

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي  
جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

THÈME :

## LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'HEPARINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE COVID-19

Présenté et soutenu le 20/09/2021 par :

- HAKKI Meryem
- BENNOUNA Randa

• Le Jury :

**Président :** Pr BENTCHOUK Samia

Professeur hospitalo-universitaire en Infectiologie.

**Membres :** Dr BESTAOUI Mohammed Hadi

Maitre-assistant hospitalo-universitaire en Médecine Interne.

Dr BAGHDADI Fatima

Maitre-assistant hospitalo-universitaire en Hémobiologie.

**Encadrant :** Pr ALLAL TAOULI Katia

Professeur Hospitalo-universitaire en Hémobiologie.

**Co-encadrant:** Dr BOUALI Sarah

Assistante en Hémobiologie et Transfusion sanguine.

**Année universitaire : 2020/2021**

# اللَّهُ جَلَّالٌ

﴿ وَمَنْ يَشْكُرْ فَإِنَّمَا يَشْكُرُ لِنَفْسِهِ ﴾ { لقمان: 12 }

الحمد لله الذي بعزته و جلاله تتم بنعمته الصالحات يا ربك لك الحمد  
كما ينبغي لجلال وجهك و عظيم سلطانك الحمد لله أقصى مبلغ الحمد و  
الشكر لله من قبل و من بعد. الحمد لله حمدا كثيرا مباركا فيه.

اللهم اغفر لنا و ارحمنا و ارض عنا و تقبل منا عملنا هذا واجعله في  
ميزان حسناتنا و اجعله حبة لنا يوم نلقاك فيه. و صلى الله و سلم على  
نبينا و على صحبه و سلم تسليما كثيرا.



*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui on voudra témoigner toute notre gratitude.*

*On voudra d'abord adresser toute notre reconnaissance à notre encadrant Professeur **Taouli Katia** chef de service d'hémobiologie et banque de sang du CHU Tlemcen, on tient à vous remercier infiniment d'avoir accepté nous encadrer et de nous avoir guidés tout au long de l'année. On est très honorées que vous ayez bien voulu apporter à ce travail votre expertise et vos judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Un remerciement à notre Co-encadrant **Dr. Bouali Sara** assistante en Hémobiologie et transfusion sanguine, d'avoir accepté de diriger ce travail, merci pour les orientations, la patience et l'aide très précieuse que vous nous avez rapporté.*

*Aux membres de notre jury pour le grand honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail, nous tenons à exprimer notre reconnaissance et gratitude au président de jury Professeur **BENTCHOUK Samia** et à **Dr BAGHDADI Fatima** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche.*





*Nos vifs remerciements vont au membre de jury Dr. Mohammed Hadi Bestaoui médecin spécialiste en médecine interne, pour son aide précieuse et ses judicieux conseils qui nous ont permis d'avancer dans notre étude. On tient à vous exprimer toute notre profonde reconnaissance.*

*Nos remerciements les plus chaleureux vont à tous nos professeurs entre eux la chef de département Dr. Nesrine Abouridjal. Merci de nous accompagner et de nous diriger durant toutes les années d'étude, merci pour tout ce que vous nous avez appris, merci infiniment...*

*Un grand merci aussi à tous les résidents d'hémobiologie, les biologistes de laboratoire d'avoir nous aidés à réaliser ce travail surtout à Sirine, et à tous les infirmiers de bloc 470 d'avoir nous facilités la tâche.*



## **RANDA**

*Je dédie ce travail à toute ma famille qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :*

*A mon cher père « **Bouhadjar** »*

*Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours.*

*A ma chère mère « **Naima** »*

*Qui n'a jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir, et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs,*

*ME VOILÀ, j'espère que j'ai réalisé l'un de vos rêves .Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.*

*A Mes chères Sœurs **Nesrine, Chahinez** et ses enfants (Rada, Fatima, Abd Raouf, Youcef, Marouane et le benjamin de la famille Younes).*

*A Mon très cher frère **Mohammed** que dieu te bénisse et te protège .Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.*

*A Mon adorable petite Sœur **Raouda**, qui je souhaite bonheur, réussite et prospérité.*

*J'exprime envers vous une profonde admiration, reconnaissance et attachement inconditionnels.*

*A mon beau binôme **Meryem** la plus gentille et la plus tendre, au nom de l'amitié authentique qui nous réunit et au nom des moments inoubliables qu'on a vécu ensemble, je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ces six années partagées. Merci d'être ma partenaire durant cette année, merci pour votre soutien, pour ta patience et ta confiance en moi envers et contre tout. Je te souhaite de tout mon cœur la joie dans la vie personnelle et la prospérité dans la vie professionnelle.*

*A Ma chère cousine et amie **Hayat**, je ne saurais traduire sur du papier l'affection que j'ai pour toi, on a vécu des moments difficiles pendant les années d'étude, Je me souviens comment nous avons ri et pleuré ensemble, merci pour votre présence et votre soutien, je te souhaite tout le bonheur avec ta petite famille sans oublier de citer l'adorable Rayane, que dieu le garde et le protège pour vous.*

*A **Dr Zafane** qui m'as guidé et soutenu pendant la réalisation de ce travail, je vous remercie très particulièrement pour vos précieux conseils.*

*A toutes mes amies d'enfance : **Chahinez, Hadjer** et **Wafaa** je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A toute la famille **Bennouna** et **Zaoui** pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

## MERYEM

اشكر الله العلي القدير الذي انعم علي بنعمة العقل و الدين القائل في محكم التنزيل , عن أبي هريرة- رضي الله عنه- قال صلى الله عليه وسلم: {من لا يشكر الناس, لا يشكر الله}

*Je dédie mon titre Docteur en pharmacie :*

*A mes chers parents, mes précieux: **Ahmed** et **Fatima**, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien, et leurs prières tout au long de mes études. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*A mes chères sœurs :*

*Ma deuxième maman, ma grande sœur **Imene** et sa petite famille.*

*La plus belle **Halima** et la plus drôle gentille **Amina** et ses petites familles.*

*La souriante et la merveilleuse Sara, et à l'adorable **Dounia**.*

*A mon cher petit frère **Mohammed Amine** que dieu le protège et le garde.*

*A mon cher fiancé **Hichem** pour son soutien, sa compréhension et son encouragement que dieu nous donne une longue joyeuse vie ensemble.*

*A ma chère consœur, l'amie, collègue, mon binôme la plus précieuse, généreuse, gentille, fidèle **Randa**, pour son soutien moral, sa patience, et sa compréhension tout au long de ce projet, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénible, Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ton aide que dieu te protège.*

*A toute ma famille Hakki, mon oncle Mohammed et sa femme Halima, mes chers cousins : Fethi et son épouse Hadjer, Lakhidar, Abd elkader, Fouad et Mohammed sghir, sans oublier ma cousine Chafiaa et sa petite famille.*

*A ma chère amie et sœur **Hayat** et son petit Rayane, pour tous les bons moments, l'amitié et le soutien, qu'on a vécu ensemble durant ces 6 ans*

*A mes chères binômes durant mon cursus : Kawter, Khadidja et Romaisa, que dieu leur donne une vie pleine de succès et la joie.*

*A toutes mes chères amies du l'enfance jusqu'à ce jour, qui je ne peux pas tous citer.*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

## Liste des abréviations

**ACCP:** American College of Clinical Pharmacy.

**ACE2 :** Enzyme de Conversion de l'Angiotensine.

**ADP:** Adenosine di phosphate.

**AOD:** Anticoagulants Oraux Directs.

**A-PL:** anti corps anti phospholipides.

**Arg:** Arginine.

**AT:** Anti thrombine.

**ATE:** Accident Thrombo-Embolique.

**ATP:** Adénosine tri phosphate.

**AVK:** Anti Vitamine K.

**BSTH:** Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis.

**CA++:** Les ions calcium.

**CIVD :** Coagulopathie Intra Vasculaire Disséminée.

**Clcr :** Clairance.

**DO :** Densité Optique.

**ECMO :** Oxygénation par Membrane Extracorporelle veino-veineuse ou veino-artérielle.

**ELISA:** Enzyme-Linked Immuno Assay.

**F4P :** Facteur 4 Plaquettaire.

**FDR :** Facteur De Risque.

**FT:** Facteur Tissulaire.

**GFHT :** Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose.

**GIHP :** Groupe d'intérêt en Hémostase Préopératoire.

**Gp:** Glycoprotéine.

**HBPM:** Héparine de bas poids moléculaire.

**HIF:** Hypoxia Inducible Factors.

**HNF :** Héparine Non Fractionnée.

**HTA :** Hypertension Artérielle.

**IMC :** Indice de Masse Corporelle.

**INESSS:** institut nationale d'excellence en santé et en services sociaux.

**ISTH:** International Society of Thrombosis Haemostasis.

**LMC:** Leucémie myéloïde chronique.

**MTEV:** Maladie Thrombo-Embolique Veineuse.

**NO:** Monoxyde d'azote.

**ONHD :** Oxygénothérapie Nasale à Haut Débit.

**PAI 1:** Plasminogene activator inhibitor 1.

**PC :** Protéine C.

**PCa :** Protéine C activée.

**PS :** Protéine S.

**RT-PCR :** reverse transcriptase–polymerase chain reaction.

**SATH :** Société algérienne de transfusion et d'hémodiologie.

**SC:** Sous Cutané.

**SDRA :** Détresse Respiratoire Aigu Sévère.

**Ser:** Sérine.

**SNC :** Système Nerveux Central.

**SRAS-COV-2 :** syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2.

**TCA:** Temps de Céphaline Activé.

**TDM:** Tomodensitométrie.

**TFPI:** Tissue factor pathway inhibitor.

**TP:** Temps de Prothrombine.

**Tpa :** Activateur tissulaire du plasminogène.

**TQ:** Temps de Quick.

**TS:** Temps de saignement.

**TT:** Temps de Thrombine.

**TVP :** Thrombose Veineuse Profonde.

**TXA2:** Thromboxane A2.

**U-PA:** Urokinase.

**VwF:** Facteur de Von Will brand.

**Xa:** X activée.

## Liste des Figures

<b>Figure I.</b> Les grandes étapes de l'hémostase. ....	4
<b>Figure II.</b> La plaquette sous le microscope. ....	5
<b>Figure III.</b> Structure détaillée d'une plaquette. ....	6
<b>Figure IV.</b> La structure du fibrinogène. ....	7
<b>Figure V.</b> L'adhésion plaquettaire. ....	8
<b>Figure VI.</b> Vue extérieur d'une plaquette au repos et après changement de forme ....	9
<b>Figure VII.</b> L'agrégation plaquettaire. ....	10
<b>Figure VIII.</b> La coagulation. ....	12
<b>Figure IX.</b> La fibrinoformation. ....	15
<b>Figure X.</b> La coagulation ....	15
<b>Figure XI.</b> L'action de L'antithrombine. ....	17
<b>Figure XII.</b> La fibrinolyse. ....	19
<b>Figure XIII.</b> Chronologie des principaux événements de l'épidémie de COVID-19. ....	21
<b>Figure XIV.</b> A. SARS-CoV-2 en microscope électronique et B. structure moléculaire de virus. ....	23
<b>Figure XV.</b> Mode de transmission de SARS-CoV-2. ....	24
<b>Figure XVI.</b> La pénétration du virus dans la cellule hôte. ....	25
<b>Figure XVII.</b> Les symptômes de l'infection à SARS-CoV-2 ....	27
<b>Figure XVIII.</b> Tomodensitométrie thoracique d'une pneumonie à SARS-CoV-2 ....	28
<b>Figure XIX.</b> Mécanismes possibles de la thromboembolie dans la maladie à coronavirus 2019 et répercussions cliniques. ....	33
<b>Figure XX.</b> Mécanisme d'action des HBPM. ....	35
<b>Figure XXI.</b> L'effet de l'HNF et HBPM sur le système de coagulation ....	36

## Liste des Tableaux

<b>Tableau I.</b> Les facteurs de coagulation.....	13
<b>Tableau II.</b> Caractéristiques physicochimiques des HBPM commercialisées .....	35
<b>Tableau III.</b> Les contre-indications des HBPM. ....	41
<b>Tableau IV.</b> La posologie des différents types d'HBPM.....	42
<b>Tableau V.</b> Traitement anticoagulant préventif et curatif chez les patients COVID-19 hospitalisés ..	47
<b>Tableau VI.</b> Les doses d'Enoxaparine à titre préventif et curatif. ....	50
<b>Tableau VII.</b> Le matériel et les équipements. ....	50
<b>Tableau VIII.</b> Les variations de taux de plaquettes et d'hémoglobine chez les patients. ....	55
<b>Tableau IX.</b> Les résultats de TP et le fibrinogène chez les malades. ....	55
<b>Tableau X.</b> L'effectif des patients reçu un traitement curatif et l'effectif des patient reçu un traitement préventif.....	56
<b>Tableau XI.</b> Activité anti-Xa des patients sous HBPM.....	58
<b>Tableau XII.</b> Dosage de l'activité anti-Xa des patients sous traitement préventif. ....	58
<b>Tableau XIV.</b> Dosages plasmatique de l'activité anti Xa pour un traitement curatif et préventif en fonction de l'IMC. ....	65
<b>Tableau XV.</b> Répartition des patients de notre série et ceux de la cohorte américaine selon les différentes tranches d'âge.....	66
<b>Tableau XVI.</b> Proportion d'utilisation d'HBPM selon le sexe de la cohorte américaine et notre série. ....	67
<b>Tableau XVII.</b> Comparaison entre la population de la cohorte américaine et la nôtre par rapport à l'IMC. ....	68
<b>Tableau XVIII.</b> Pourcentages des patients traités en préventif et curatif de notre étude par rapport à la cohorte américaine. ....	69

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION :</b> .....	2
<b>A. RAPPEL SUR L'HEMOSTASE :</b> .....	4
A.1. Définition : .....	4
<b>I. L'HEMOSTASE PRIMAIRE :</b> .....	4
I.1 Définition : .....	4
I.2 Les acteurs de l'hémostase primaire : .....	5
I.2.1. Les cellules endothéliales : .....	5
I.2.2. Les plaquettes : .....	5
a. Définition : .....	5
b. structure : .....	5
I.2.3. Le facteur Von-Will brand : .....	6
I.2.4. Le fibrinogène : .....	7
I.3 Le déroulement de l'hémostase primaire : .....	7
I.3.1. Le temps vasculaire : .....	7
I.3.2. Le temps plaquettaire : .....	8
I.3.2.a. L'adhésion plaquettaire : .....	8
I.3.2.b. L'activation plaquettaire : .....	8
<input type="checkbox"/> Changement de forme : .....	8
<input type="checkbox"/> Le phénomène de « flip-flop » membranaire : .....	9
<input type="checkbox"/> Le phénomène sécrétoire : .....	9
I.3.2.c. L'agrégation plaquettaire : .....	10
I.4 Exploration de l'hémostase primaire : .....	10
<b>II. LA PHYSIOLOGIE ET L'EXPLORATION DE LA COAGULATION :</b> .....	11
II.1. Définition : .....	11
II.2. Les éléments participant au phénomène de la coagulation : .....	12
II.2.1 Eléments cellulaires : .....	12
II.2.2 Eléments non cellulaires : .....	12

