisent via l'infiltration virale des cardiomyocytes, alors que les lésions indirectes sont connues pour être médiées par des lésions hypoxiques induites par une insuffisance respiratoire, une libération écrasante de cytokines, une inflammation systémique, une hypercoagulabilité, une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), une déstabilisation de la plaque et une inadéquation entre l'offre et la demande du myocarde (**Elseidya et al., 2022**).

#### 6- Mortalité selon les antécédents

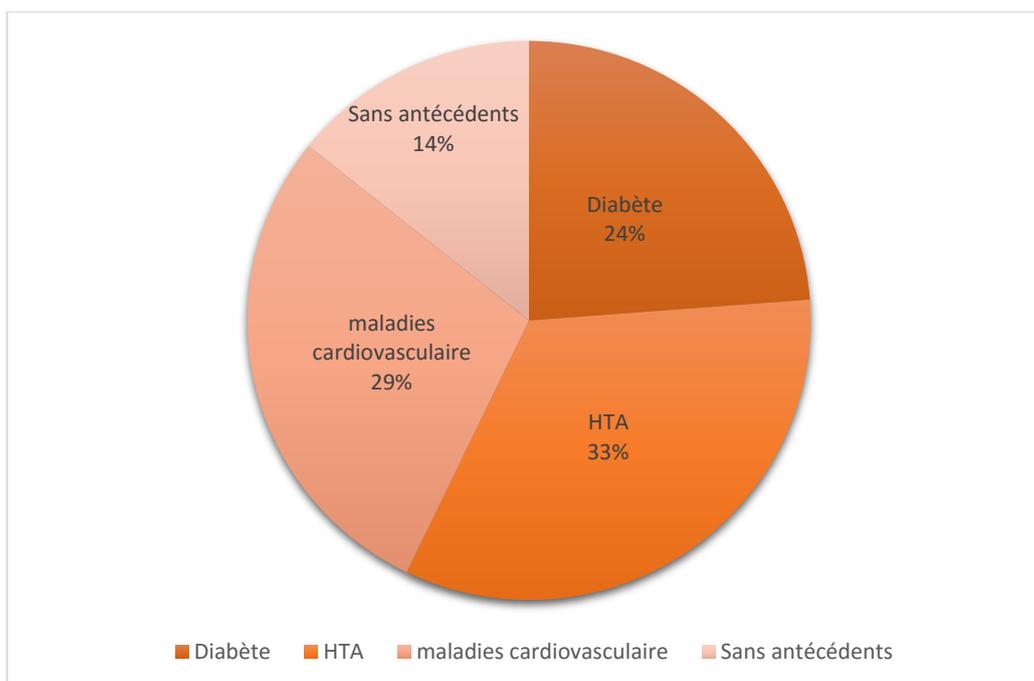
La figure (27) montre le taux de mortalités chez la population COVID-19 hospitalisée.



**Figure 27 :** Taux de mortalité chez les patients COVID-19 hospitalisés

D'après nos résultats, on remarque que le taux de mortalité était 15% des patients avec un âge médian de 74,25 ans.

D'après ce diagramme (figure 28) on constate que la majorité des décès avait soit une hypertension artérielle, diabète, ou maladies cardiovasculaires.



**Figure 28 :** La répartition des décès selon leurs antécédents.

- En France, 89 % des patients décédés étaient âgés de plus de **65 ans** et **90 %** étaient porteurs d'une comorbidité dont les principales étaient le diabète, une pathologie cardiaque, une HTA, une pathologie pulmonaire ou une obésité morbide (**Sentinelles, 2022**). Selon **Plaçais et Richier (2020)** l'étude de 90 % des patients décédés étaient porteurs d'une comorbidité dont les principales étaient le diabète, une pathologie cardiaque, une HTA, une pathologie pulmonaire ou une obésité morbide. Dans les études de **Zhou et al., (2020)** et **Wu et al., (2020)**, l'HTA et le diabète étaient significativement associés à la survenue d'un SDRA.
- Dans l'étude de **Grasseli et al., (2020)**, la mortalité en réanimation était de 38 % pour les patients hypertendus. En Italie, parmi les patients décédés, 35 % d'entre eux sont diabétiques avec 70 % sont des hommes âgés en moyenne de 80 ans. (**Fadini, et al., 2020**). Une modélisation effectuée par **Verity et al. (2020)**, à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1023 décès, estimait un taux de létalité atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de 60 ans.

L'âge avancé apparaissait comme fortement associé à la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), et un SDRA élevée est également lié à la mortalité autour de 50 % (**Wu et al., 2020**).

Le taux de létalité dépend de la stratégie diagnostique, il sera plus élevé en cas de diagnostic ciblé chez les patients symptomatiques qui présentent des facteurs de risques de maladie sévère ou des critères d'hospitalisation (**Wu et al., 2020**).

Une étude, réalisée chez 449 patients, suggère de façon indirecte un sur-risque de décès par événements thrombotiques chez les patients atteints de COVID-19 (**Tang et al., 2020**).

### Conclusion

L'infection par le coronavirus SARS-COV-2 peut conduire à une réponse immunitaire inadaptée, et en particulier à une amplification de la réponse inflammatoire responsable d'une aggravation clinique chez les patients qui présentent des comorbidités, ces patients sont susceptibles de développer des complications thrombotiques macrocirculatoires et/ou microcirculatoires.

Le risque de développer une forme sévère de la maladie est important chez les personnes âgées, les hypertendus, les diabétiques et les cardiopathies, et notre étude confirme que le nombre des patients hospitalisés est élevé chez ce groupe de patients (HTA 40%, diabète 32%, et cardiopathies 15%).

Cet état prothrombotique se traduit au niveau biologique par des modifications du bilan d'hémostase, et les résultats de notre étude montrent un taux de prothrombine TP=  $74.90\% \pm 19.51$ , TCA =  $31.18 \text{ s} \pm 8.44$  avec des D-dimères élevés égale à  $2745.85\text{ng/mL} \pm 2670.81$  dont le taux augmente encore lors de l'aggravation de la maladie.

Les tests de coagulation jouent un rôle important pour diagnostiquer, traiter et gérer les anomalies de coagulation chez les patients infectés par la COVID-19 et une recommandation de surveillance de ces paramètres est indispensable pour une prise en charge adéquate et pour diminuer le risque des accidents thromboemboliques, et l'administration d'un anticoagulant est recommandée pour limiter l'impact de cette hypercoagulabilité.

L'hémostase est un processus hématologique vaste et complexe, la physiopathologie de la maladie COVID-19 et des anomalies de l'hémostase n'est pas encore bien identifiée, il est souhaitable d'expliquer et d'identifier correctement les mécanismes de coagulation lors de l'infection à SARS-COV-2.

# Références Bibliographiques

## A

- ADAMS L and BIRD R, (2009).-Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants .*REBECCA. NEPHROLOGY* , V14, P 462–470.
- Al-Rohaimi A H., Al Otaibi F (2020). - Novel SARS-CoV-2 outbreak and COVID19 disease ; a systemic review on the global pandemic. *Genes & Diseases*, (7), 491-501.
- An H., Zhang J., Zhou T., Li T., Li S., Huang C., Chen C., Ying B., Xu Z., Jin S., Li X ., Li M. 2021 -Inflammation/coagulopathy/fibrinolysis: Dynamic indicators of COVID-19 progression in patients with moderate COVID-19 in Wenzhou, China, *Clinical Immunology*, 232 , 108852
- Anne-Claire N., 2019,- Tests globaux et facteurs de coagulation, In *Guide des analyses en hématologie*, Société Française d’Hématologie, France, Elsevier Masson, 336

## B

- Berthélémy S., 2015, - le bilan d’hémostase et de coagulation. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(542), 59-61.
- Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R, Jerome K., Nalla A.K, (2020) , - Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series *N Engl J Med* (2020), p. 10
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, (2020). Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region — Case series. *N Engl J Med* 382, 2022, 22.
- Bonny V., Maillard A., Mousseaux C., Plaçais L., Richier Q(2020).-COVID-19 : physiopathologie d’une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine interne*, (41), 375-389.

## C

- Centre de collaboration national en santé environnementale CCNE (2020)- introduction au SARS-COV-2, colombie- Britannique, consulté 2/9/2022

- Chen T, D. Wu, H. Chen, W. Yan, D. Yang, G. Chen, (2020), -Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study *BMJ*, 368, p. m1091
- Cinaud A, Sorbets E, Blachier V, Vallee A, Kretz S, Lelong H, Blache J, (2021), - Hypertension artérielle et COVID-19, *La Presse Médicale Formation*, V 2, N°1, P 25-32.
- Cui S, Chen S, X. Li, S. Liu, F. Wang (2020), -Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia *J Thromb Haemost*, 10.1111

## D

- De Revel T et Doghmi K., (2004) The Normal Haemostatic Process. *EMC Dentisterie*, V1, N°4, p71-81.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the Corona-virus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, V75, N°18, P 2352-2371.
- Dubœuf S.,Pillon F., (2010), - l'hémostase, quelque notion de physiologie. *Actualité pharmaceutique*, V49, N°501, p14-15.
- Dubost J, Soubrier M, Meunier M , Sauvezie B, (1994) - la vitesse de sédimentation au profil inflammatoire. *La Revue de Médecine Interne*, V15, N° 11, 1994, Pages 729-730 .

## E

- ELGohary G, (2021), -HEMATOLOGICAL FINDINGS IN COVID-19 AND INSIGHTS TO STEM CELL THERAPY. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, V43, N°40 P S48
- Elseidya A, Awadb K, Vorlac M, Fatima A, Merihan A, Mandald D, Tamam M (2022), - Cardiovascular complications in the Post-Acute COVID-19 syndrome (PACS), *IJC Heart & Vasculature*, 10 -1012.

- Émile C, (2022), - Covid-19, anomalies de la coagulation et prise. *Option/Bio*, V 32, N°645–646, p 17-22
- Engin AB, Engin ED, Engin A.(2020),- important controversial risk factors in SARS-COV-2 infections : obesity and smoking. *Environ toxicol pharmacol, Environmental toxicology and pharmacology* ; 78 :103411.

## F

- Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. (2020) Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*, 43,86, 7-9.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M, (2020),- Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 8, 4, e21.
- Fauvel C., Weizman O., Trimaille A., Mika D., Pommier T., Pace N., Douair A., Brabin E., Fraix A., Bouchot O., Benmansour O., Gadeau G., Mecheri Y., Lebourdon R., Yvoret C., Massin M., Leblon T., Chabbi C., Cugney E., Benabou L., Aubry M., Chan C., Boufoula I., Barnaud C., Bothorel L., Duceau B., Sutter W., Waldmann V., Bonnet G., Cohen A., Pezel T.2020.-Pulmonary embolism in COVID-19 patients : a French multicentre cohort study, *European Heart journal*, 41, 3058-3068.

## G

- Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, Yuan Q and Xiao X, (2020), -The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 39:1011–1019
- Geneviève P, (2021), -COVID-19 chez les femmes utilisant un traitement hormonal: quelles préventions?. *La Presse Médicale Formation*, V 2, N°4, P351-354
- Gilbert R et Siguret V, (2016).ANTICOAG-PASS-S2D. Disponible sur: <https://anticoag-pass-s2d.fr/classification-des-anticoagulants/#1576186896183-0615beee-6948>
- Gillot C., Favresse J., Mullier F., Lecompte T., Dogné J-M., Douxfils J., 2021,- NETosis and the Immune System in COVID-19: Mechanisms and Potential Treatments. *Front Pharmacol*. 12 : 708302.
- Gorbalenya A., Baker S., Baric A., Groot R., Drosten C., Gulyaeva A., Haagmans B., Lauber C., Leontovich A., Neuman B., Penzar D., Perlman S., Poon L., Samborskiy D., Sidorov I., Sola I., Ziebuhr J., 2020, -The species *Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, VOL 5 **538**, 536–544.

- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, (2020) - Baseline characteristics outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*, 205.
- Guan W., Ni Z, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. Shan, C. Lei, D.S.C. Hui, B. Du, L. Li, G. Zeng, K.-Y. Yuen, R. Chen, C. Tang, T. Wang, P. Chen, J. Xiang, S. Li, Jin-lin Wang, Z. Liang, Y. Peng, L. Wei, Y. Liu, Ya-hua Hu, P. Peng, Jian-ming Wang, J. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. Zheng, S. Qiu, J. Luo, C. Ye, S. Zhu and N. Zhong, (2020) - Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The new england journal of medicine*, V382,N°18 p1715

## H

- Han H, L. Yang, R. Liu, F. Liu, K.L. Wu, J. Li, (2020), -Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection *Clin Chem Lab Med*, 58 (7) pp. 1116-1120
- Hantz S.(2020),- Diagnostic biologique de l'infection à SARS-COV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Francophone des laboratoire N 526*, 48-55.
- Hariyanto T., Japar KV., Kwenandar F., Damay V., J Siregar., Lugito N., Tjiang MM., Kurniawan A 2021.-Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection,: A systematic review and meta-analysis , *American Journal of Emergency Medicine*, 41 , 110–119
- Ho FK, Morales CA, gray SR, Katikreddi SV, Niedzwiedz CL, Hastie C, Donald M, Lyall D, Ferguson LD, Berry C, Mackay, Grill J, Pell JP, Santtan N, Welsh P ,(2020) Modifiable and non-modifiable risk factors for COVID-19 : result from UK biobank *Med Rxiv*.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens TS., Herrler G., Wu NH., Nitsche A., Muller MA., Drosten C., Pohlmann S. (2020)-SARS-COV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor cell, *PMCID*, 181(2): 271-280
- Hobart O-N-T., (2019), -pharmacological Review of Anticoagulants,In *Anticoagulation Drugs – the current state of the art*, université de Minia, Egypte, Mina Kelleni, p104
- Hu B., Guo H., Zhou P., Shi ZL (2020), - Characteristics of SARS-COV-2 and COVID-19, *Nat Rev Microbiol*, 19(3), 141-154.

- Huang C, Wang Y, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, (2019), -Clinical features of patients infected with novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet*, 395 (10223), pp. 497-506

## J

- Jamai Amir I., Lebar Z., Yahyaoui G., Mahmoud M(2020).-Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. 31(619) :15-20.
- Jiabao Xu., Shizhe Z., Tieshan T ., Aboualgasim EA., Wan Z., Longxiang X., Yunlong W., Xiangqian G (2020).- Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV . *Viruses*, 12 (2) :244
- Jobin F., (1995), -maladies hémorragique, In *l'hémostase*, Québec : Presses de l'Université Laval ; Paris : Maloine, p496
- JUHAN-VAGUE I et HANS M, (2003),-Du fibrinogène à la fibrine et sa dissolution. *Bull. Acad. Natle Méd*, V187, n° 1,P 69-84,

## K

- Kampouri E, P. Filippidis, B. Viala, (2020), -Predicting venous thromboembolic events in patients with Coronavirus Disease 2019 Requiring hospitalization: an observational retrospective study by the COVIDIC initiative in a Swiss University Hospital BioMed Research International pp. 1-11, 10.1155
- Karampoor S., Hesamizadeh K., Maleki F., Farahmand M., Zahednasab H., Mirzaei R., Banoun H., Zamani F., Hajibaba M., Tabibzadeh A., Bouzari B., Bastani MN, Laali A., Keyvani H 2021 - possible pathogenic correlation between neutrophil elastase (NE) enzyme and inflammation in the pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *International Immunopharmacology*,100 , 108137
- Kelesoglu S, Yilmaz Y, Ozkan E, Calapkorur B, Gok M, Dursun Z, Ulu Kilic A, Demirelli S, Simsek Z, Elcika D (2021), - New onset atrial fibrillation and risk faktors in COVID-19. *Journal of Electrocardiology*, V65, P76-81
- Kenawy HI, Boral I, Bevington A. Complement-coagulation cross-talk: a potential mediator of the physiological activation of complement by low pH. *Front Immunol* 2015 ; 6 : 215.

## L

- Lai J, Ma S, Wang Y, (2020), -Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus disease 2019 *JAMA Netw Open*, 3 (3) p. e203976.