II.3.	Cinétique de la coagulation :.....	13
II.3.1.	La phase d'initiation :.....	13
II.3.2.	La phase d'amplification :.....	14
II.3.3.	la phase de propagation : Fibrinoformation :.....	14
II.4.	<b>LE SYSTEME DE REGULATION DE LA COAGULATION :</b> .....	15
	<input type="checkbox"/> Système des antithrombines :.....	16
	<input type="checkbox"/> Protéine C-Protéine S.....	17
	<input type="checkbox"/> TFPI (Tissue Factor Pathway inhibitor).....	17
II.5.	Exploration de la coagulation :.....	17
<b>III.</b>	<b>LA FIBRINOLYSE :</b> .....	19
<b>B.</b>	<b>RAPPELS SUR SARS-COV-2 :</b> .....	20
1.	Définition : .....	20
2.	Historique et épidémiologie : .....	20
3.	Rappels microbiologiques :.....	22
4.	Réservoir et mode de transmission : .....	23
5.	La physiopathologie de l'infection a SARS-CoV-2 :.....	24
6.	La symptomatologie clinique :.....	25
6.1.	Gravité et facteurs de risques .....	26
6.2.	Profils cliniques évolutifs et complications :.....	26
7.	Diagnostic : .....	27
8.	La prise en charge thérapeutique :.....	28
9.	Prévention de l'infection, de l'exposition et de la propagation :.....	29
	<b>LA COAGULOPATHIE ASSOCIEE AU COVID-19 :</b> .....	30
<b>C.</b>	<b>LES ANTI COAGULANTS :</b> .....	34
C.1.	Classification .....	34
<b>I.</b>	<b>Les héparines de bas poids moléculaire :</b> .....	34
I.1	Mécanisme d'action des HBPM : .....	34
I.2	Propriétés pharmacocinétiques des HBPM :.....	36
I.3	Propriétés pharmacodynamiques des HBPM: .....	37
I.4	Les indications des HBPM : .....	37
I.4.1	Indications préventives :.....	38
	<input type="checkbox"/> En gynéco obstétrique : .....	38
	<input type="checkbox"/> En pathologie médicale : .....	39
	<input type="checkbox"/> En milieu chirurgical : .....	39
I.4.2	Indications curatives :.....	40

I.5 Les effets indésirables des HBPM : .....	41
I.6 Les interactions médicamenteuses des HBPM : .....	42
I.7 Grossesse et allaitement : .....	42
I.8 Posologie des HBPM .....	42
<b>II. La surveillance biologique des HBPM : .....</b>	<b>43</b>
<b>III. Stratégie thérapeutique antithrombotique chez les patients COVID-19 .....</b>	<b>44</b>
<b>LA PARTIE PRATIQUE :</b>	
I. Problématique et objectif d'étude : .....	49
I.1. Problématique.....	49
I.2. Objectifs .....	49
II. Patients, matériel et méthode.....	49
II.1. Type, période et lieu d'étude.....	49
II.2. Population d'étude.....	49
II.2.1. Critères d'inclusion.....	49
II.2.2. Critères de non-inclusion.....	50
II.2.3. Critères d'exclusion .....	50
II.2.4. Ethique.....	50
II.3. Matériel .....	50
II.4. Méthodes .....	51
II.4.1. Recueil des données.....	51
II.4.2. Protocole d'étude .....	51
II.4.2.1. Les prélèvements : .....	51
a. Pour un traitement curatif .....	51
b. Pour un traitement préventif.....	51
II.4.2.2. Dosage : .....	51
□ Mode opératoire .....	51
□ Principe: .....	52
II.4.3. Analyses statistiques : .....	52
III. Résultats : .....	53
III.1. Données épidémiologiques : .....	53
III.1.1. Répartition selon l'âge : .....	53
III.1.2. Répartition selon le sexe : .....	53
III.1.3. Répartition des patients selon leurs antécédents : .....	54
III.1.4. Répartition des patients selon l'IMC (Indice de masse corporelle).....	54
III.2. Données biologiques : .....	55

III.2.1. Répartition des patients selon le taux des plaquettes et le taux d'hémoglobine :.....	55
III.2.2. Répartition des patients selon le bilan d'hémostase : .....	55
III.3. Données de traitement : .....	55
III.3.1. Le type et la dose d'HBPM administrés .....	55
III.3.2. Répartition des patients selon le traitement curatif et traitement préventif :.....	56
III.3.3. Répartition des patients selon IM (les interactions médicamenteuses): .....	57
III.3.3.1. Association anticoagulant-antiagrégant .....	57
III.3.3.2. Association anticoagulant-Corticoïdes .....	57
III.4. Dosage plasmatique de l'activité anti-Xa.....	58
III.4.1. Traitement à titre préventif .....	58
III.4.2. Traitement à titre curatif .....	62
III.5. Etude de corrélation .....	65
IV. Discussion .....	66
<b>CONCLUSION</b> .....	72
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXES</b>	

# **RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

## INTRODUCTION :

En fin décembre 2019, La maladie due au nouveau **coronavirus** a été signalée pour la première fois à la ville de Wuhan en Chine, sous forme des cas de pneumonie aigue d'étiologie inconnue compliquée de syndrome respiratoire aigu sévère.

Début janvier 2020, l'agent pathogène, qui en était responsable, était identifié comme un nouveau coronavirus appelé **SARS-CoV-2**. Cette appellation SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) est utilisée pour désigner ce nouveau virus de la famille des coronaviridae. L'OMS a proposé l'acronyme **COVID-19** pour désigner la maladie causée par ce virus. [1]

L'infection à SARS-CoV-2 a un spectre clinique très variable, allant d'une infection asymptomatique à des complications incluant une pneumonie grave se compliquant d'un syndrome de détresse respiratoire sévère, des complications cardiovasculaires, **thromboemboliques** et le décès. L'atteinte respiratoire a été rapportée comme la première et la principale défaillance vitale chez les patients atteints de COVID-19. Par ailleurs, de nombreuses hypothèses physiopathologiques ont décrit le potentiel **pro-thrombotique** de ce coronavirus [2], suite à l'incidence accrue des accidents thromboemboliques chez ces patients infectés, notamment chez les patients hospitalisés aux unités de soins intensifs (USI) à Wuhan ; des premiers cas d'**embolie pulmonaire (EP)** ont été signalés dont l'état respiratoire s'était dégradé secondairement [3]. Ainsi, plusieurs études ont montré que 10% des patients aux SI développent une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou une EP, malgré l'instauration d'une thromboprophylaxie efficace.

Cependant, plusieurs facteurs de risque (FDR) cliniques observés chez certains patients atteints de COVID-19 sont associés au développement des complications thromboemboliques tels que: l'hospitalisation, la présence d'une infection sévère ou de comorbidités. Cet état thrombotique est lié à l'activation excessive de la cascade de **coagulation**, augmentation des d-dimères et du fibrinogène, ainsi la présence fréquente, chez certains patients, de l'anticoagulant lupique. [4] ce qui augmente le risque de décès.

Le seul traitement, communément disponible et validé pour gérer cette coagulopathie, est **l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM)**, utilisée aux doses prophylactiques et curatives

adaptées en fonction du poids et facteurs de risque, ainsi que dans certains cas d'insuffisance rénale l'héparine non fractionnée (HNF) est recommandé.

En effet, il est utile de surveiller biologiquement l'héparine pour apprécier l'efficacité et gérer le risque hémorragique ou dans certains cas le surdosage. D'ailleurs, l'effet de l'héparine, ne peut pas être évalué par la mesure de sa concentration, comme cela se pratique pour d'autres molécules, mais par la mesure de son potentiel à inhiber le facteur Xa et le facteur IIa ; c'est pour cela que les différentes héparines sont caractérisées par leur rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa. Cependant en pratique clinique, le maniement des héparines se fait uniquement en termes **d'activité anti-Xa**.

Dans cette étude, descriptive prospective portant sur une série de 23 cas de mesure de l'activité anti-Xa, nous mettons le point sur l'intérêt de ce test biologique dans la surveillance des patients atteints de COVID-19 sous traitement héparinique type HBPM (Enoxaparine : Lovenox®).

De ce fait, ce sujet a pour objectif de :

- 1) Comparaison entre les dosages plasmatique et les doses thérapeutiques référentielles des HBPM.
- 2) Etude de corrélation entre les valeurs de l'activité anti-Xa et les doses d'HBPM administrées.

## A. RAPPEL SUR L'HEMOSTASE :

### A.1. Définition :

L'hémostase constitue l'ensemble des mécanismes qui assurent l'homéostasie de l'organisme et concourent à maintenir le sang à l'état fluide en arrêtant les hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire ou en empêchant les thromboses. [5]

L'hémostase comprend plusieurs étapes interdépendantes :

- ✚ L'hémostase primaire : conduisant au thrombus plaquettaire.
- ✚ L'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique : qui consolide le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau de fibrine.
- ✚ La fibrinolyse : qui conduit à la dégradation enzymatique de la masse fibrino-plaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire [6]. (Fig. I)

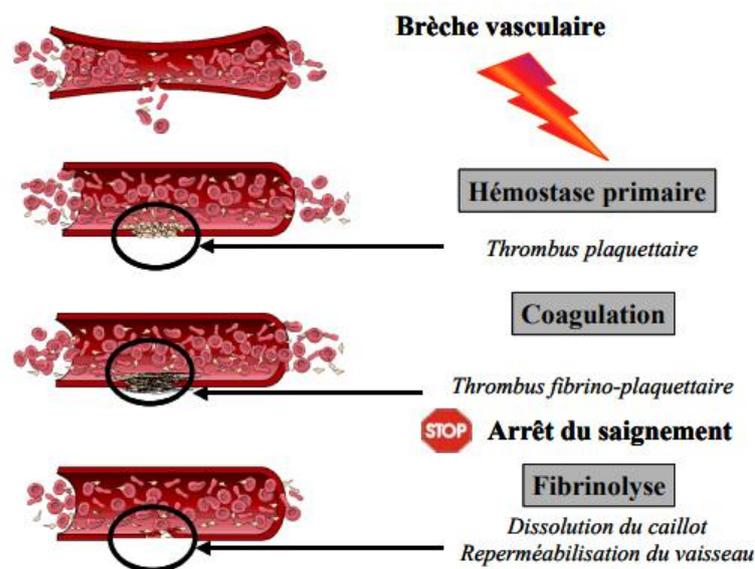


FIGURE I. LES GRANDES ETAPES DE L'HEMOSTASE. [7]

## I. L'HEMOSTASE PRIMAIRE :

### I.1 Définition :

L'hémostase primaire est le mécanisme d'urgence qui met en jeu les plaquettes sanguines circulantes responsables de la formation du clou plaquettaire hémostatique ou le thrombus. Cette majeure composante de l'hémostase a été baptisée "primaire" car elle est la plus rapide (3 à 5 min) à livrer son produit hémostatique. [8]

Les éléments essentiels qui sont impliqués dans cette phase sont d'origine **tissulaire** : la paroi vasculaire ; **cellulaire** : plaquettes sanguines en particulier, leucocytes et globules rouges ; **plasmatique** : vWF, fibrinogène et fibronectine ; et **hémodynamique** : déterminants rhéologiques. [9]

## I.2 Les acteurs de l'hémostase primaire :

### I.2.1. Les cellules endothéliales :

Les cellules endothéliales sont des cellules qui jouent, entre autres, un rôle actif et essentiel dans le contrôle du tonus vasculaire, et donc du débit sanguin local, en sécrétant divers agents vasoconstricteurs (endothéline et prostaglandines) ou vasodilatateurs (prostacycline, monoxyde d'azote). [10]

### I.2.2. Les plaquettes :

#### a. Définition :

Les plaquettes sanguines ou « thrombocytes » sont des cellules anucléées, produites dans la moelle osseuse par le biais d'une fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs mégacaryocytaires. [11] elles ont une forme discoïde de 2 à 3  $\mu\text{m}$  de diamètre, et une durée de vie de 8 à 10 jours. Elles sont au nombre de 150000 à 400000 / $\text{mm}^3$ .

Ce sont les plus petits éléments figurés du sang, alors qu'elles jouent un rôle primordial dans le maintien de la fluidité du sang et l'arrêt des hémorragies. (Fig. II)

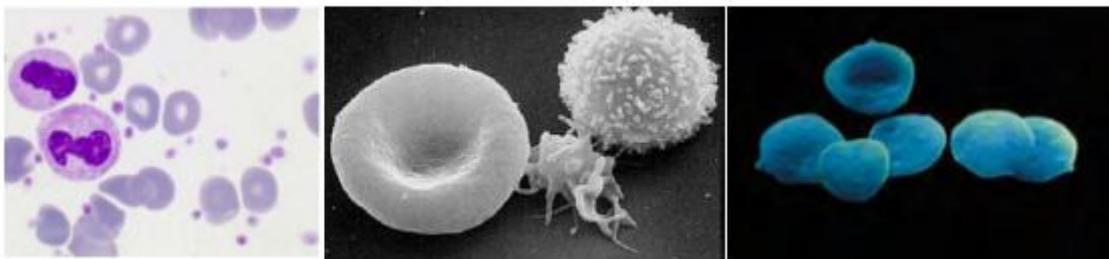


FIGURE II. LA PLAQUETTE SOUS LE MICROSCOPE. [11]

#### b. structure :

Les plaquettes ont une ultrastructure très particulière en accord avec leurs fonctions primaires d'adhésion à l'endothélium et d'auto-agrégation : [12] (Fig. III)

- **La membrane cytoplasmique** : elle est classiquement constituée comme toute membrane cellulaire d'une bicouche lipidique au sein de laquelle des glycoprotéines

hydrophobes déterminant la charge négative viennent s'arrimer. Les phospholipides constituent 80% des lipides membranaires qui sont polarisés au niveau du feuillet interne lorsque la plaquette est au repos. [11] Par contre, ils seront exposés sur le versant externe quand cette dernière est activée. Le feuillet externe de la membrane plasmique contient ainsi un épais glycolemme riche en molécules d'adhésion qui sont exprimées dans ce cas, et qui adhèrent au collagène quand il y a rupture de l'endothélium. [13]

- **Les microtubules et micro fibrilles :** constitués d'actine et de myosine qui interviennent dans le maintien de la forme discoïde de la plaquette et encerclent les granules plaquettaire avant la phase de sécrétion plaquettaire. [14]
- **Les granules intra cytoplasmiques :** contiennent différentes substances libérées lors de l'activation des plaquettes :
  - granules denses ou delta : riches en calcium, ATP, ADP et sérotonine.
  - granules alpha : les plus abondants, contiennent du facteur VwF et des facteurs spécifiquement plaquettaires. [7,15]
  - Lysosomes : le lieu de stockage de diverses enzymes à activité antibactérienne ou protéolytique comme : phosphatase acide, protéase, collagénase... [12]

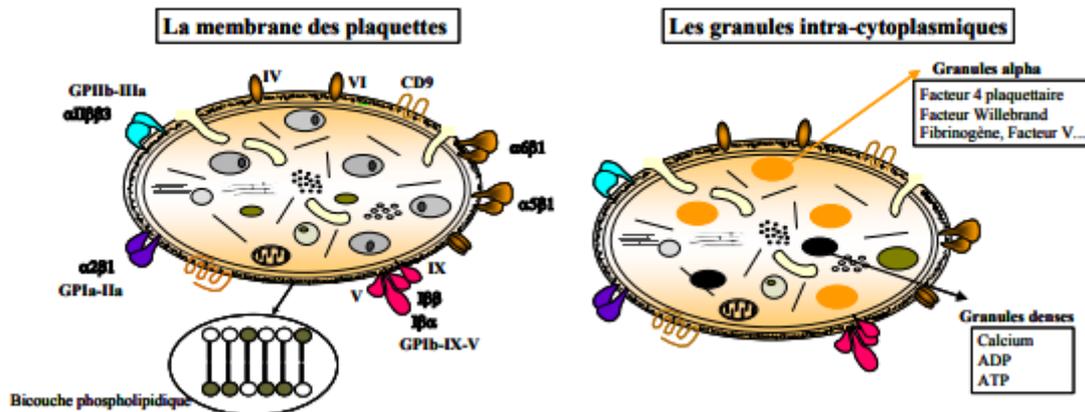


FIGURE III. STRUCTURE DETAILLEE D'UNE PLAQUETTE. [7]

### I.2.3. Le facteur Von-Will brand :

Il s'agit d'une protéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Il est stocké par la cellule endothéliale, au sein des corps de Weibel-Palade, ou par les plaquettes, au sein des granules  $\alpha$ , avant d'être libéré dans la circulation. [12]

Un rôle double dans l'hémostase primaire :

Il intervient dans l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire GPIb-IX, et participe à l'agrégation plaquettaire. C'est la protéine porteuse du facteur VIII coagulant ou facteur anti hémophilique A. [16]

#### I.2.4. Le fibrinogène :

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique d'origine hépatique de poids moléculaire de 340 kDa, constituée de deux sous-unités, chacune d'elles comportant trois chaînes polypeptidiques unies par de nombreux ponts disulfures intra et inter chaînes, présente dans la circulation sous la forme  $(A\alpha)_2 (B\beta)_2 (\gamma)_2$ . (Fig.IV)

Son taux varie de 2 à 4 g/l et sa demi-vie est de 3 à 5 jours.

Le fibrinogène remplit deux fonctions dans l'hémostase : il s'agit d'un substrat final de la coagulation sans activité enzymatique ou catalytique propre, hydrolysé par la thrombine qui le transforme en chaînes insolubles de fibrine [17], et d'autre part, il intervient dans l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de récepteurs membranaires hautement spécifiques. [18]

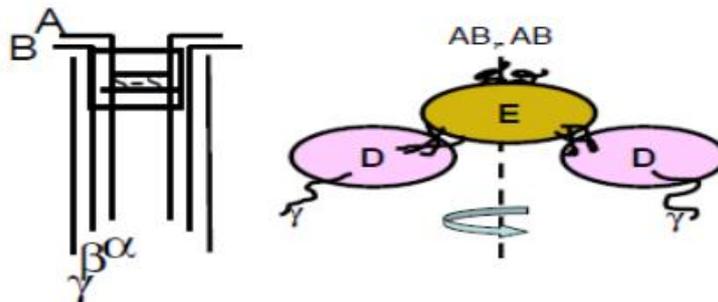


FIGURE IV. LA STRUCTURE DU FIBRINOGENE. [19]

### I.3 Le déroulement de l'hémostase primaire :

On distingue deux temps :

#### I.3.1. Le temps vasculaire :

Ce temps est caractérisé par ce qu'on appelle le spasme vasculaire qui est une vasoconstriction locale et immédiate (elle dure une minute) [8] ; réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase. [11] De nombreuses substances

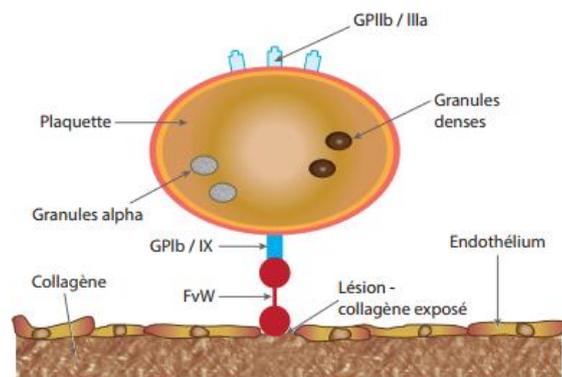
vasomotrices sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou le TXA<sub>2</sub>, accroissent cette vasoconstriction. [19]

### I.3.2. Le temps plaquettaire :

#### I.3.2.a. L'adhésion plaquettaire :

Les plaquettes ou thrombocytes s'adhèrent aux structures conjonctives hautement thrombogènes du sous endothélium de la zone lésée particulièrement aux fibrilles de collagène, mises à nu par la rupture de la couche endothéliale. (**Fig. V**) Elle est permise par la fixation du VwF au collagène qui s'arrime à la membrane plaquettaire par son récepteur GPIb/IX.

En outre, l'interaction des différents récepteurs glycoprotéiques plaquettaires avec leurs ligands respectifs conduit à la transduction d'un signal intra cytoplasmique déclenchant les différentes réactions métaboliques d'activation cellulaire. [12]

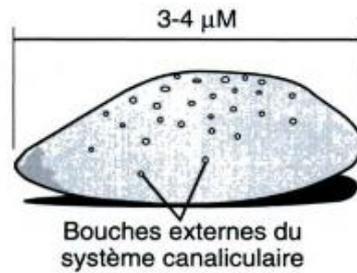
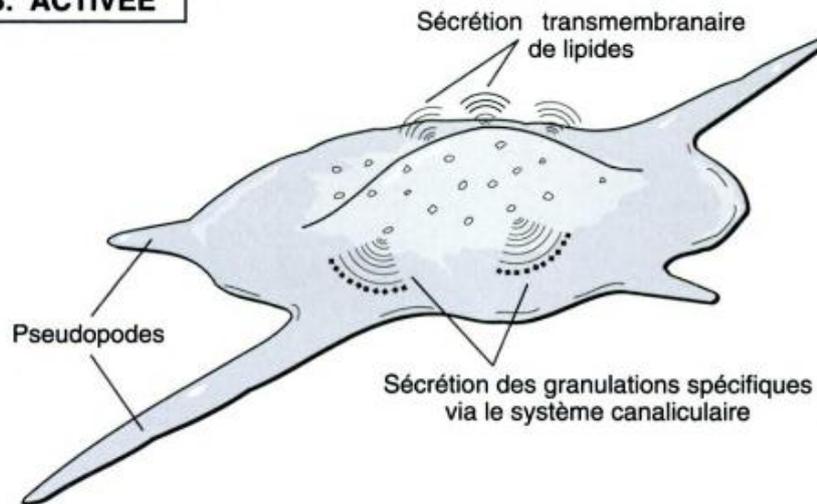


**FIGURE V. L'ADHESION PLAQUETTAIRE. [20]**

#### I.3.2.b. L'activation plaquettaire :

##### ➤ **Changement de forme :**

Discoïdes à l'état de repos, les plaquettes activées deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion. [12] (**fig.VI**)

**A. AU REPOS****B. ACTIVÉE**

**FIGURE VI.** VUE EXTERIEUR D'UNE PLAQUETTE AU REPOS ET APRES CHANGEMENT DE FORME.  
[8]

➤ **Le phénomène de « flip-flop » membranaire :**

Un remaniement permet aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma [12] ; et donc les phospholipides chargés négativement notamment la phosphatidylsérine sont exposés à la surface, ce qui permet la fixation des facteurs de la coagulation et facilite leurs interactions. [17]

➤ **Le phénomène sécrétoire :**

L'élévation du  $Ca^{++}$  intra cytoplasmique entraîne le relargage des granules ( dense et  $\alpha$ ) en fusionnant avec le système canaliculaire ouvert et y libèrent leur contenu, qui se déverse ainsi dans le plasma environnant.[17] Ce phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), pro coagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) et vasomotrices (sérotonine, NO, TXA2), contribuant à l'amplification du

processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique. [12]

### I.3.2.c. L'agrégation plaquettaire :

En plus des substances vasomotrices ( l'adrénaline , sérotonine et TXA2) ; l'ADP et les traces de thrombine initialement produites par les premières étapes de la coagulation , permettent aux plaquettes de s'agréger entre elles par l'intermédiaire des molécules de fibrinogène (ou facteur I) via son récepteur sur la membrane plaquettaire GPIIb/IIIa en présence du calcium, créant de véritables ponts adhésifs inter plaquettaires , cela forme progressivement les mailles d'un filet qui colmate la lésion : c'est le clou plaquettaire ou clou hémostatique ou encore thrombus blanc. [8] (Fig. VII)

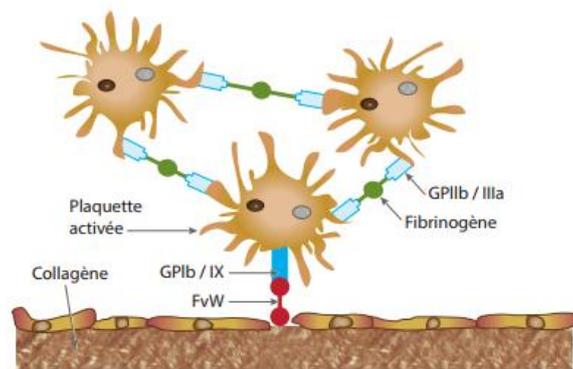


FIGURE VII. L'AGREGATION PLAQUETTAIRE. [20]

### I.4 Exploration de l'hémostase primaire :

L'étape pré-analytique est très importante où les conditions de prélèvement doivent être optimal.

- ✓ **Le temps de saignement (TS) :** il est défini comme le temps nécessaire à l'arrêt spontané d'un saignement provoqué par une petite coupure superficielle. Il explore les différents éléments concourant à l'hémostase primaire, soit les plaquettes, la paroi vasculaire et le VWF.

Il s'effectue classiquement, selon la méthode d'Ivy : par une incision cutanée superficielle au niveau de l'avant-bras sous une pression constante de 40 mm Hg. Le temps de saignement (TS) se situe entre 4 et 8 minutes dans ces conditions. [12]

- ✓ **Taux des plaquettes** : l'hémogramme permet de quantifier le nombre de plaquettes (150000 et 400000/mm<sup>3</sup>) et le frottis de sang permet de décrire la morphologie des plaquettes. [17]

Cette numération est indispensable devant un TS allongé. En effet, si la diminution du nombre de thrombocytes n'est pas suffisamment conséquente pour justifier l'allongement du TS, des tests complémentaires seront alors demandés tels que le dosage du facteur Will brand. [19]

## **II. LA PHYSIOLOGIE ET L'EXPLORATION DE LA COAGULATION :**

### **II.1. Définition :**

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire par le biais d'une série de réactions enzymatiques dont le contrôle continu permet une restriction locale sans diffusion à distance de la zone lésionnelle.

Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine. [12]

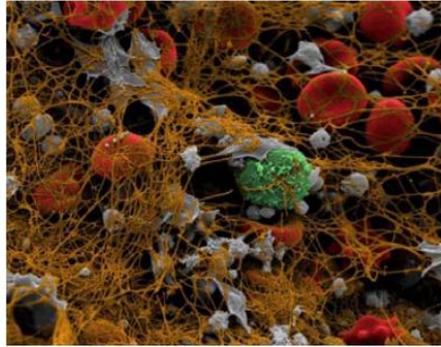


FIGURE VIII. LA COAGULATION. [21]

## II.2. Les éléments participant au phénomène de la coagulation :

### II.2.1 Eléments cellulaires :

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules ou de substances originaires de ces cellules. Les cellules les plus importantes dans la coagulation sont les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes et les cellules péri vasculaires. [22]

### II.2.2 Eléments non cellulaires :

#### **Les facteurs de la coagulation, leurs inhibiteurs ; les phospholipides et le calcium**

Les premiers sont synthétisés pour la plupart par le foie, et sont divisés en **précurseurs** (pro-enzymes ou zymogènes) de sérine-protéases (facteurs II, VII, IX, X, XI, XII), en **cofacteurs** (facteurs V, VIII) et en **substrat** (fibrinogène qui est seul substrat vrai de la coagulation). [7] (Tab. I)

TABLEAU I. LES FACTEURS DE COAGULATION. [23]

N° Facteur	Nom	Rôle dans la coagulation	Demi-vie	Particularité	Taux mini nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	substrat	4-6 j	Absent du sérum	0,5 à 1 g/l
<b>Facteur II</b>	Prothrombine	zymogène	3-4 j	<b>Vit K dépendant</b> < 5 % dans sérum	40 %
Facteur III	Facteur tissulaire	Support des PL	---	---	---
Facteur V	Proaccélérine	cofacteur	12-36 h	Absent du sérum	10-15 %
<b>Facteur VII</b>	Proconvertine	zymogène	4-6 h	<b>Vit K dépendant</b>	5-10 %
Facteur VIII	Antihémophilique A	cofacteur	10-16 h	Absent du sérum	30-40%
<b>Facteur IX</b>	Antihémophilique B	zymogène	24h	<b>Vit K dépendant</b>	30-40%
<b>Facteur X</b>	Stuart	zymogène	1-2 j	<b>Vit K dépendant</b>	10-20%
Facteur XI	Rosenthal	zymogène	1-2 j	---	30%
Facteur XII	Hageman	zymogène	2-3 j	---	0%
Facteur XIII	Stabilisant de la fibrine	zymogène	3-7 j	---	2%
PK	Prékallcréine Fletcher	zymogène	---	---	---
KHPM	Kinmogène de haut poids moléculaire	cofacteur	---	---	---

### II.3. Cinétique de la coagulation :

On distingue trois phases :

1. Phase d'initiation.
2. Phase d'amplification.
3. Phase de propagation : la fibrinoformation.

#### II.3.1. La phase d'initiation :

La coagulation est initiée par le facteur tissulaire (FT) présent dans le sous endothélium altéré.