- Laoudy A., Marnia C., Nguele Anne P., Siguret V., Curis E., Nicolis I., 2016,-  
Vérification de méthode : exemple de la mesure du TQ/TP/INR au laboratoire  
d'hématologie de Lariboisière sur deux analyseurs STAGO " STAR " : l'INR est-il un  
paramètre robuste ?, *Acta discipulorum academiae medicamentariae artis* p.p 15-21
- Laurence P., (2019)L'hémostase, une incroyable mosaïque de réactions  
ordonnées.Disponible sur : [https://www.actusoins.com/313263/hemostase-une-  
incroyable-mosaique-de-reactions-ordonnees.html#Physiologie\\_de\\_lhemostase](https://www.actusoins.com/313263/hemostase-une-incroyable-mosaique-de-reactions-ordonnees.html#Physiologie_de_lhemostase)  
consulté le10/04/2022.
- Lefevre C, Przyrowski E, Marchais. (2020).-Aspects virologique et diagnostic du  
coronavirus SARS-COV-2, *Actualité pharmaceutiques* n599, 18-23.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, (2020). Early transmission dynamics  
in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*, 382(13) 1,  
199–207
- Liam Townsend L., Dyer H., Naughton A., Imangaliyev S., Dunne J., Kiersey R.,  
Holden D., Mooney A., Leavy D., Ridge K., Sugrue J., Aldoseri M., Kelliher JH.,  
Hennessy M., Byrne D, Browne P., Bacon C L., Doyle C., O'Riordan R., McLaughlin  
AM,Bannan C., Martin-Loeches I., White A., McLoughlin RM., Bergin C., M.  
Bourke N., O'Farrelly C., Conlon N., Cheallaigh CNSevere., (2021).- COVID-19 is  
characterised by inflammation and immature myeloid cells early in disease  
progression, *Heliyon*, 8, e09230
- Lo M, Kemper C et Woodruff T (2020), -COVID-19: Complement, Coagulation, and  
Collateral Damage. *The Journal of Immunology*, V205, N°6, p1984-1985

## M

- Majdoub Fehri S, Abdelmouleh K, Ghorbel H, Khrouf M, Fezai N, Kwas H, (2021), -  
Infection COVID-19 selon le sexe : quelle relation ?. *Revue des Maladies Respiratoires  
Actualités*, V13, N° 1, P113-114.
- Malato, F. Dentali, S. Siragusa, F. Fabbiano, Y. Kagoma, M. Boddi, (2015), -The impact  
of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical  
outcomes *Blood Transfus*, 13 (4) pp. 559-568
- Manne B.K, Denorme F., Middleton E.A., Portier I, J.W. Rowley, C.J. Stubben, (2020),  
Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 *Blood*, 136 (11) pp.  
1317-1329

- Matsushita K, Ding N, Kou M, Hu X, Chen M, Gao Y, et al. The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Glob Heart*, 15:64.
- Middeldorp S, M. Coppens, T.F. van Haaps, M. Foopen, A.P. Vlaar, M.C.A. Muller, (2020), -Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 *J Thromb Haemost*, 18 (8), pp. 1995-2002
- Monopolia G, .Marinoa R, Caldic F, Fallahia P, Perrettab S, Cosentinoc F, Busellic R, Gattinic V, Mignanic A, Veltric V, Corsic M, Lucisanoa V, Laroccad F, Cristaudoa, Guglielmic G, Foddis R, (2022), -Résultats cliniques différents de COVID-19 chez les personnels soignants masculins et féminins de l'hôpital universitaire en Italie. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 1609, p16.
- Muller M, Bulubas I, Vogel T, (2021), -Les facteurs pronostiques dans la Covid-19 Prognostic factors in Covid-19. *NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie*, 21, 125, p304-312.

## P

- Pateron D., Raphael M et TrinhDuc., 2020,-COVID-19 Diagnostic et prise en charge thérapeutique, In Méga-guide pratique des urgences, France, Elsevier Masson, 98420-OMS., 2020,-Prise en charge clinique de la COVID-19
- Philip V., Kratzel A., Steiner S., Stalder H., Thiel V(2021).- Coronavirus biology and replication : implications for SARS- CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. 19 :155-170.
- Plaçaïsa L et Richier Q, (2020), -COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *La Revue de Médecine Interne*, 41, 5, p308-318

## R

- Réseau Sentinelles, France, (2020).<https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/>, Consulté le 12 avril 2022.
- Ritis K, Doumas M, Mastellos D, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol* 2006 ; 177 : 4794–4802.
- Roesera A et Puyadeb M, (2021), -Actualités dans la COVID-19. *La Revue de Médecine Interne*, V42, N°10, p10S12-10S13

## S

- Schved J-F et Gris J-C., 1995, - Recommandations pratique pour la réalisation des tests d'hémostase : du prélèvement au contrôle de qualité. *Revue Française des Laboratoires*, (272), 19-25
- Sinegre T et Lebreton A., (2017) - Cirrhose et hémostase. *francophone des laboratoires*, V 2017, N° 490 - p. 56-63.
- Sottiaux J-Y, Favresse J, Douxfils J, Chatelain B Jacqmin, H, Mullier F, (2019), - Dosage des D-dimères : variables pré-analytiques, analytiques, post-analytiques et applications cliniques, *La Revue Tribune'k Hémostase* - Vol. 1, n 2, p 5.
- Steve G., Sampson F., Thomas S, Edwin B et Sutton A., (2005) -Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Medical Imaging*, V5, N°6, P2 of 13

## T

- T de Revel et K Doghmi., 2004, - Physiologie de l'hémostase the Normal Haemostatic Process. *EMC- Dentisterie* ,1(1) ,71-81.
- Tang N, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, Z. Sun (2020), Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy *J Thromb Haemost*, 18 (5) pp. 1094-1099.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z (2020),- Abnormal coagulation parameters are associates with novel coronavirus pneumonia, *J Thromb Haemost*, 18(4), 844-847.
- Trimaillea A et Bonnet G, (2020) COVID-19 et pathologie thromboembolique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 69, N° 6, p 370-375

## V

- Verity R, L.C. Okell, I. Dorigatti, P. Winskill, C. Whittaker, N. Imai, (2020), Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, V 20, N° 6, P 669-677
- Vlachakis D., Papakonstantinou E., Mitsis T., Pierouli K., Diakou I., Chrousos G., Bacopoulou F (2020).-Molecular mechanisms of the novel coronavirus SARS-CoV-2 and potential anti-COVID19 pharmacological targets since the outbreak of the pandemic. *Food and Chemical Toxicology*, (146), 111805.

## W

- Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, (2020), -Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China JAMA, 323 (11) pp. 1061-1069
- Whyte M.B, Kelly P.A., Gonzalez E., (2020), Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19 Thrombosis Research, 195 pp. 95-99,
- Wiersinga J., Rhodes A., Allen C., Sharon J., Hallie C (2020).- Pathophysiology, Transmission, Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019. JAMA, 324(8), 782-793.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med, e200 994.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of important lessons from the corona-virus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAM.A, 10.

## X

- Xianyong W., Qiming C., Junhai L., Zhanmin L(2021).-Diagnostic techniques for COVID-19 : A mini-review. Journal of Virological Methods, (301), 114437.

## Y

- Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, F. Huang, F. Wang, J. Yuan, et al., (2020), -Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury Sci. China Life Sci., 63 (3) pp. 364-374

## Z

- Zaki AM., Van Boheemen S., Bestebaoer TM., Osterhaus AD., Fouchier RA (2012).- Isolation of novel Coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med, 367(19), 1814-1820.
- Zhong NS., Zheng BJ., Li YM., Poon LLM., ZH Xie. (2003).- Epidemiology and cause of sever acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China. science direct, 362(9393), 1353-1358.
- Zhou F., Yu T., DU R., Fan G., Liu Y., liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B(2020).-

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in wuhan, china : a retrospective cohort study. 395(10229) : 1054-1062.

# Annexes

## Appareillages, matériels et réactifs du dosage :



**Figure 1:** Centrifugeuse (Rotorfix 32)

Photo originale (2022)