- Le facteur tissulaire (FT) est exposé et fixe FVII et FVIIa ainsi présent à l'état de traces.
- Le FT et le facteur VIIa forment le complexe procoagulant (FT/facteur VIIa). Ce complexe active de petites quantités des facteurs IX et X. (ainsi d'autres facteurs de contact qui jouent un rôle accessoire dans l'activation du facteur XI). [20]

- Le facteur Xa adsorbé à la surface des phospholipides d'origine plaquettaire en présence de FVa transforme de faibles quantités de la prothrombine en générant les premières traces de thrombine. [24]

### II.3.2. La phase d'amplification :

La faible quantité de thrombine générée entraîne :

- L'activation et le recrutement de nouvelles plaquettes.
- L'activation des cofacteurs FV et FVIII.
- L'activation du FXI et le FXIa active le FIX.

Les facteurs Xa et Va avec le calcium et la surface de phospholipides (PL sur les plaquettes activées) forment le complexe prothrombinase qui convertit la prothrombine (facteur II) en grandes quantités de thrombine (facteur IIa) engendrant ainsi **un pic de thrombine**. [25]

Le complexe FT/facteur VIIa active le facteur IX, ce qui produit d'avantage de facteur Xa. Le facteur IXa qui en résulte et le facteur VIIIa forment le complexe ténase qui convertit alors une plus grande quantité de facteur X en facteur Xa. [26]

### II.3.3. la phase de propagation : Fibrinoformation :

La thrombine produite provoque une hydrolyse partielle de la molécule de fibrinogène avec formation de monomères de fibrine et libération de fibrinopeptides A et B.

Par la suite, les monomères de fibrine s'agrègent entre eux grâce à des liaisons non covalentes. Ce premier polymère de molécules de fibrine est encore fragile donc le facteur XIII activé par l'action de la thrombine va permettre une stabilisation de la fibrine en transformant les liaisons hydrogènes fragiles en liaisons covalentes stables. [7] (**Fig. IX**)

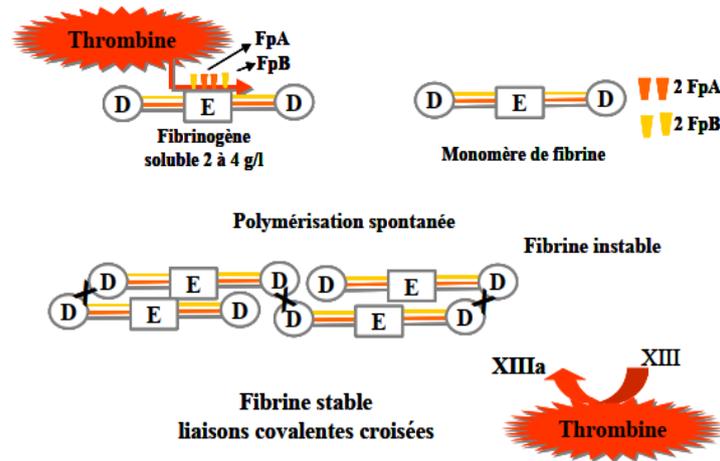


FIGURE IX. LA FIBRINOFORMATION. [7]

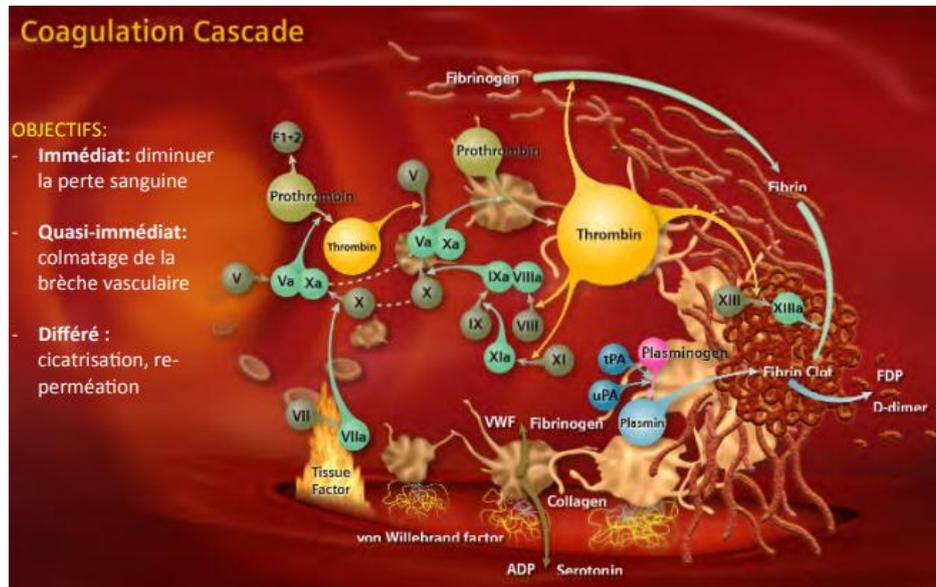


FIGURE X. LA COAGULATION. [26]

#### II.4. LE SYSTEME DE REGULATION DE LA COAGULATION :

Le système de la coagulation plasmatique est actif en permanence dans l'organisme. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formées lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FX activé) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. [27] Pour cela il existe trois systèmes inhibiteurs :

➤ **Système des antithrombines :**

Il comporte l'antithrombine (ex: antithrombine III) et le cofacteur de l'héparine.

L'antithrombine inhibe directement les sérines protéases essentiellement la thrombine et le facteur Xa, et peut aussi inhiber un peu moins efficacement les facteurs XI, IX et VII activés. Son action est considérablement accélérée par l'héparine (environ 1000 fois). [7] (**Fig. X**).

L'antithrombine est une serpine qui comporte d'une part un site réactif dans sa partie C terminale qui se lie aux sérines protéases et d'autre part, dans sa région N terminale un site de liaison aux héparanes sulfate. La liaison aux ces derniers entraîne un changement de conformation de l'AT lui permettant ainsi d'inhiber rapidement ses enzymes cibles. Le changement de conformation de l'AT est dû à la liaison d'un motif particulier [cinq résidus pentasaccharide] des héparanes sulfates qui va se lier à des domaines spécifiques de l'AT en « hélice », présents dans la région N terminale. Cette liaison entraîne l'exposition de la boucle réactive de l'AT. Cette dernière contient une arginine qui est reconnue par les enzymes cibles qui clivent le pont Arg 393-Ser 394 (P1-P'1). Après clivage, la boucle s'insère à l'intérieur de l'AT où elle vient former le sixième brin d'une structure en feuillet b {feuillet A}. De cette façon l'enzyme est inhibée de façon irréversible, les enzymes de la coagulation ainsi inhibées par l'AT sont la thrombine et les facteurs Xa, IXa, XIa, et XIIa, le facteur VIIa n'est pas inhibé de façon efficace.

Les mécanismes d'inhibition de la thrombine et du facteur Xa sont un peu différents selon l'enzyme cible : dans le cas de la thrombine, les héparanes sulfates se lient à la fois à l'AT et à la thrombine, alors que dans le cas du facteur Xa, il n'y a pas d'interaction directe des héparanes sulfates avec l'enzyme et seule l'interaction héparanes sulfates-AT conditionne l'inhibition du facteur Xa. Le complexe enzyme-AT est covalent donc l'inhibition est irréversible, et une fois la liaison entre eux est formée, le complexe se détache des héparanes sulfates qui sont à nouveau disponibles. Ensuite, ce complexe va se fixer sur un récepteur de l'hépatocyte {SEC receptor} pour être internalisé et dégradé par les lysosomes; de cette façon, l'hépatocyte contribue à la clairance des complexes enzyme-serpine.

La propriété de l'AT de se lier aux héparanes sulfates pour inhiber de façon immédiate les sérines protéases est la base du traitement anticoagulant par un analogue qui est « **l'héparine** ».

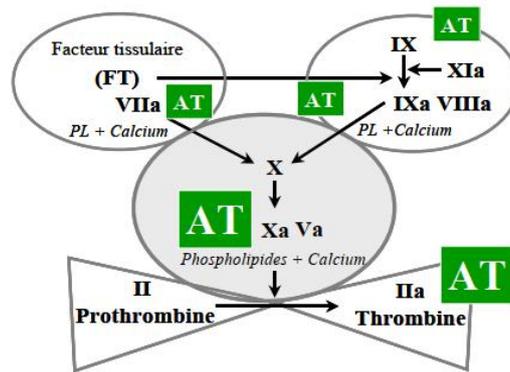


FIGURE XI. L'ACTION DE L'ANTITHROMBINE. [7]

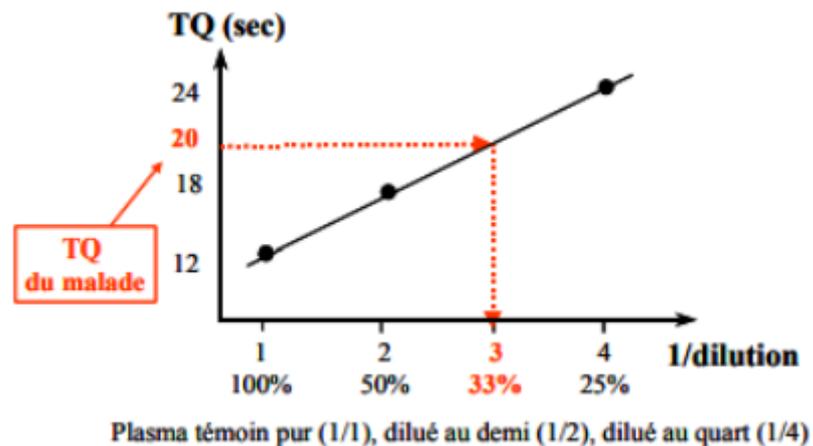
- **Protéine C-Protéine S:** la protéine C est un puissant inhibiteur des facteurs Va et VIIIa, son action est potentialisée par la protéine S.
- **TFPI (Tissue Factor Pathway inhibitor) :** inhibe l'activation du facteur X par le complexe FT-VIIa.

Ces systèmes de régulation négative ont une grande importance pour le maintien de la fluidité du sang. En effet, les déficits constitutionnels, même modérés, en inhibiteurs physiologique comme l'AT, la **protéine C** ou la **protéine S**, s'accompagnent très clairement d'une augmentation du risque de thrombose. [28]

## II.5. Exploration de la coagulation :

- **Tests « globaux » : de 1<sup>ère</sup> intention :**
  - **Temps de Quick (TQ) ou temps de prothrombine (TP) :** Il mesure le temps de coagulation d'un plasma citrate pauvre en plaquettes, après recalcification et activation par une thromboplastine (source de facteur tissulaire et de phospholipides procoagulants). [29]

Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un **témoin normal** (en général voisin de 10 secondes). Ce résultat peut être exprimé en pourcentage d'activité à l'aide d'une courbe de temps de coagulation effectuée avec différentes dilutions du plasma témoin.



**Graph I.** Droite d'étalonnage (expression du Quick en pourcentage)

**Expression des résultats : secondes, pourcentage et INR si traitement par l'anti vitamine K (AVK).**

- **TCA (Temps de Céphaline avec Activateur) :** C'est le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté à 37° en présence d'un activateur de surface, de phospholipides et de calcium rajouté en excès. [18] Il explore l'activité des facteurs XI, IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène.

**On considère que le TCA est anormal lorsque le rapport temps du malade / temps du témoin est supérieur à 1,2 pour l'adulte et 1,3 pour l'enfant.**

- **Le TT (Temps de Thrombine) :** C'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié in vitro en présence de thrombine. Il explore la fibrinoformation. [30]
- **Dosage de fibrinogène :** peut se faire par différentes méthodes, fonctionnelles, biochimiques ou immunologiques. La norme se situe entre 2 et 4 g/l. [7]

➤ **Test « spécifiques » : en 2<sup>ème</sup> intension :**

**Dosage des facteurs de la coagulation :** Ils doivent être demandés devant des tests de dépistage (TCA ou TQ) anormaux à la recherche d'un déficit, acquis ou constitutionnel, en un ou plusieurs facteurs de la coagulation. Chaque facteur a un taux normal mais ils sont de 55 à 170 %.

### III. LA FIBRINOLYSE :

La fibrinolyse est un processus de destruction normale qui tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Ça contribue en effet à protéger l'organisme contre les risques de thrombose {caillot de sang}. [30] (Fig. XI)

Elle fait intervenir une substance circulante sous forme inactive dans le plasma qui est le plasminogène, synthétisé par le foie et transformé en plasmine sous l'influence d'activateurs. [27]

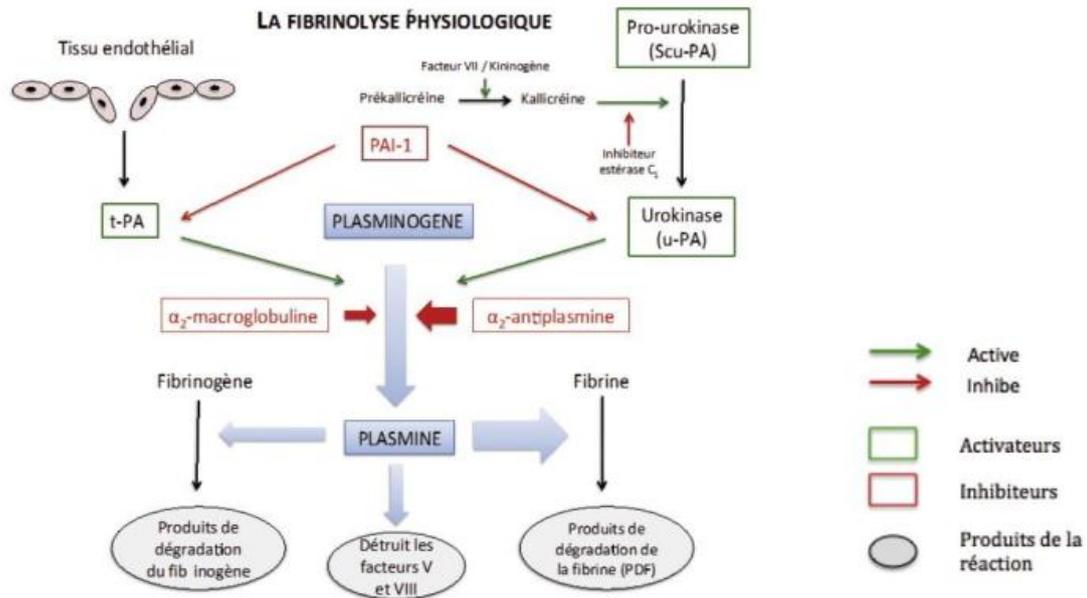


FIGURE XII. LA FIBRINOLYSE. [27]

## B. RAPPELS SUR SARS-COV-2 :

### 1. Définition :

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère désigné **SRAS- CoV-2** par le Comité international de taxonomie des virus est un coronavirus hautement transmissible et pathogène qui a émergé fin 2019 et a provoqué une pandémie de maladie respiratoire aiguë, nommée " maladie à coronavirus 2019 " (**COVID-19**), qui menace la santé humaine et la sécurité publique [31].

La maladie de coronavirus est une infection des voies respiratoires causée par le nouveau coronavirus SRAS-CoV-2 (SRAS pour Syndrome Respiratoire Aigu Sévère, CoV pour Coronavirus et le chiffre 2 pour différencier de virus SARS-CoV responsable de l'épidémie 2002-2003)[32]. Elle s'est propagée très rapidement à l'échelle nationale et internationale conduisant à une grave crise sanitaire mondiale d'où la nécessité de la mise en place des mesures de santé publique d'une rigueur sans précédent [33].

### 2. Historique et épidémiologie :

Les coronavirus constituent un groupe diversifié de virus infectant de nombreux animaux différents, et ils peuvent provoquer des infections respiratoires légères à graves chez l'homme. En 2002 et 2012 respectivement, deux coronavirus hautement pathogènes d'origine zoonotique : le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (**SARS-CoV**) et le coronavirus du syndrome respiratoire du moyen orient (**MERS-CoV**), sont apparus chez l'homme et ont provoqué des maladies respiratoires mortelles [31].

Début décembre 2019, une nouvelle épidémie de maladie à coronavirus , s'est produite dans la ville de Wuhan, dans la province de Hubei en Chine [34] ,plusieurs établissements de santé de Wuhan ont signalé des groupes de patients atteints de pneumonie d'étiologie inconnue [35] , de même que les patients atteints du SRAS et du MERS, ces patients présentaient des symptômes de pneumonie virale, notamment de la fièvre, de la toux et une gêne thoracique et, dans les cas graves, une dyspnée et une infiltration pulmonaire bilatérale [36].

De 31 décembre 2019 au 3 janvier 2020, un total de 44 patients atteints de cette pneumonie a été signalé à l'OMS par les autorités nationales chinoises. Pendant cette période déclarée, l'agent causal n'a pas été encore identifié[37]. En effet des cas ont été signalés depuis le 8 décembre [38].

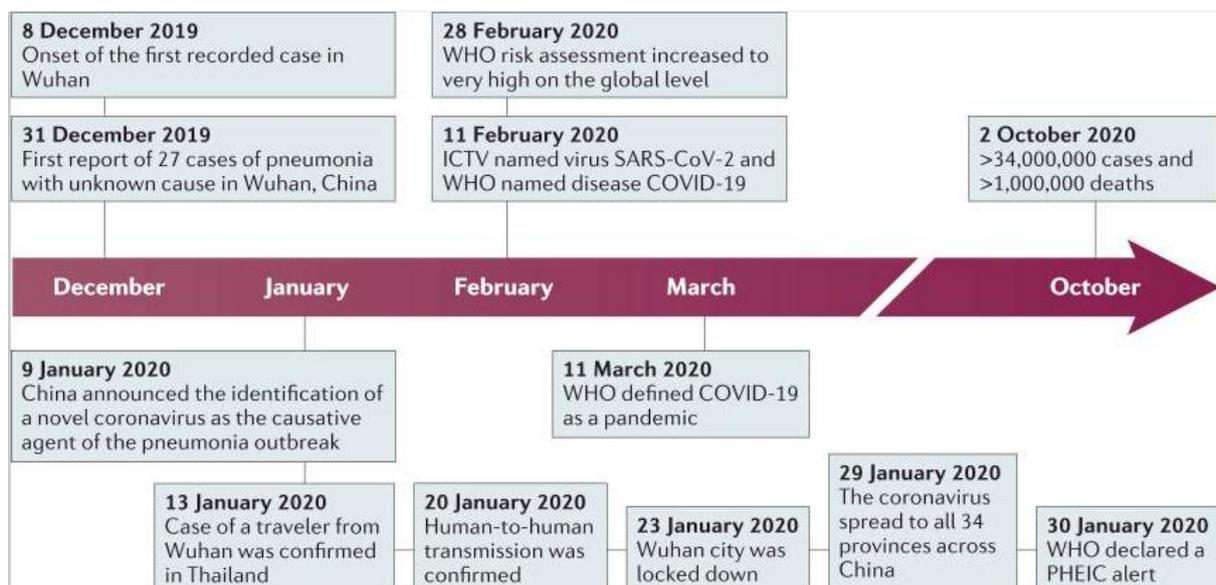
Parmi les 27 premiers patients hospitalisés documentés, la plupart des cas ont été épidémiologiquement liés au Huanan Seafood Wholesale Market, un marché de gros situé dans le centre-ville de Wuhan, qui vend non seulement des fruits de mer mais aussi des animaux vivants, notamment des volailles, des chauves-souris, des marmottes et des serpents[39], Il est suggéré que les chauves-souris sont les hôtes réservoirs du SARS-CoV [40, 41].

Plus tard, des patients sans antécédents d'exposition au marché de gros des fruits de mer de Huanan ont été identifiés. Plusieurs foyers familiaux d'infection ont été signalés et une infection nosocomiale est également survenue dans les établissements de santé. Tous ces cas ont fourni des preuves claires de la transmission interhumaine du nouveau coronavirus [42, 43].

Le 7 janvier 2020, le nouveau coronavirus a été identifié à partir de l'échantillon de prélèvement de gorge d'un patient [44].

Le nombre de cas confirmés a soudainement augmenté, avec des milliers de nouveaux cas par jour diagnostiqués au cours de la fin de Janvier [45]. Par conséquent, le 30 janvier 2020, l'OMS a déclaré l'épidémie de SRAS-CoV-2 comme une urgence de santé publique de portée internationale [46].

L'efficacité de transmission élevée du SARS-CoV-2 et l'abondance des voyages internationaux ont permis une propagation mondiale rapide du COVID-19 et en moins de trois mois la maladie s'est propagée dans le monde entier, vu le nombre de pays touchés, l'épidémie a été requalifiée par l'OMS en **pandémie** le 11 mars 2020 [32].



**FIGURE XIII.** CHRONOLOGIE DES PRINCIPAUX EVENEMENTS DE L'EPIDEMIE DE COVID-19. (ICTV : COMITE INTERNATIONAL DE TAXONOMIE DES VIRUS ; PHEIC, URGENCE DE SANTE

PUBLIQUE DE PORTEE INTERNATIONALE ; SARS-CoV-2, CORONAVIRUS 2 DU SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE; OMS, ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE). [31]

### 3. Rappels microbiologiques :

Le SARS-CoV-2 appartient au genre de Beta coronavirus de la famille des **Coronaviridae**, doivent leur nom à leur aspect en microscopie électronique avec des spicules formant une **couronne** autour de la particule virale. Ce virus a une forme sphérique et un diamètre d'environ 120nm.

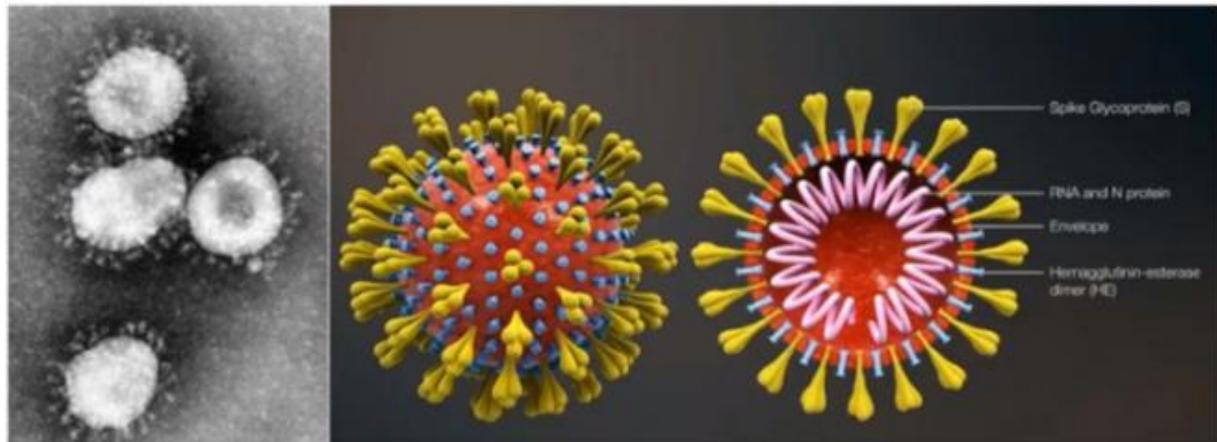
C'est un virus enveloppé dont le génome est un **ARN de polarité positive** d'une taille de l'ordre de 30 kilobases, ce qui en fait le génome le plus grand chez les virus à ARN [47]. À la partie 5' du génome se trouvent les cadres de lecture ORF1a et ORF1b qui codent 16 protéines non structurales (ns1 à ns16) ; à la partie 3' se trouvent les cadres de lecture codant les protéines structurales **S** (Spike) **E** (enveloppe), **M** (membrane) et **N** (nucléocapside) en plus les protéines accessoires et d'autres protéines non structurales. (**Fig. XV**)

Le génome du SRAS-CoV-2 contient des régions **d'instabilité génomique**, qui code pour multiples protéines structurales et non structurales, c'est pour cela ces protéines sujettes à de fréquents changements de codage, générant ainsi de **nouvelles souches**. Le génome des coronavirus présente une remarquable plasticité par mutations, délétions et recombinaisons, ce qui en fait des virus à fort potentiel évolutif [48].

La particule virale a une taille de l'ordre de 100 à 150 nm. Elle est constituée par une **nucléocapside** formée par la protéine N liée à l'ARN génomique. Cette protéine N a également des interactions avec les protéines d'enveloppe. L'enveloppe est constituée par un double feuillet lipidique au sein duquel sont insérées les trois protéines d'enveloppe **E**, **M** et **S**, on distingue que la protéine E est la plus petite des protéines de structure, elle joue un rôle important dans la production et la maturation des particules virales [49]. La protéine M est la plus abondante des protéines de structure, elle joue un rôle essentiel dans l'assemblage des particules virales et dans la forme de l'enveloppe [50], et **la protéine S** forme des **spicules** à la surface, lui conférant son **aspect caractéristique** en microscopie électronique jouant un rôle majeur dans le pouvoir infectieux du virus, car elle se lie au récepteur cellulaire, permettant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire [51].

Le caractère enveloppé des coronavirus leur confère une certaine fragilité dans le milieu extérieur, l'enveloppe virale indispensable au pouvoir infectieux étant dégradée par la chaleur,

la dessiccation, les détergents et les solvants. De ce fait, la transmission de l'infection se fait essentiellement d'individu à individu par **voie respiratoire**. Sur les surfaces contaminées par les gouttelettes respiratoires ou les mains souillées, le pouvoir infectieux du virus persiste pendant quelques heures. Pour le SARS-CoV-2, il a été estimé que la demi-vie était de l'ordre de **huit heures** sur des surfaces telles que l'inox ou le plastique, avec un pouvoir infectieux résiduel persistant jusqu'à 72 heures [52].



**FIGURE XIV. A. SARS-CoV-2 EN MICROSCOPE ELECTRONIQUE ET B. STRUCTURE MOLECULAIRE DE VIRUS [52].**

#### **4. Réservoir et mode de transmission :**

D'après plusieurs recherches et études génétiques, le génome du SRAS-CoV-2 présente une identité de 96% avec les coronavirus des chauves-souris, ceux-ci présentent les réservoirs naturels des coronavirus. Ce résultat oriente vers l'origine zoonotique du SARS-COV2. Il a probablement évolué à partir d'une souche trouvée chez les chauves-souris. Le pangolin est l'hôte intermédiaire probable entre l'homme et les chauves-souris qui constituent une origine commune des virus à transmission rapide en favorisant le développement des souches très virulentes et agressives pour certains mammifères, dont les humains, tandis que eux sont munis des mécanismes de défense immunitaire bien adaptés qui contrôlent la charge virale et leur protégeant de la gravité des infections causées par ces virus [53,54].

Selon l'OMS, le SARS-COV-2 se transmet soit suite à un contact direct, indirect ou étroit (moins d'un mètre) avec une personne contaminée par le biais des sécrétions respiratoires, de la salive, ou des gouttelettes respiratoires de diamètre  $>5-10 \mu\text{m}$ . La transmission indirecte implique le contact de l'hôte sensible avec un objet ou une surface contaminée. Une transmission aérienne est aussi possible en milieu hospitalier au cours d'interventions médicales

qui génèrent des aérosols. Cependant, la transmission verticale (de la mère au nouveau-né) a été exclue suite à des études faites sur des cas confirmés de COVID-19 chez des femmes enceintes, lors du 3eme trimestre.

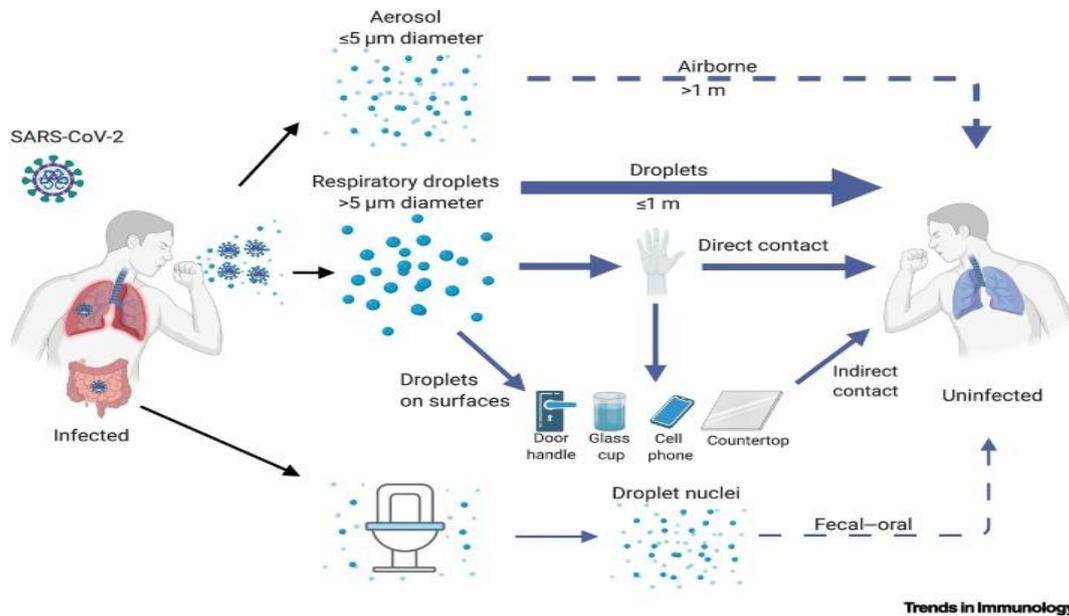


FIGURE XV. MODE DE TRANSMISSION DE SARS-COV-2.