**Figure 2:** portoire des tubes de westergren.

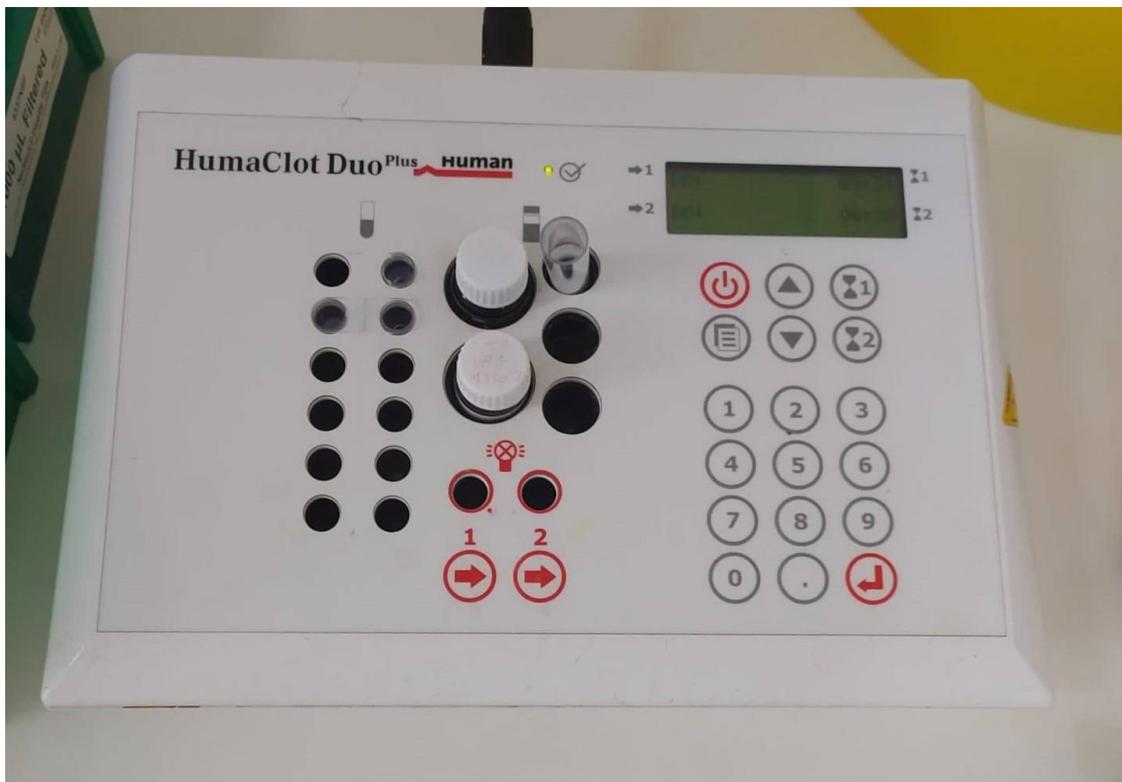
Photo originale (2022)



**Figure 3 : Micropipettes.**  
**Photo originale (2022)**



**Figure 4 : Embouts**  
**Photo originale (2022)**



**Figure 5 : Coagulomètre semi-automatique à 2 canaux.**  
**Photo originale (2022)**



**Figure 6** Réactif de D.dimères.

Photo originale (2022)



**Figure 7** : Réactif du TP.

Photo originale (2022)



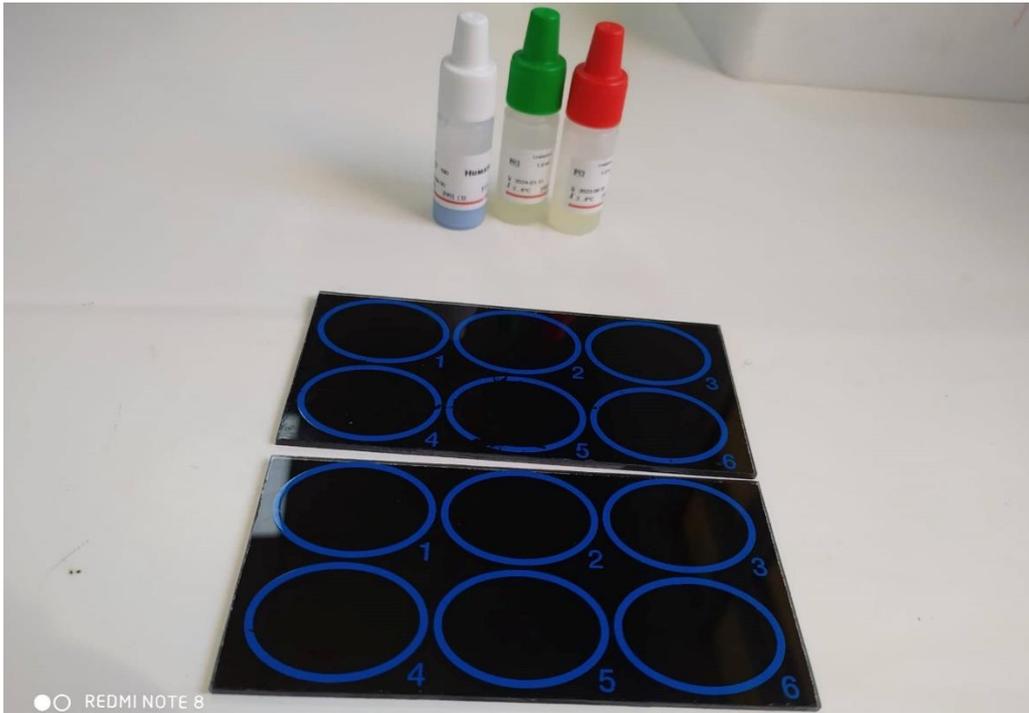
**Figure 8 : Réactif du TCK.**

**Photo originale (2022)**



**Figure 9 : Réactif de CRP.**

**Photo originale (2022)**



**Figure 10 : plaques.**

**Photo originale (2022)**



**Figure 11 : tubes de westergren.**

**Photo originale (2022)**

## La fiche technique du réactif des D.dimères.

### HEMOSTAT D-DIMER

Dosage immunoturbidimétrique pour la détermination quantitative des D-dimères

**Présentation**  
**REF** 36002 2 x 1 ml KIT-complet  
**IVD**

#### Usage prévu

HEMOSTAT D-DIMER de HUMAN est un dosage pour la détermination quantitative des D-dimères dans le plasma citraté. Il est destiné à l'usage professionnel en tant qu'aide au diagnostic d'événements thromboemboliques, p.ex. exclusion d'une TVP (thrombose veineuse profonde) et d'une EP (embolie pulmonaire). Il est adapté pour l'analyse semi-automatique ou automatique.

#### Principe

HEMOSTAT D-DIMER consiste en particules de polystyrène couplées à des anticorps monoclonaux spécifiques à D-dimères. Quand du plasma avec D-dimères est mélangé avec les particules de polystyrène et le tampon de réaction, les particules agglutineront, donnant lieu à une dispersion de la lumière augmentée. Si l'échantillon est exposé à une longueur d'onde de 400 à 600 nm, l'augmentation en turbidité est mesurée qui est proportionnelle à la quantité en D-dimères dans l'échantillon.

#### Importance clinique

Des fragments de fibrine avec des antigènes D-dimères sont toujours présents comme résultat de la décomposition de fibrine réticulée par la plasmine. Suite à une lésion ou quand le patient souffre de conditions associées à une activité hémostatique augmentée, on peut observer une augmentation de la concentration en D-dimères. Des valeurs élevées de D-dimères se retrouvent chez des conditions cliniques telles que la thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire (EP), la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou le traumatisme.<sup>1-4</sup> Les niveaux de D-dimères augmentent au cours d'une grossesse normale, mais des niveaux très élevés sont associés à des complications.<sup>7</sup> Les niveaux de D-dimères augmentent aussi avec l'âge.<sup>8</sup>

Un résultat négatif d'un patient suspecté ayant des troubles thrombotiques a une valeur pronostic négative élevée.<sup>9</sup>

#### Réactifs

<b>RGT</b>	2 x 1 ml	<b>Réactif de latex D-dimères (prêt à l'usage)</b> Particules de polystyrène enduites d'anticorps monoclonaux (souris) Tampon HEPES 10 mmol/l Albumine de sérum bovin, surfactant Azide de sodium 0,05%
<b>BUF</b>	2 x 2,5 ml	<b>Tampon de réaction (prêt à l'usage)</b> Tampon HEPES 100 mmol/l NaCl 400 mmol/l Azide de sodium 0,05%
<b>CAL</b>	1 x 1 ml	<b>Calibrateur (lyophilisé)</b> Plasma humain avec D-dimères Tampon HEPES 33 mmol/l Se référer à l'étiquette du flacon pour la concentration exacte !
<b>DIL</b>	1 x 6 ml	<b>Diluant (prêt à l'usage)</b> Tampon phosphate 20 mmol/l Azide de sodium 0,1%

#### Matériels requis mais non fournis

**REF** 36012 **HEMOSTAT D-DIMER CONTROL** (4x1 ml)  
**HIGH** / **LOW**

Analyseur photo-optique, fiches d'application : [www.human.de/aps-coag/](http://www.human.de/aps-coag/)

#### Préparation des réactifs, conservation et stabilité

**RGT**, **BUF** et **DIL** sont prêts à l'usage. Avant l'utilisation, agiter le flacon doucement afin d'assurer une suspension homogène et laisser **RGT** s'équilibrer dans l'instrument à la température de travail. Reconstituer **CAL** avec exactement 1 ml d'eau distillée (voir section Limitations/Remarques). Garder le flacon à 15...25 °C pour 15-30 minutes et doucement agiter avant l'emploi.

Non-ouverts, les réactifs et calibrateurs sont stables jusqu'à la date de péremption si conservés à 2...8 °C.

Après ouverture, **RGT**, **BUF** et **DIL** sont stables pour 2 semaines à 8...25 °C ou 4 semaines à 2...8 °C.

+++ **révisée** +++ Lire attentivement le texte surligné ! +++

**CAL** reconstitué est stable 12 heures à 4...25 °C

Éviter toute contamination des flacons ouverts !

#### Prélèvement d'échantillons

Utiliser du citrate de sodium tamponné au 3,2% (0,109 M) comme anticoagulant. Prélever du sang veineux par ponction veineuse. Immédiatement mélanger 9 parties de sang avec 1 partie d'anticoagulant. Éviter la formation de mousse dans l'échantillon. Veuillez consulter les lignes directrices approuvées par le CLSI H21-A5 pour plus de détails sur le prélèvement d'échantillons, la manipulation et le stockage.

Centrifuger pendant 10 minutes à 3000 x g, en alternative pour 15 minutes à 1500 x g. Prélever le plasma en utilisant une pipette en plastique et stocker-le dans un tube en plastique. Les échantillons de plasma peuvent être conservés à 15...25 °C pour 8 heures. Si les échantillons ne peuvent pas être testés en l'espace de 8 heures, ils doivent être stockés congelés à -20 °C ou inférieur.

#### Procédure

HEMOSTAT D-DIMER peut être utilisé sur des analyseurs de coagulation semi-automatiques et automatiques.

A) Pour HumaClot Junior, HumaClot Duo<sup>plus</sup>, les applications figurent dans le manuel d'utilisation en combinaison avec le schéma de calibration et le mode opératoire de cette notice

B) Pour HumaClot Junior (modèle HC1), HumaClot Duo Plus (modèle HC2), HumaClot Quattro (modèle HC4) et

C) l'analyseur entièrement automatique HumaClot Pro,

Les fiches d'application sont accessibles via : [www.human.de/aps-coag/](http://www.human.de/aps-coag/)

Si les fiches d'application ne sont pas accessibles via internet, elles peuvent être obtenues gratuitement auprès de votre distributeur local. Les fiches d'application contiennent des informations sur la manipulation et la performance spécifiques à l'analyseur / au dosage. Veuillez consulter également le manuel d'utilisation de l'instrument en question.

#### Calibration des instruments semi-automatiques

A) HumaClot Junior / HumaClot Duo<sup>plus</sup>

	Concentration (ng/ml) DDU	<b>CAL</b>	<b>DIL</b>
Cal. 1	3 200*	200 µl	0 µl
Cal. 2	1 600*	200 µl	200 µl
Cal. 3	1	-	-

Analyser Cal. 1 et Cal. 2 en double, calculer les valeurs moyennes et entrer les données dans l'instrument. Cal. 3 n'est pas déterminé, mais le point de zéro est entré comme 1 ng/ml. (HumaClot Junior : entrer 1 mE ; HumaClot Duo<sup>plus</sup> : entrer 0,001 E).

\* Utiliser la valeur spécifique au lot pour déterminer la concentration exacte dans chaque dilution.

B) HumaClot Junior (modèle HC1) / HumaClot Duo Plus (modèle HC2) et HumaClot Quattro (modèle HC4)

	Concentration (ng/ml) DDU	<b>CAL</b>	<b>DIL</b>
Cal. 1	2 600*	260 µl	40 µl
Cal. 2	1 600*	160 µl	140 µl
Cal. 3	800*	80 µl	220 µl
Cal. 4	400*	40 µl	260 µl
Cal. 5	220*	22 µl	278 µl

\* Utiliser la valeur spécifique au lot pour déterminer la concentration exacte dans chaque dilution.

Il faut effectuer une calibration à 5 points avec des points de calibration fixes. Étant donné que la concentration originale de **CAL** est toujours supérieure à 2 600 ng/ml, le calibrateur doit être dilué avec **DIL** pour chaque étape de calibration (cal. 1-5) en fonction de la concentration cible respectueuse. La formule suivante peut être appliquée :

$$\text{Volume}_{\text{DIL}} (\mu\text{l}) = \frac{\text{Concentration cible du point de calibration}}{\text{Concentration } [\text{CAL}] \text{ spécifique au lot}} \cdot 300 \mu\text{l}$$

$$\text{Volume}_{\text{DIL}} (\mu\text{l}) = 300 \mu\text{l} - \text{Volume}_{\text{CAL}} (\mu\text{l})$$

X

### Mode opératoire pour les instruments semi-automatiques

	A) HumaClot Junior, HumaClot Duo <sup>plus</sup>	B) HumaClot Junior (model HC1), HumaClot Duo Plus (model HC2), HumaClot Quattro (model HC4)
Pipetter l'échantillon, [CAL] ou le contrôle [HIGH] / [LOW] dans des cuvettes	25 µl	50 µl
Ajouter [BUF]	100 µl	80 µl
Préchauffer	2 – max. 10 min.	150 s
Transférer la cuvette à la position de mesure et activer l'optique		
Ajouter [RGT] préchauffé	50 µl	40 µl
Mélanger bien	Aspirer 15 fois en répétition en utilisant une pipette	Mélangeur se trouve dans la cuvette
Résultats :	E et ng/ml	mE/min et ng/ml

#### Résultats

Les résultats sont rapportés comme ng/ml d'unités D-dimères (DDU). Pour plus de détails, se référer au manuel d'utilisation de l'appareil et à la fiche d'application spécifique à l'instrument. Pour convertir les résultats en FEU (unités équivalent-fibrinogène), multiplier les résultats DDU par 2,5.

#### Contrôle de qualité

Il est recommandé d'utiliser HEMOSTAT D-DIMER CONTROL HIGH/LOW à des intervalles réguliers. Chaque laboratoire doit établir un domaine de contrôle pour déterminer les variations acceptables dans la performance quotidienne du dosage. Une recalibration est recommandée quand le matériel de contrôle se trouve en dehors des limites acceptables.

#### Valeurs attendues

Le niveau normal de D-dimères se trouve de manière typique en dessous de 200 ng/ml DDU<sup>45</sup> (équivalent à 500 ng/ml FEU). Toutefois, comme il n'existe aucun étalon pour D-dimères établi à l'échelle internationale, les concentrations en D-dimères peuvent varier si l'on utilise des dosages de D-dimères provenant de différents fabricants. De ce fait, chaque laboratoire devrait établir ses propres intervalles de référence ou les valeurs seuil.

#### Performances du test

Pour les performances de HEMOSTAT D-DIMER, veuillez consulter la fiche technique accessible sur :

[www.human.de/data/gb/vr/co-dd.pdf](http://www.human.de/data/gb/vr/co-dd.pdf) ou

[www.human-de.com/data/gb/vr/co-dd.pdf](http://www.human-de.com/data/gb/vr/co-dd.pdf)

Si les données de performance ne sont pas accessibles via internet, elles peuvent être obtenues gratuitement auprès de votre distributeur local.

Pour obtenir des informations supplémentaires, veuillez consulter la fiche d'application correspondante de l'instrument HumaClot.

Exemple de performance sur HumaClot Pro : Sensibilité : 97 % ; spécificité : 62 % ; VPN : 99 % ; VPP : 41 %.

#### Limitations / Remarques

- Étant donné que les cuvettes de HumaClot Junior et HumaClot Duo<sup>plus</sup> ne disposent pas de mélangeur intégré et afin d'obtenir des résultats manuels fiables et précis, il est essentiel de mélanger bien après avoir ajouté [RGT]. Mélanger 15 fois en utilisant la pipette – éviter des bulles d'air !
- Les résultats de D-dimères doivent toujours être utilisés avec d'autres informations cliniques et diagnostiques pour obtenir un diagnostic et pour le traitement du patient.
- Interférences : HEMOSTAT D-DIMER n'est pas sensible aux substances suivantes : hémoglobine (jusqu'à 4 g/l), bilirubine (jusqu'à 0,1 g/l), triglycérides (jusqu'à 2,5 g/l), héparine de bas poids moléculaire (jusqu'à 100 U/ml) et héparine non fractionnée (jusqu'à 100 U/ml). Les plasmas turbides ou opalescents peuvent engendrer des résultats erronés et doivent être interprétés avec précaution ; diluer et réanalyser l'échantillon.
- Du plasma hautement lipémique doit être dilué avec [DIL] et retesté, étant donné que des valeurs élevées en triglycérides peuvent engendrer des résultats trop bas de D-dimères.
- L'anticorps monoclonal du dosage HEMOSTAT D-DIMER à une spécificité 100 fois plus élevée aux D-dimères (fibrine ou D-dimères purifiés) qu'au fibrinogène, le fibrinogène D ou le fragment E.
- Si des cuvettes doubles sont utilisées pour le HumaClot Duo<sup>plus</sup>, ne pas toucher la cuvette au cours de la mesure. L'utilisation de cuvettes uniques ([REF] 18690) peut être préférée.