### 5. La physiopathologie de l'infection a SARS-CoV-2 :

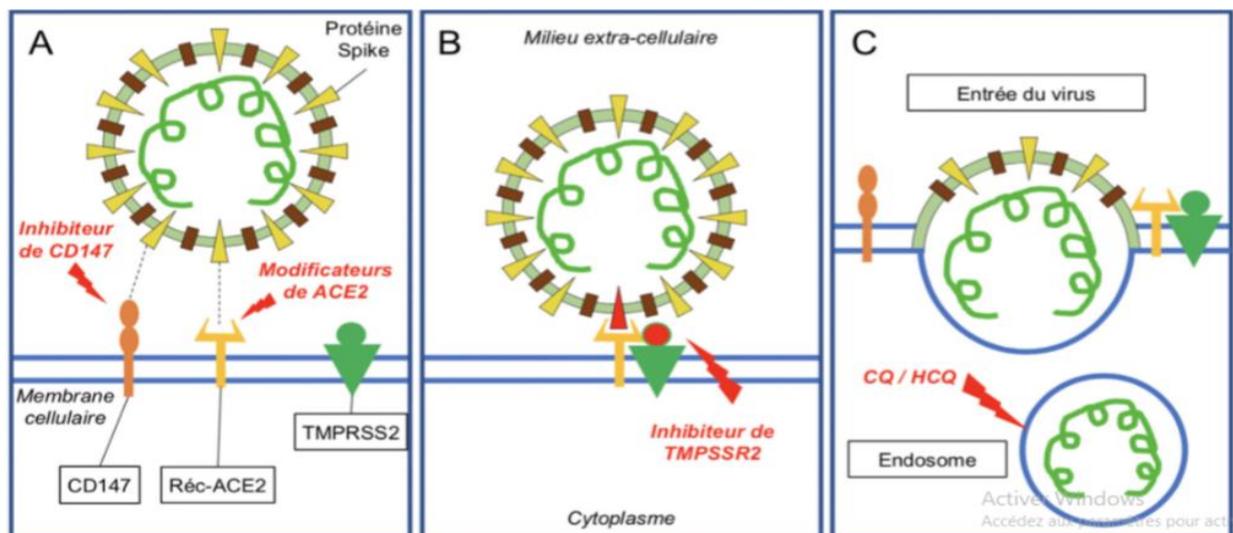
Après l'infection par le virus, il arrive aux voies respiratoires supérieures puis descend vers les voies respiratoires inférieures, quand il arrive aux alvéoles, il pénètre dans les **pneumocytes II**.

Le virus pénètre dans la cellule humaine par la protéine Spike, du fait elle est composée par deux parties : **S1** est essentiellement pour la liaison avec le principal récepteur cellulaire **ACE2** qui est exprimé essentiellement dans les **alvéoles pulmonaires** et l'endothélium vasculaire du cœur, des reins et de l'intestin, des cellules gliales et des neurones du SNC , et **S2** pour la **fusion** de membrane du virus avec celle de la cellule, mais peut également se fixer à la protéine ADAM17. Le récepteur de la sérine protéase TMPSSR2 se fixe à l'ACE2 et change la forme de Spike, facilitant l'entrée dans la cellule.

Après son entrée par endocytose, l'ACE2 couplée à la particule virale en endosomes réduit l'expression de l'ACE2 à la surface de la cellule infectée. Ceci représente une première attaque contre le système de protection tissulaire assurée par l'ACE2. Les voies de rétrocontrôle activées pour diminuer l'expression d'ACE2 après le processus d'endocytose initial, concourent aux dommages tissulaires et au déséquilibre du **SRAA**. L'entrée du virus dans la

cellule hôte est facilitée par l'activité de deux protéases ADAM17 et TMPRSS2. L'ADAM17 est régulée à la hausse par le virus, et contribue à la perte d'ACE2 à la surface des cellules, donc à une diminution de l'effet protecteur de l'axe ACE2/angiotensine 1-7/Mas récepteur et à une accumulation d'angiotensine II circulante [55]. L'activation locale du système rénine-angiotensine-aldostérone pourrait être à l'origine des lésions pulmonaires secondaires à l'agression virale.

Le cycle de multiplication de SARS-COV2 dans la cellule comporte les étapes de **liaison**, de **pénétration** et de **décapsidation** puis **la synthèse** des acides nucléiques et des protéines. Après la réplication du génome viral et la synthèse des protéines structurales, les **virions** sont assemblés et libérés par la cellule hôte avec lyse de celle-ci [56].



**FIGURE XVI.** LA PENETRATION DU VIRUS DANS LA CELLULE HOTE [57].

## 6. La symptomatologie clinique :

Les formes cliniques de l'infection vont des formes asymptomatiques aux formes graves. L'incubation dans la majorité des cas est de quatre à cinq jours, presque toujours comprise entre deux et onze jours, avec une durée maximale estimée à quatorze jours [58].

La plupart des cas de Covid-19, se présentent sous la forme de **pneumopathie**, associée à des symptômes aspécifiques : **toux**, **fièvre**, **dyspnée**, rhinorrhée, pharyngite et douleurs thoraciques. Certains signes satellites de nombreux états fébriles ont aussi été rapportés : céphalées, myalgies, frissons et sueurs. Ainsi les troubles digestifs : nausée, vomissement et surtout diarrhée ont été décrits de manière plus fréquente en milieu gériatrique que dans le reste de la population.

La survenue fréquente d'**anosmie** ou d'hyposmie, d'**agueusie** ou d'hypoguesie a interpellé les cliniciens sur l'intérêt de ces signes en pratique courante pour juger de la vraisemblance du diagnostic, mais la présence ou l'absence de ces signes est souvent prise en défaut quand on les confronte aux résultats des tests virologiques.

Des lésions cutanées violacées des extrémités des membres à type d'engelures ou des érythèmes faciaux, ont été signalés, particulièrement chez des enfants, adolescents ou jeunes adultes dans des formes peu graves de la maladie. Des lésions urticariennes ont aussi été rapportées [59].

### 6.1. Gravité et facteurs de risque :

On estime que les infections **asymptomatiques**, ou avec des signes cliniques modérés sont de loin les plus fréquentes (**80 %**). Environ 15 % des patients ont une forme clinique qui justifie une hospitalisation et chez un peu moins de **5 %** des patients, une forme « **critique** » (détresse respiratoire, choc, défaillance multi viscérale) survient, qui justifie dans certains cas une admission en réanimation [60].

Des **facteurs de risque** des formes graves ont été identifiés, tels que **l'âge** et les **comorbidités**. Alors que l'âge médian des patients hospitalisés se situe entre 50 et 55 ans, dont 80 % des **décès** sont observés chez les **plus de 65 ans**. Les comorbidités sont les pathologies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque (**obésité, hypertension artérielle, diabète, tabac**), les maladies pulmonaires et rénales chroniques, et les néoplasies. L'effet cumulatif des comorbidités sur le risque léthal est très probable [61].

### 6.2. Profils cliniques évolutifs et complications :

La grande majorité des tableaux de détresse respiratoire sont observés vers J 7-J 10. Les éléments physiopathologiques incriminés pour les aggravations précoces sont la multiplication virale, alors que ce sont les phénomènes inflammatoires (**orage cytokinique**) contemporains de la sortie des anticorps qui seraient associés aux aggravations tardives [62]. Les détresses respiratoires (SDRA) représentent certes la majorité des complications, mais celles-ci sont multiples. Les plus fréquentes sont constituées par les arythmies, les cardiomyopathies, des tableaux de sepsis indépendamment de toute infection bactérienne.

La maladie **thromboembolique** est aussi une complication fréquente, justifiant des recommandations spécifiques **d'anticoagulation préventive** [63] ; des thromboses veineuses profondes, dont des thromboses sur cathéter, et surtout des embolies pulmonaires, avec

perturbation des paramètres du bilan de coagulation (**élévation du fibrinogène et des D-Dimères**), dont la traduction clinique est un risque accru d'évènements thromboemboliques.

Ainsi des complications neurologiques, type de myélite para-infectieuse, de syndrome de Guillain-Barré, d'encéphalites aiguës et d'encéphalopathies ont été décrites [64].

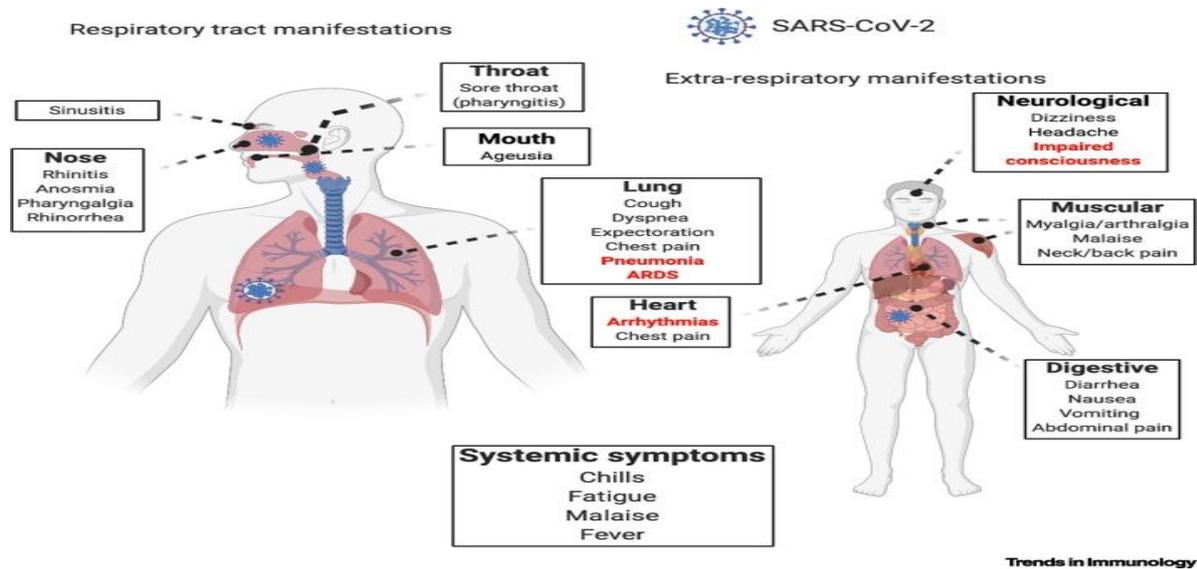


FIGURE XVII. LES SYMPTOMES DE L'INFECTION A SARS-COV-2

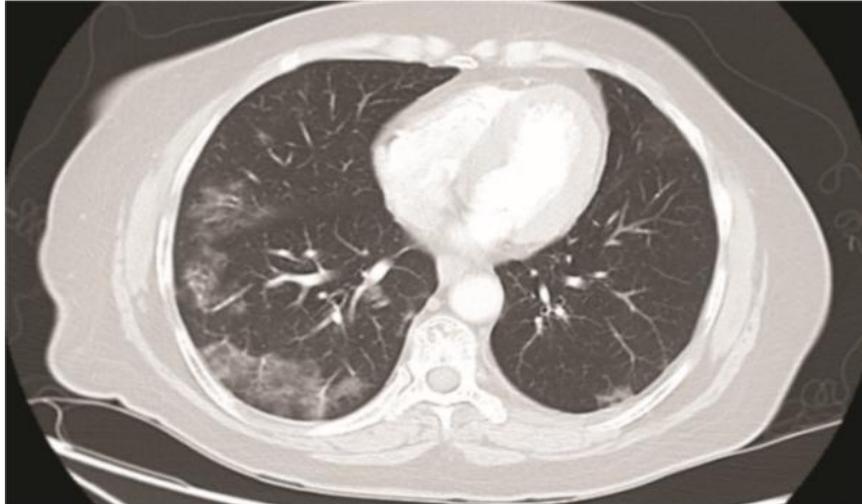
### 7. Diagnostic :

Le diagnostic de certitude du SARS-CoV-2 repose sur la mise en évidence du virus par **RT-PCR** (reverse transcriptase–polymerase chain reaction), le virus est recherché essentiellement dans les **sécrétions nasopharyngées**. Chez les malades intubés, il peut être recherché dans les aspirations endo-trachéales. Cependant, la recherche du virus dans les selles a peu d'intérêt diagnostique [65].

La charge virale est habituellement faible au début de la maladie, elle augmente ensuite pour devenir maximale vers le 12-14ème jour d'évolution. En cas de suspicion, une première recherche négative ne doit pas faire écarter le diagnostic. Le diagnostic peut également être confirmé par la sérologie car la détection d'anticorps anti-SARS-CoV-2 par Elisa est habituellement positive **trois semaines** après le début de la maladie. La recherche d'IgM spécifiques peut se positiver vers le dixième jour après le début de la maladie [65].

Les outils virologiques ont bien évidemment, constitué l'essentiel des outils paracliniques d'orientation. Compte-tenu du tropisme pulmonaire de la maladie et dans la mesure où des anomalies radiologiques caractéristiques ont été identifiées, la tomodensitométrie (**TDM**)

thoracique a aussi joué un rôle important dans la prise en charge initiale des patients, du fait qu'elle permet une évaluation de l'importance de l'atteinte pulmonaire, ainsi une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de la Covid-19. Cependant, la **sensibilité** de la TDM thoracique est généralement **faible les trois premiers jours** de la maladie. Les signes radiologiques caractéristiques de la Covid-19 : des opacités en verre dépoli, non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques, de localisation sous pleurale à prédominance basale et postérieure.



**FIGURE XVIII.** TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE D'UNE PNEUMONIE A SARS-CoV-2 [66].

### 8. La prise en charge thérapeutique :

Le trépied de la prise en charge des patients lors de l'arrivée de la pandémie était constitué par : **l'oxygénothérapie, la prévention des thromboses veineuses par les anticoagulants et l'antibiothérapie**, le recours à cette dernière a eu tendance à diminuer après quelques semaines de pratique, en raison de la **rareté des surinfections bactériennes** de la Covid-19 [67].

Le débit d'oxygène (O<sub>2</sub>) administré prend en compte l'état clinique du patient et la saturation en oxygène [67]. La stratification du **risque thrombotique** prend en compte les besoins en O<sub>2</sub> comme **marqueur de gravité**, et l'indice de masse corporelle (**IMC**) [68]. (Voir chapitre d'héparine).

Plusieurs molécules, compte-tenu de leur efficacité in vitro sur le SARS-CoV-2, ont été évaluées dans des essais thérapeutiques : lopinavir, ritonavir, remdesivir, hydroxychloroquine et azithromycine. En l'absence de preuve d'efficacité d'une thérapeutique antivirale pour améliorer le pronostic, il n'y a pas eu de recommandation à prescrire l'un ou l'autre de ces

traitements [67]. Il a été montré que la durée des signes clinique a été diminuée sous le traitement antiviral (remdesivir) pendant 10 jours, mais sans différence significative sur le taux de létalité.