- Une nouvelle courbe de calibration doit être établie à chaque fois qu'un nouveau lot de kit de réactifs est utilisé ou si les plasmas de contrôle dépassent les valeurs autorisées. Il est recommandé d'effectuer une recalibration au moins tous les 3 mois.
- L'eau distillée utilisée pour la reconstitution de [CAL] doit être libre de conservateurs et libre de toute contamination bactérienne ou autre. Une qualité insuffisante de l'eau peut causer des résultats non fiables et une stabilité réduite.
- La présence de facteur rhumatoïde ou de HAMA (anticorps anti-souris humains) peut causer des résultats de test trop élevés de D-dimères.
- Tout le matériel, contaminé par du plasma humain, doit être inactivé par des méthodes appropriées et validées (traiter par autoclave ou par réaction chimique).

#### Avis de sécurité

[RGT] [BUF] [CAL] [DIL]

P234 Conserver uniquement dans le récipient d'origine.

P260 Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.

P262 Éviter tout contact avec les yeux, la peau ou les vêtements.

P281 Utiliser l'équipement de protection individuel requis.

P303+P361+P353 EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux) : enlever immédiatement les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau/se doucher.

P305+P351+P338 EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer.

P337+P313 Si l'irritation oculaire persiste : consulter un médecin.

P401 Stocker conformément à la réglementation

locale/régionale/nationale/internationale.

P501 Éliminer le contenu/récipient conformément à la réglementation locale/régionale/nationale/internationale.

[CAL] fourni dans ce kit contient du matériel d'origine humain. Il a été soumis aux tests licenciés afin d'exclure la présence d'HBsAg et d'anticorps anti-VHC et anti-VIH et a donné des résultats négatifs. Toutefois, le matériel doit être regardé comme potentiellement infectieux.

#### Bibliographie

- Heit J.A. et al., Arch Path Lab Med. **123**, 235-239 (1999)
- Bounameaux H.J. et al., Thromb Haemostas **71**, 1-6 (1994)
- Pitznef S.A. et al., Thromb Haemostas **78**, 1069-1078 (1997)
- Lindahl T.L. et al., Scand J Clin Lab Invest **58**, 307-316 (1998)
- Gardiner C. et al., Brit J Haematol **128**, 842-848 (2005)
- Meissner M.H. et al., J Trauma **54**, 224-231 (2003)
- Ballegeer V. et al., Thromb Haemostas **58**, 1030-1032 (1987)
- Kario K. et al., Thromb Res. **62**, 501-508 (1991)
- CLSI H59-A Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease Approved Guideline (March 2011)

CO-DD

INF 3600201 F

03-2021-008

CE

*ng/ml*

**Human**

Human Gesellschaft für Biochemia und Diagnostica mbH  
Max-Planck-Ring 21 · 65205 Wiesbaden · Germany  
Telefon +49 6122-9988-0 · Telefax +49 6122-9988-100 · e-Mail human@human.de

# La fiche technique du réactif de TP.

TP

## HEMOSTAT THROMBOPLASTIN-SI

Détermination du temps de prothrombine (PT)

### Présentation

REF	31002	6 x 2 ml
	31003	6 x 10 ml

### IVD

### Usage prévu

HEMOSTAT THROMBOPLASTIN-SI (PT-SI) est un réactif hautement sensible destiné à la détermination manuelle et automatisée du temps de prothrombine (PT). La prolongation du PT indique des troubles ou acquis ou congénitaux qui portent sur les facteurs de coagulation I, II, V, VII et X. Le PT a été bien accepté comme le moyen pour contrôler les patients sous traitement anticoagulant oral, dû à une réduction de l'activité des facteurs de coagulation dépendants de vitamine K (II, VII, IX, X, protéine C, et protéine S). HEMOSTAT THROMBOPLASTIN-SI peut être utilisé afin d'essayer les facteurs de coagulation dans les voies extrinsèque et commune de coagulation.

### Principe

PT en une étape mesure le temps de coagulation du plasma après l'addition d'une source de facteur tissulaire (thromboplastine) et de calcium. La récalcification du plasma en présence du facteur tissulaire engendre un facteur Xa activé, dans la suite une formation de thrombine et enfin un caillot de fibrine insoluble.

### Réactifs

REF	RGT	BUF	
31002	6 x 2 ml	6 x 2 ml	
31003	6 x 10 ml	6 x 10 ml	
RGT	Réactif thromboplastine (lyophilisé)		
	Extrait de cerveau de lapin		>10%
	Azide de sodium		<0,01%
BUF	CaCl <sub>2</sub>		
	Azide de sodium		<0,01%

### Matériels requis mais non fournis

REF	35500	HEMOSTAT CALIBRATOR
REF	35001	HEMOSTAT CONTROL PLASMA NORMAL
REF	35002	HEMOSTAT CONTROL PLASMA ABNORMAL

Chlorure de sodium 0,9 % (0,154 mol/l)

### Préparation des réactifs

Reconstituer 1 flacon de RGT avec le contenu complet d'un flacon de BUF du même lot. Garder RGT à 37°C pendant au moins 30 minutes pour une reconstitution correcte. Faire tourner le flacon doucement horizontalement plusieurs fois (de 5 à 10 fois) avant l'emploi, mais ne pas agiter.

### Note

Pour un meilleur contrôle du volume de tampon transféré, une pipette peut être utilisée lors de la reconstitution.

### Conservation et stabilité

Conservés à 2...8°C, les flacons non-ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption.

### Stabilité de RGT après reconstitution

Température	37°C	20...25°C	15...19°C	2...8°C
Durée	8 heures	1 jour	5 jours	12 jours

Conserver à 2...8 °C lorsqu'il n'est pas utilisé. Ne pas congeler RGT reconstitué !

### Prélèvement d'échantillons

Utiliser du citrate de sodium à 3,2% comme anticoagulant. Il n'est pas recommandé d'utiliser des concentrations supérieures (3,8 %; 129 mmol/l) de citrate de trisodium. Prélever du sang veineux par ponction veineuse franche. Immédiatement mélanger 9 parties de sang avec 1 partie d'anticoagulant. Éviter la formation de mousse dans l'échantillon.

### Préparation des échantillons

Centrifuger l'échantillon de sang pour 15 minutes à 1500 x g afin d'obtenir du plasma pauvre en plaquettes ou libre de plaquettes. Prélever le plasma en utilisant une pipette en plastique et stocker-le dans un tube en plastique. Couvrir les échantillons afin de prévenir des changements de pH qui peuvent influencer sur les résultats du test.

Les échantillons conservés à 18...25°C doivent être testés en l'espace de 24 heures. Ne pas stocker le plasma à 2...8 °C étant donné qu'il peut subir une activation causée par le froid ce qui résulte dans une réduction significative du PT. Pour une conservation plus longue, le plasma doit être congelé à -20 °C pendant jusqu'à 2 semaines ou à -70 °C pendant jusqu'à 12 mois. Dégeler vite les échantillons à 37 °C, agiter soigneusement et tester immédiatement. Ne pas congeler plusieurs fois.

+++ [1] révisée ++++ Lire attentivement le texte surligné! ++++

### Procédure

HEMOSTAT THROMBOPLASTIN-SI peut être utilisé pour l'application manuelle ou sur des analyseurs de coagulation automatisés.

Procédure complètement automatisée et procédure manuelle sur HumaClot Junior modèle HC1, HumaClot Duo Plus modèle HC2 et HumaClot Quattro. Les fiches d'application sont accessibles via [www.human.de/aps-coag/](http://www.human.de/aps-coag/).

Si les fiches d'application ne sont pas accessibles via internet, elles peuvent être obtenues gratuitement auprès de votre distributeur local. Les fiches d'application contiennent des informations sur la manipulation et la performance spécifiques à l'analyseur / au dosage. Veuillez consulter également le manuel de l'utilisateur de l'instrument respectif.

Procédure manuelle sur HumaClot Junior et HumaClot Duo<sup>plus</sup>

Prière de réaliser les échantillons et les contrôles en double.

	HumaClot Junior HumaClot Duo <sup>plus</sup>
Préchauffer RGT à 37°C avant l'utilisation (agiter au cours de l'utilisation) et préchauffer les tubes à essai.	
Pipeter le plasma du patient/ le contrôle dans un tube à essai préchauffé.	100 µl
Incuber 3 min. à 37°C.	
Ajouter RGT préchauffé	200 µl
Déclencher le chronomètre au moment de l'addition de RGT. Enregistrer le temps nécessaire à la formation de caillots.	

### Contrôle de qualité

Un contrôle de qualité habituel est indispensable aux tests de coagulation.

HEMOSTAT CONTROL PLASMA NORMAL (CPN) et HEMOSTAT CONTROL PLASMA ABNORMAL (CPA) doivent être appliqués avec les plasmas des patients. CPN est un plasma normal, tandis que CPA est adapté pour imiter des plasmas un peu défectueux.

### Résultats

Les résultats peuvent être signalés en secondes, en taux de prothrombine, en % de la norme ou en valeur INR.

Secondes : Calculer la moyenne des déterminations en double du PT pour chaque plasma et arrondir au dixième de seconde près.

Taux de prothrombine (TP) : Pour obtenir le taux de prothrombine, le temps de réaction de l'échantillon est divisé par le temps de réaction du pool de plasma normal.

$$TP = \frac{PT_{\text{patient}} [s]}{PT_{\text{pool de plasma normal}} [s]}$$

HEMOSTAT CALIBRATOR peut être utilisé comme pool de plasma normal (veuillez vous référer au tableau « Exemples pour la reconstitution » dans la directive de travail du HEMOSTAT CALIBRATOR). En alternative, un pool de plasma normal peut être préparé de donneurs apparemment « sains ».

% de la norme : Pour signaler les résultats en % de la norme, une courbe de calibration est nécessaire. Préparer une courbe de calibration en utilisant HEMOSTAT CALIBRATOR. En alternative, la courbe de calibration peut être établie avec un pool de plasma normal préparé de donneurs de sang apparemment « sains » dont le temps de prothrombine est déclaré comme 100%.

### Établir la courbe de référence - Analyse entièrement automatisée :

Se référer à la directive de travail de HEMOSTAT CALIBRATOR et au manuel de l'utilisateur ou aux feuilles d'application de l'instrument.

### Établir la courbe de référence - Analyse manuelle :

Générer une courbe de calibration en diluant HEMOSTAT CALIBRATOR (pour une reconstitution correcte, veuillez vous référer au tableau « Exemples pour la reconstitution » dans la directive de travail de HEMOSTAT CALIBRATOR) ou un pool de plasma normal avec du chlorure de sodium (0,154 mol/l) :

### Schéma de dilution :

HEMOSTAT CALIBRATOR ou pool de plasma normal	non dilué	1+1	1+3	1+7
% de la norme	100%	50%	25%	12,5%

INR : L'interdépendance du temps de prothrombine de la thromboplastine et de l'instrument utilisés peut être corrigée en déterminant le « Rapport international normalisé » (INR). À cette fin, le taux de prothrombine peut être converti à des valeurs comparables à l'échelle internationale à l'aide de « l'indice de sensibilité international (ISI) ».

$$INR = PR^{ISI}$$

La valeur ISI pour HEMOSTAT THROMBOPLASTIN-SI est indiquée dans le tableau des valeurs assignées spécifique à chaque lot.

## La fiche technique du réactif du TCK.

TCK

### HEMOSTAT aPTT-EL

Détermination du temps de thromboplastine partiel activé en utilisant un activateur à l'acide ellagique

#### Présentation

REF			
33002	6 x 4 ml		Kit complet
33012	6 x 4 ml		Réactif aPTT-EL
33013	6 x 10 ml		Réactif aPTT-EL
33022	4 x 30 ml		CaCl <sub>2</sub>

#### IVD

#### Usage prévu

HEMOSTAT aPTT-EL est destinée à la détermination manuelle et automatisée du temps de thromboplastine partiel activé (aPTT). Le temps de thromboplastine partiel activé (aPTT) est un test simple et fiable qui est sensible aux déficiences de tous les facteurs de coagulation du plasma à l'exception du facteur VII. Toutefois, il est utilisé en principe afin de détecter des déficiences dans les facteurs XII, XI, X, IX, VIII, V, II, I et prékallitréine.

#### Principe

Le temps de thromboplastine partiel activé est effectué en ajoutant un réactif aPTT, qui contient un activateur du plasma et des phospholipides, aux échantillons du test. Le phospholipide remplace les plaquettes. Ce mélange est incubé pour recevoir une activation, ensuite, il est recalifié avec du chlorure de calcium et le temps de formation du caillot est mesuré.

Le réactif aPTT-EL peut aussi être utilisé afin de réaliser des dosages quantitatifs des facteurs.

#### Réactifs

REF	RGT1	RGT2
33002	6 x 4 ml	6 x 4 ml
33012	6 x 4 ml	
33013	6 x 10 ml	
33022		4 x 30 ml

RGT1	Réactif aPTT-EL	
	céphaline de cerveau de lapin	<1,0%
	acide ellagique	<0,01%
	azide de sodium	0,02mol/l
RGT2	CaCl <sub>2</sub>	<0,01%
	Azide de sodium	<0,01%
	Sels et stabilisateurs	

#### Matériels requis mais non fournis

REF	35001	HEMOSTAT CONTROL PLASMA NORMAL
REF	35002	HEMOSTAT CONTROL PLASMA ABNORMAL

#### Préparation des réactifs

Faire tourner le flacon doucement horizontalement plusieurs fois (de 5 à 10) avant l'emploi, mais ne pas agiter.

#### Conservation et stabilité

Conservés à 2...8°C, les flacons non-ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption.

#### Ne pas congeler.

#### Stabilité des flacons ouverts

Température	20...25°C	15...19°C	2...8°C
Durée	7 jours	10 jours	14 jours

Mélanger soigneusement avant l'emploi. Prêt à l'usage.

#### Prélèvement d'échantillons

Utiliser seulement des tubes en plastique ou en verre siliciné et utiliser du citrate de sodium tamponné à 3,2% (0,109 M) comme anticoagulant (l'oxalate de sodium, l'EDTA et l'héparine ne conviennent pas). Il n'est pas recommandé d'utiliser des concentrations supérieures (3,8 %; 129 mmol/l) de citrate de trisodium.

Prélever du sang veineux par ponction veineuse franche. Immédiatement mélanger 9 parties de sang avec 1 partie d'anticoagulant. Eviter la formation de mousse dans l'échantillon.

#### Préparation des échantillons

Centrifuger pour 15 minutes à 1 500 g. Prélever le plasma en utilisant une pipette en plastique et stocker-le dans un tube en plastique. Couvrir les échantillons afin de prévenir des changements de pH qui peuvent influencer sur les résultats du test. Les échantillons turbides, ictériques, lipémiques ou hémolytiques peuvent donner des résultats faux.

+++ [A] révisée +++ Lire attentivement le texte surligné ! +++

Les échantillons conservés à 18...25°C doivent être testés en l'espace 4 heures. Pour une conservation plus longue, le plasma doit être congelé -20°C pour jusqu'à 2 semaines ou à -70°C pour jusqu'à 12 mois. Dégele vite les échantillons à 37°C, agiter soigneusement et tes immédiatement. Ne pas congeler plusieurs fois.

#### Procédure

HEMOSTAT aPTT-EL peut être utilisé pour l'application manuelle ou : des analyseurs de coagulation automatisés.

#### Procédure complètement automatisée et procédure manuelle sur HumaClot Junior modèle HC1, HumaClot Duo Plus modèle HC2 et HumaClot Quattro

Les fiches d'application sont accessibles via : [www.human.de/aps-coag](http://www.human.de/aps-coag)

Si les fiches d'application ne sont pas accessibles via internet, el peuvent être obtenues gratuitement auprès de votre distributeur local. Les fiches d'application contiennent des informations sur la manipulat et la performance spécifiques à l'analyseur / au dosage. Veuillez consul également le manuel de l'utilisateur de l'instrument respectif.

#### Procédure manuelle sur HumaClot Junior et HumaClot Duo<sup>Plus</sup>

Analyser les échantillons et contrôles en double.

	HumaClot Junior HumaClot Duo <sup>Plus</sup>
Préchauffer RGT2 à 37°C et préchauffer les tubes à essai.	
Pipeter le plasma du patient/ le contrôle dans un tube à essai préchauffé	50 µl
Ajouter RGT1 (mélanger avant l'emploi)	50 µl
Mélanger soigneusement et incubé 3 minutes à 37°C	
Ajouter RGT2 préchauffé	50 µl
Déclencher le chronomètre au moment de l'addition du réactif.	
Enregistrer le temps nécessaire à la formation de caillots.	