La plupart des aggravations sont le résultat d'un orage cytokinique survenant vers J 7-J 10. Dans ce contexte, divers traitements ont été proposés : **corticothérapie, tocilizumab** (anti-IL6) et anakinra (anti-IL1 $\beta$ ). Sur la base d'une expérience clinique de quelques semaines, de nombreux prescripteurs ont opté pour une corticothérapie ou du tocilizumab dans les aggravations tardives. L'utilisation d'une antibiothérapie concomitante, prescrite dans l'hypothèse où une surinfection bactérienne jouerait un rôle dans l'aggravation, était laissée à la discrétion du prescripteur.

Cependant, plusieurs vaccins a été développé afin de stimuler une réponse immunitaire adaptative protectrice, qui offre de réels espoirs. Ces vaccins utilisent plusieurs types de formulations ; soit classiques de type vaccins inactivés (Synovac Chinois), atténués, ou sous-unitaires, soit incorporant les gènes du virus SARS-CoV2 sous forme d'acides nucléiques nus (ADN), enrobés dans des nanoparticules (ARNm) ou de vecteurs viraux recombinants. Ils ont montré différents niveaux d'efficacité. La majorité des effets secondaires étaient d'intensité légère à modérée.

### 9. Prévention de l'infection, de l'exposition et de la propagation :

La prévention et la gestion sont des questions très importantes pour contrôler le COVID-19. Par conséquent, les efforts collectifs du public et du gouvernement sont indispensables.

- Le lavage des mains à l'eau et au savon pendant au moins 20 secondes est le moyen le plus efficace de minimiser l'exposition. Si du savon et de l'eau ne sont pas disponibles, utilisez un désinfectant pour les mains à base d'alcool (**minimum 60 %**).
- Évitez de toucher les yeux, le nez et la bouche avec des mains non lavées.
- Distanciation sociale, éviter les foules et les événements de groupe, rester à 6 pieds des autres personnes.
- Évitez les contacts étroits avec les personnes malades.
- Couvrir la toux ou l'éternuement avec un mouchoir en papier, puis jeter le mouchoir dans une poubelle confinée.
- Nettoyer et désinfecter les objets et les surfaces fréquemment touchés. Le virus peut être inactivé efficacement des surfaces avec une solution soit d'éthanol (alcool à 62-71%),

soit de peroxyde d'hydrogène (peroxyde d'hydrogène à 0,5%), soit d'hypochlorite de sodium (eau de Javel à 0,1%) en une minute seulement.

- Appelez votre médecin si vous pensez avoir été exposé et si vous présentez des symptômes. En particulier, restez chez vous si vous vous portez bien ou si vous avez des symptômes minimes [69].

### LA COAGULOPATHIE ASSOCIEE AU COVID-19 :

Près de 15 % des patients atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et plus de 70 % des formes graves, présentent des perturbations de la coagulation. C'est un état «**d'hypercoagulabilité** » incluant essentiellement une perturbation du bilan d'hémostase :

- Une élévation importante des D-dimères (>3µg/ml) a été observée ;
- Une élévation de fibrinogène (>8g/l) ;
- Un allongement du TCA ;
- Une baisse du TP et une thrombopénie ;

Cette perturbation est associée à un mauvais pronostic.

**Les manifestations thromboemboliques compliquent fréquemment les hospitalisations médicales aiguës** : Sur la base de l'essai clinique PROTECHT et d'une cohorte prospective Canadienne, **7 à 10%** des patients atteints de covid-19 développent une thrombose veineuse profonde (**TVP**) proximale ou une embolie pulmonaire (**EP**), des thromboses artérielles (infarctus du myocarde, AVC), ou des thromboses très précoces de filtres d'épuration extra-rénale et d'équipements d'oxygénation extra-pulmonaire, **malgré une thromboprophylaxie pharmacologique [70]**. Ce risque thrombotique élevé serait la conséquence d'une **inflammation systémique excessive** due à une réponse immunitaire non contrôlée, d'une activation plaquettaire, d'un dysfonctionnement et lésions endothéliales et d'une activation de la coagulation accompagnée d'une hypo-fibrinolyse [71]. Ceci est le reflet du cumul de facteurs de risque thrombotique majeurs ; comme l'alitement complet, l'état infectieux, les cathéters veineux centraux [72]. Cependant, la fréquence de la MTEV chez les patients COVID-19 apparaît être ainsi beaucoup plus élevée qu'au cours d'infections respiratoires sévères [73].

Les mécanismes impliqués dans la formation d'une thrombose causée par ce virus, **ne sont pas encore élucidés à ce jour**. Le profil **d'hypercoagulabilité majeur** rencontré au cours de

l'infection évoluée par le SARS-CoV-2 est assez original. **Il s'agit plus d'une coagulopathie que d'une vraie CIVD [74].**

- **Mécanismes de la coagulopathie :**

L'évolution et l'aggravation rapide des symptômes respiratoires s'accompagnent d'une augmentation marquée des **cytokines pro-inflammatoires** (IL-2, IL6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A et TNF-  $\alpha$ ), qu'on appelle « **l'orage cytokinique** » [75]. La libération explosive et incontrôlée de ces cytokines pro-inflammatoires a comme conséquence ; une élévation importante des paramètres biologiques de l'inflammation (CRP, fibrinogène, ferritine). Ce phénomène inflammatoire aigu peut affecter la coagulation et la fibrinolyse et amplifier l'hypercoagulabilité [76]. D'ailleurs, il a été démontré que l'excès d'IL-6 peut induire l'expression du facteur tissulaire et initier l'activation de la coagulation et donc la génération de thrombine [77].

**L'infection par le SARS-CoV-2 peut induire directement ou indirectement une dysfonction de l'endothélium vasculaire, augmentant ainsi le risque de thrombose :** Le virus utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine2 (**ACE 2**) pour son invasion cellulaire, ce récepteur ubiquitaire, est exprimé à la surface des cellules endothéliales. L'analyse histologique post-mortem de 3 patients en défaillance multi viscérale permettait de retrouver une **inflammation endothéliale** dans tous les organes atteints (poumon, reins, muqueuse intestinale, cœur) associée à une présence de virus dans ces cellules endothéliales suggérant **une implication directe** du virus dans l'apparition de cette dysfonction. Cette dernière pourrait être génératrice d'un état procoagulant systémique en plus de l'atteinte d'organe spécifique [78]. Théoriquement, l'activation de ces cellules endothéliales peut avoir deux conséquences principales ; d'abord une réponse immune innée bien coordonnée par le biais de recrutement des cellules immunitaires, de l'activation des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des plaquettes. En parallèle, lorsque l'endothélium est dysfonctionnel et inflammatoire, il va exprimer le facteur tissulaire, qui est la clé d'activation de la coagulation [75], par la sécrétion du facteur Von Willebrand et facteur V, ainsi l'activation du complément.

La dysfonction endothéliale est un déterminant majeur de la dysfonction microcirculatoire en modifiant l'équilibre du lit vasculaire vers plus de vasoconstriction générant ischémie, inflammation, œdème et un état procoagulant. Les taux élevés d'antigène du facteur Von Willebrand (VwF) et de FVIII rapportés par l'étude de Helms et al.plaident en faveur d'une

inflammation endothéliale importante [79]. Ceci, peut parfois aboutir à une coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD).

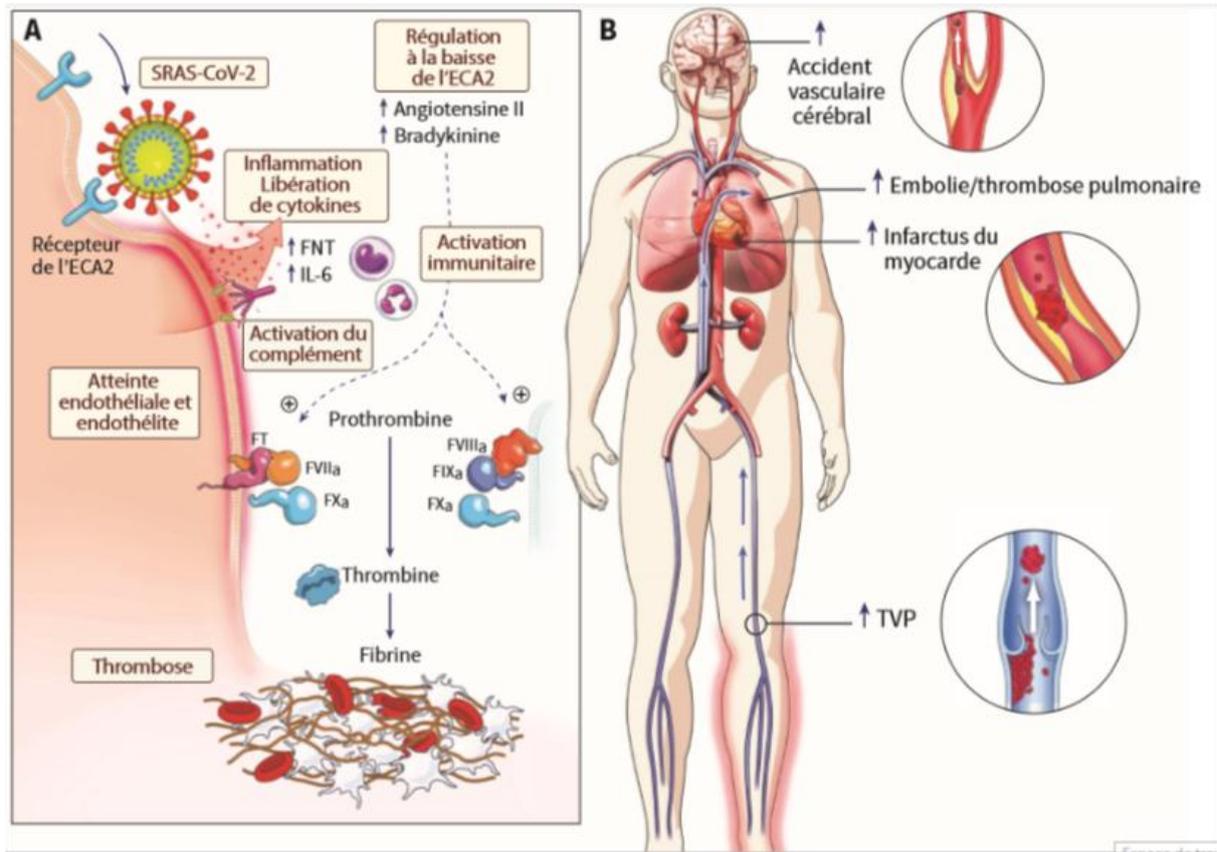
Par ailleurs, la vasoconstriction hypoxique peut causer en elle-même une occlusion des petits vaisseaux. L'hypoxie est également à l'origine de la synthèse des « Hypoxia Inducible Factors » (HIF) modifiant et activant la synthèse du facteur tissulaire et du plasminogen-activator inhibitor 1 (PAI 1) [80,81].

Un modèle expérimental d'inflammation pulmonaire à SARS-CoV-2 émet l'hypothèse d'un **dérèglement de la balance hémostatique** au sein des alvéoles pulmonaires en faveur de marqueurs procoagulants et anti-fibrinolytiques pouvant expliquer les formes sévères de SDRA au cours de l'épidémie de 2002 et 2003 [82].

Il convient de noter que quelques patients COVID-19 ayant développé des anticorps anti phospholipides (aPL), ont présenté des tableaux d'accident vasculaire cérébral, avec obstruction de plusieurs artères cérébrales et artères de membres [83]. Ainsi les anticorps anticoagulants lupiques ont aussi été détectés chez certains patients, et pourraient contribuer à la survenue des événements thrombotiques.

Dans le SRDA, l'activation de la cascade du complément favorise une réaction inflammatoire majeure induisant des lésions au niveau des cellules endothéliales et épithéliales alvéolaires ainsi qu'une augmentation de l'inhibiteur de l'activation du plasminogène [84], provoquant finalement des thromboses de la microcirculation pulmonaire. [85]

**Il semble que cette coagulopathie ne soit pas une CIVD et le risque thrombotique associé est encore mal défini.**



**FIGURE XIX.** MECANISMES POSSIBLES DE LA THROMBOEMBOLIE DANS LA MALADIE A CORONAVIRUS 2019 ET REPERCUSSIONS CLINIQUES [86].

## C. LES ANTI COAGULANTS :

### C.1. Classification

Le traitement anticoagulant utilise des médicaments conventionnels qui sont l'héparine et ses dérivés tels que l'héparine de bas poids moléculaire et l'héparine non fractionnée par la voie parentérale [87], et l'anti vitamine K actifs par la voie orale. [88]

En plus de ces molécules il y a d'autres qui sont récemment apparues c'est les anticoagulants oraux directs (AOD). [89]

### I. LES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE :

#### I.1 Mécanisme d'action des HBPM :

Les HBPM se diffèrent légèrement par la longueur de leurs chaînes hétérogènes de mucopolysaccharides sulfatés mais ils ont un site commun pentasaccharidique qui leur permet de se lier à l'antithrombine III et accélérer la vitesse d'action. [90] Le site actif arginine de l'antithrombine se lie de manière covalente au site actif sérine de la thrombine et des autres protéases et il les inhibe irréversiblement. [91]

Donc il y aura un établissement d'un véritable pont liant l'héparine linéaire simultanément au site lysine de l'AT et à la protéase de coagulation, aussi il y aura un changement conformationnel du site actif du l'AT qui voit son activité inhibitrice potentialisée fortement vis-à-vis la protéase cible. [92]

Les HBPM et l'HNF ont le même mécanisme d'action, mais les HBPM vu que leur masse moléculaire est faible, le complexe qu'ils forment avec l'AT est beaucoup plus actif vis-à-vis le facteur Xa qu'à le facteur IIa, parce que les chaînes courtes ne peuvent pas se lier à la thrombine. Ainsi que la masse moléculaire des chaînes polysaccharidiques influe sur les propriétés anticoagulantes des HBPM ; on distingue que l'activité anti-Xa est indépendante de la masse moléculaire, contrairement à l'activité anti-IIa qui requiert environ 18 unités mono saccharidiques (5400 Da). Les procédés de préparations des HBPM pouvant varier et les molécules obtenues ont des activités biologiques variables caractérisées par un rapport anti-Xa/anti-IIa situant entre 2 et 4. (Tab. II)

En effet les chaînes de masse moléculaire <5400 Da ont une activité essentiellement inhibitrice du facteur Xa tandis que les chaînes de masse moléculaire supérieure ont en plus une activité anti-IIa, parce que l'inhibition de thrombine requiert la liaison de la chaîne d'héparine

à la fois à l'antithrombine III et à la thrombine (facteur IIa), tandis que l'inhibition du facteur Xa nécessite uniquement la liaison de la chaîne d'héparine à l'antithrombine III. [90] (fig. XIII)

TABLEAU II. CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES HBPM COMMERCIALISEES. [93]

DCI	Nom commercial	Fournisseur	Méthode de dépolymérisation	PM (pharmacopée)	Rapport anti-Xa/anti-IIa
Enoxaparine sodique	Lovenox®	Sanofi-Aventis	Dépolymérisation alcaline du dérivé ester benzylique de l'héparine	3 500 – 5 500 (4 500)	(3,3 – 5,3) 3,9
Dalteparine sodique	Fragmine®	Pfizer	Dépolymérisation chimique (acide nitreux)	5 600 – 6 400 (6 000)	(1,9 – 3,2) 2,5
Tinzaparine sodique	Innohep®	Leo Pharma	Dépolymérisation enzymatique (Flavobacterium heparinum)	5 500 – 7 500 (6 500)	(1,5 – 2,5) 1,6
Parnaparine sodique	Fluxum®	Alfa Wassermann,	Catalyse radicalaire par peroxyde d'hydrogène	4 000 – 6 000 (5 000)	(1,5 – 3,0) 2,3
Nadroparine calcique	Fraxiparine®	GSK	Dépolymérisation chimique (acide nitrique) puis fractionnement	3 600 – 5 000 (4 300)	(2,5 – 4,0) 3,3
Reviparine	Clivarine®	Knoll France	Dépolymérisation chimique (acide nitreux)	NR	4,2

Légende : NR : non enregistré ; PM : poids moléculaire moyen.