#### Résultats

Calculer la moyenne des déterminations en double d'aPTT pour chaqu plasma et arrondir au dixième de seconde près.

#### Intervalle de référence

Les intervalles de référence varient d'un laboratoire à l'autre en fonct de la population à examiner et de la technique, la méthode, l'équipemen et le lot de réactif utilisés. Par conséquent, chaque laboratoire doit établ ses propres intervalles de référence ou les vérifier à chaque fois que l'u ou plusieurs des variables mentionnés ci-dessus ont changé.

Les données suivantes ont été obtenues avec un lot HEMOSTAT aPTT I déterminé en utilisant un plasma normal récent.

	Médiane (secondes)	90% de l'intervalle de référence (secondes)	
		5 <sup>e</sup> percentile	95 <sup>e</sup> percentile
51 échantillons sur HumaClot Pro	28,3	21,5	32,65
25 échantillons sur HumaClot Duo <sup>Plus</sup>	24,7	22,0	27,9

#### Limitations

Les contraceptifs oraux, les oestrogènes, la grossesse, les médicaments d type coumarine, l'héparine, l'asparaginase, et la naloxone ont été signalé influencer l'aPTT.

#### Sensibilité à l'héparine

Le dosage aPTT est couramment utilisé pour surveiller le traitement pa l'héparine étant donné que la prolongation de l'aPTT est directemen proportionnelle à des quantités croissantes en héparine.

Dans la présence d'un niveau suffisant d'antithrombine III, la sensibilit relative d'un réactif aPTT donné à l'héparine peut être déterminée e établissant une courbe de sensibilité à l'héparine. Ceci est fait en ajouta des quantités connues d'héparine à un pool de plasma normal et e effectuant ensuite un dosage aPTT.

# La fiche technique du réactif du CRP.

## HumaTex CRP

### Test d'agglutination de latex sur lame

Présentation		Réactif de latex CRP
REF 40040	100 tests	Kit complet GBS
40043	100 tests	
40037	100 ml	

#### IVO

#### Usage prévu

HumaTex CRP est un test d'agglutination de latex pour la détermination qualitative et sémi-quantitative de la protéine C-réactive dans le sérum humain. Le test est destiné à l'usage professionnel et doit être effectué par du personnel de laboratoire formé seulement.

#### Méthode

Le test HumaTex CRP est basé sur la réaction immunologique entre la protéine humaine C-réactive (CRP) d'un échantillon ou du sérum de contrôle, et les anticorps CRP anti-humains correspondants. La réaction positive est indiquée par une agglutination bien distincte des particules de latex dans la plage réactionnelle de la lame.

#### Réactifs

<b>LR</b>	<b>CRP- Réactif de Latex (capuchon blanc)</b> Suspension, colorée bleu, des particules de polystyrène-latex, enduites d'anticorps CRP monospécifiques anti-humains (chèvre) 1,0 %
<b>PC</b>	<b>Sérum de Contrôle Positif (capuchon rouge)</b> Sérum de contrôle humain prêt à l'usage. La concentration en CRP suffit pour une agglutination bien distincte
<b>NC</b>	<b>Sérum de Contrôle Négatif (capuchon vert)</b> Sérum de contrôle prêt à l'usage. Ne réagit pas avec <b>LR</b>
<b>REF 40037:</b>	<b>1 Lame à 6 zones de réaction</b>
<b>REF 40037:</b>	<b>Tampon de Glycine-NaCl</b> pH 8,2 ± 0,2
<b>GBS</b>	Glycine 100 mmol/l
	NaCl 1 g/l

**LR**, **PC**, **NC** et **GBS** contiennent 0,095% d'azide de sodium.

#### Stabilité des réactifs

Conservés à 2...8°C, **LR**, **PC** et **NC** sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée.

**Ne pas congeler!**

#### Echantillons

##### Sérum

Stabilité: jusqu'à 24 heures à 2...8°C  
jusqu'à 4 semaines à -20°C

#### Procédure

##### A. Détermination qualitative (test de dépistage)

Ramener **LR**, **PC**, **NC** et les échantillons à la température ambiante. Soigneusement mélanger **LR** immédiatement avant l'utilisation afin de complètement suspendre les particules de latex.

Pipetter / faire goutter dans des zones de réaction séparées:	
Sérum	40 µl
<b>PC</b> , capuchon rouge	1 goutte
<b>NC</b> , capuchon vert	1 goutte
<b>LR</b> , capuchon blanc, dans toutes les zones d'échantillons et de contrôles	1 goutte par zone
Mélanger avec des bâtonnets individuels. Disperser le liquide sur toute la surface de la zone de réaction respective.	
Agiter la lame 2 min. de manière que le mélange lentement tourne à la ronde des zones de réaction, ou mélanger à 100 tr/min à l'aide d'un agitateur approprié.	
A la fin des 2 minutes, lire les résultats sous un fort éclairage artificiel. (1 goutte = 40µl)	

##### Interprétation des résultats

Une agglutination distincte indique une quantité de CRP de plus de **6 mg/l** dans les échantillons non dilués. Appliquer un test de titrage supplémentaire à tous les sérums aux résultats positifs (voir section B ci-dessous).

##### B. Test sémi-quantitatif

Diluer les échantillons avec **GBS** (REF 40037):

Dilution	CRP (mg/l dans les échantillons non dilués)
1 + 1 (1 : 2)	12
1 + 3 (1 : 4)	24
1 + 7 (1 : 8)	48

Dilution	CRP (mg/l dans les échantillons non dilués).
1 + 15 (1 : 16)	96
1 + 31 (1 : 32)	192

Continuer le test en suivant la description de section A ci-dessus.

#### Interprétation des résultats

Lire le titre de la dilution maximale avec l'agglutination encore visible. Multiplier le titre par un facteur de conversion de 6 afin d'obtenir le résultat en mg/l (voir Sensitivité ci-contre), p.ex.

titre 1 : 16 → concentration en CRP

16 x 6 [mg/l] = 96 [mg/l].

#### Sensibilité

En utilisation d'une préparation standard qui peut être tracée au matériel de référence CRM 470, le test HumaTex CRP a été ajusté afin de détecter les concentrations en CRP dans les sérums non dilués égales à ou dépassant les 6 mg/l.

#### Contrôle de qualité

**PC** et **NC** doivent être appliqués à chaque série. Comparer leurs résultats aux échantillons afin de différencier entre une granulation et une véritable agglutination.

**PC** - devrait montrer une agglutination distincte dans 2 minutes.

**NC** - devrait montrer une suspension lisse sans une agglutination visible après 2 minutes.

#### Valeur diagnostique

Le test CRP est un indicateur sensible pour les procès inflammatoires, p.ex. pour la fièvre rhumatismale et pour la phase aiguë de l'arthrite rhumatismale. La détermination des niveaux de CRP peut être utilisée pour le contrôle thérapeutique.

#### Performances du test

Pour les performances de ce test, veuillez consulter la fiche technique accessible à

[www.human.de/data/gb/vr/lx-crp.pdf](http://www.human.de/data/gb/vr/lx-crp.pdf) ou

[www.human-de.com/data/gb/vr/lx-crp.pdf](http://www.human-de.com/data/gb/vr/lx-crp.pdf)

Si les données de performance ne sont pas accessibles via internet, elles peuvent être obtenues gratuitement auprès de votre distributeur local.

#### Remarques

- Ne pas tester les sérums contaminés et fortement lipémiques qui peuvent causer des réactions non spécifiques.
- Eviter un temps de réaction de plus de 2 minutes qui peut causer des résultats faussement positifs à cause d'un effet d'essorage.
- Tenir la pipette compte-gouttes en position verticale durant le pipettage!
- Comme dans toutes les méthodes diagnostiques, le diagnostic définitif ne devrait pas être basé sur le résultat d'un seul test, mais sur la corrélation des résultats de test avec d'autres observations cliniques.
- PC** a été testée afin d'exclure la présence de HBsAg, des anticorps de VIH et VHC. Elle s'est avérée être non-réactive. Quand même le sérum devrait être traité comme potentiellement in-fectieux.

#### Bibliographie

- Singer, J. M. et al., Amer. J. Clin. Path. **28**, 611 (1957)
- Nilsson, L. A., Acta Path. Microbiol. Scand. **73**, 129 (1968)
- Scheiffarth, F. et al., Blut **20**, 296 (1970)

LX-CRP INF 4004001 F 02-2020-015



# Human

Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH  
Max-Planck-Ring 21 · 65205 Wiesbaden