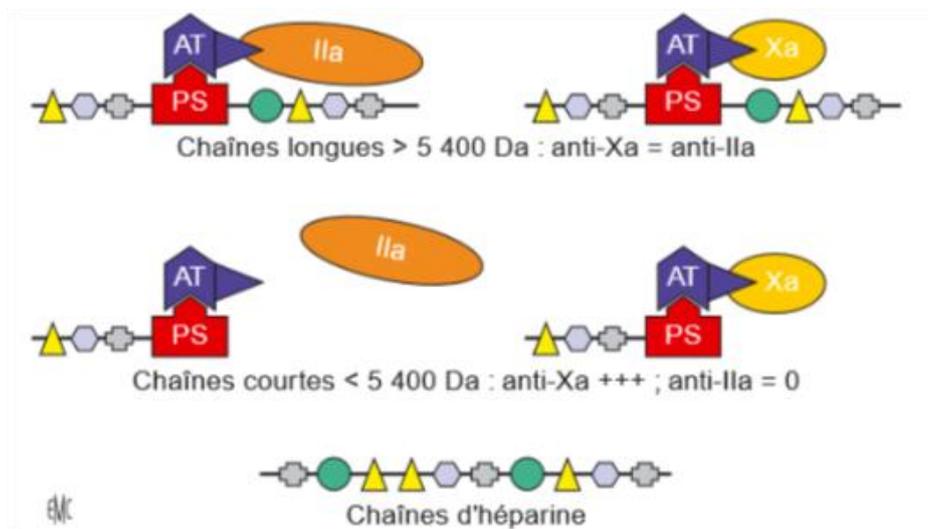
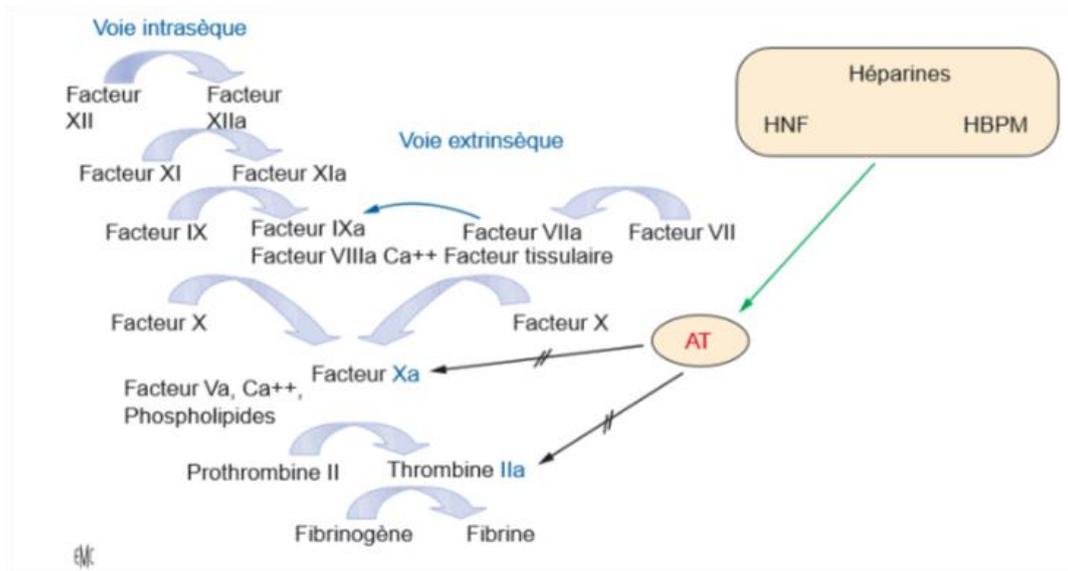


FIGURE XX. MECANISME D'ACTION DES HBPM. [94]



**FIGURE XXI.** L'EFFET DE L'HNF ET HBPM SUR LE SYSTEME DE COAGULATION [94].

### I.2 Propriétés pharmacocinétiques des HBPM :

D'après plusieurs études faites, la pharmacocinétique des HBPM est beaucoup plus favorable que celle d'HNF. [91] Ils ont une meilleure biodisponibilité proche de 100% (>90%) en SC ce qui justifie en général une injection quotidienne en prophylaxie et biquotidienne en contexte curatif. Ils ont aussi une demi de vie plus longue de l'ordre de 3 à 6 heures, ainsi que leur pharmacocinétique est indépendante de la dose. [95]

Les HBPM se lient peu ou pas aux protéines plasmatiques, au F4P, aux cellules endothéliales ou aux macrophages [95]. Ils sont principalement métabolisés au niveau du foie par désulfatation ou dépolymérisation en composés de poids moléculaire plus bas qui a un pouvoir biologique réduit [96].

L'élimination se fait essentiellement par les reins d'où le risque d'accumulation au cours de l'insuffisance rénale. [95]

Les propriétés pharmacocinétiques avantageuses des HBPM, leurs ont permis de supplanter l'HNF à cause de la meilleure biodisponibilité, la réduction du nombre d'injections et une clairance indépendante de la dose, dont l'activité anticoagulante est plus prédictible et plus sûre. Leurs molécules constitutives se lient plus faiblement aux cellules endothéliales et aux protéines plasmatiques alors que celles de plus grand poids moléculaire de l'HNF sont régulièrement détournées. [95]

**I.3 Propriétés pharmacodynamiques des HBPM:**

L'effet pharmacodynamique des HBPM est proportionnel à la dose administrée. Les HBPM activent moins les plaquettes et se lient peu au F4P ; ce qui explique en partie l'incidence moindre de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Comparativement à l'HNF, elles provoquent dans une moindre mesure la libération d'enzymes de type lipoprotéine lipase ou lipase hépatique, une hyponatrémie et même une acidose métabolique. Ces faits ont été rapportés avec des posologies aussi banales que 5 000 UI deux fois par jour. [95]

Leur effet pharmacologique est prévisible et reproductible ; et c'est la raison pour laquelle leur surveillance biologique peut être simplifiée.

À court terme, l'administration intraveineuse d'héparine peut induire une augmentation du potassium urinaire et/ou une diminution du sodium urinaire. À plus long terme, après 3 à 5 jours de traitement, on observe une excrétion accrue de sodium et une rétention potassique qui peut conduire à une balance sodique négative. Ce déséquilibre se corrige généralement en 2 à 3 jours après l'arrêt de traitement.

L'inhibition de la production d'aldostérone par l'héparine intensifie la réduction de l'excrétion rénale de potassium et finit par provoquer une hyperkaliémie. L'héparine diminue le nombre et l'affinité des récepteurs de l'angiotensine II dans la zone glomérulaire des surrénales, réduisant ainsi le principal stimulus de la synthèse d'aldostérone.

L'héparine peut aussi inhiber les étapes ultimes de la synthèse d'aldostérone (18-hydroxylation). L'héparinisation prolongée chez des rats a même provoqué une atrophie de la zone glomérulaire. Par ailleurs, un surdosage anticoagulant peut aussi induire localement un accident hémorragique avec une insuffisance surrénalienne secondaire. Ce type d'accident est néanmoins décrit au cours des TIH diagnostiquées tardivement ou d'un syndrome malin des antis phospholipides avec un infarctus hémorragique des surrénales engageant le pronostic vital. L'hyperkaliémie induite par l'héparinothérapie est d'autant plus fréquente avec une incidence de 10 % à 20 %, que le patient a préalablement des troubles du métabolisme hydro électrolytique : atteinte rénale, traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. [95]

**I.4 Les indications des HBPM :**

Les HBPM sont indiquées en traitement préventif et curatif :

**I.4.1 Indications préventives :**

Les HBPM sont indiquées pour prévenir la maladie veineuse thromboembolique. On les utilise aussi en d'autres mesures non médicamenteuses :

- alitement prolongé ;
- l'utilisation en chirurgie : anesthésie rachidienne et mobilisation précoce ;
- surveillance clinique des membres inférieurs dans les différentes situations à risque ;
- contention mécanique.

- **En gynéco obstétrique :**

Le risque thromboembolique postopératoire sans prophylaxie en chirurgie gynécologique est mal évalué. Des niveaux de risque d'événements thromboemboliques sont également identifiés selon le type de l'intervention et sa durée, auxquels s'associent des facteurs de risque propres à la patiente.

Compte tenu des facilités d'emploi ; les HBPM sont considérées comme le traitement prophylactique de référence en chirurgie gynécologique (grade A). La durée habituelle est de 7 à 14 jours en cas de chirurgie à risque modéré (grade D) et de 4 semaines en cas de risque élevé (grade A).

La grossesse figure en elle-même un facteur de risque de MTEV et le risque en obstétrique est cinq fois plus important que dans la population générale. La césarienne augmente 2 à 5 fois le risque de survenue de MTEV. Chez les patientes à haut risque thrombotique, l'instauration d'un traitement anticoagulant prophylactique est donc justifiée au cours de la grossesse et du post partum.

Les HBPM représentent une alternative efficace et sûre à l'HNF. Certains auteurs ont proposé d'injecter 40 mg d'Enoxaparine tout au long de la grossesse et au cours des 6 premières semaines du post partum. Ces auteurs ont défini les parturientes comme à haut risque de thrombose au cours de la grossesse ; étaient celles qui avaient fait plus d'une thrombose dans le passé, celles qui avaient un déficit en protéine C, en protéine S, en antithrombine III ou une résistance à la PC activée, celles qui avaient des anticorps anti phospholipides (associés à des pertes fœtales ou des thromboses), celles qui avaient une histoire familiale de thrombose et celles ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire au cours d'une grossesse évolutive. Le traitement anticoagulant chez ces patientes n'a pas modifié les modalités de l'accouchement, ni la réalisation d'une éventuelle anesthésie locorégionale ou générale.

- **En pathologie médicale :**

L'étude Medenox publiée en 1999 a pour la première fois permis de codifier les pratiques quotidiennes en termes de prévention de la MTEV en situation médicale aiguë, qui nécessite une hospitalisation. Cette étude a inclus des malades âgés de plus de 40 ans hospitalisés pendant au moins 6 jours avec une immobilisation minimale de 3 jours. Le motif d'hospitalisation était : une insuffisance respiratoire aiguë, une insuffisance cardiaque stade III ou IV, une poussée aiguë d'une colite inflammatoire ou une affection infectieuse ou rhumatologique aiguë. Ces patients avaient en plus au moins un facteur de risque supplémentaire de TVP ; âge > 75 ans, antécédents de d'accident thromboembolique (ATE), néoplasie, obésité, traitement hormonal, varices et insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique. Dans le groupe traité par 40 mg d'Enoxaparine, pendant 6 à 14 jours, la survenue d'un ATE était significativement plus faible comparativement aux 2 autres groupes traités par placebo ou par 20 mg d'Enoxaparine. Il n'y avait pas de différence entre les patients traités par 20 mg d'Enoxaparine et ceux qui sont traités par placebo.

- **En milieu chirurgical :**

Le risque de survenue d'un accident thromboembolique en post opératoire est très élevé, et le bénéfice d'une prévention fondée sur le recours aux HBPM est établi. Ceci a été démontré dans de nombreuses disciplines : Chirurgie orthopédique surtout, chirurgie générale, également en neurochirurgie, et en chirurgie vasculaire.

L'incidence des thromboses veineuses profondes (TVP), après remplacement prothétique de hanche et en l'absence de toute mesure prophylactique se situe entre 50 et 60 %. De même, les patients opérés d'une chirurgie intracrânienne ont une incidence de TVP élevée ; de l'ordre de 20 à 35% dans la période postopératoire en l'absence de prophylaxie. Il est à noter cependant que les différentes interventions n'ont pas le même risque, et d'autre part, il existe un risque lié au patient : âge supérieur à 40 ans, obésité, maladie variqueuse, antécédents thrombotiques, thrombophilie....

Des niveaux de risque de thromboses veineuses ont été définis et classés comme : Faible pour la chirurgie des varices et la chirurgie abdominale non majeure (Chirurgie pariétale, appendice, vésicule non inflammatoire), arthroscopie ou ligament plastie du genou, ... Modéré pour la chirurgie de varices en cas de dissection étendue et/ou hémorragique de durée opératoire anormalement prolongée ou en cas d'urgence. Elevé pour la chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, côlon, maladies inflammatoires ou cancéreuses du tractus digestif), même en

l'absence de cancer, la chirurgie bariatrique, la prothèse totale de la hanche ou du genou, la chirurgie ouverte du bas appareil urinaire, néphrectomie, transplantation rénale... Dans les situations à risque élevé en chirurgie digestive, les HBPM réduisent de 72% l'incidence des événements phlébographiques et cliniques par rapport à un placebo.

L'incidence des hémorragies est doublée mais reste faible dans le groupe HBPM (2,8% environ), comparés à l'HNF ; les résultats concernant la réduction du risque de TVP paracliniques et cliniques et du risque hémorragique sont tous en faveur des HBPM. Elles sont de ce fait recommandées en première intention et en l'absence d'insuffisance rénale (grade A).

La durée de la prophylaxie est variable selon la chirurgie : 7-10 jours en chirurgie digestive, et jusqu'à 42 jours pour les prothèses totales de la hanche. Dans les situations à risque faible Il n'y a pas lieu d'envisager de prophylaxie médicamenteuse (risque patient exclu) (grade B).

#### **I.4.2 Indications curatives :**

- Les syndromes coronariens aigus :

Les syndromes coronariens aigus et l'angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q sont également une indication classique des HBPM.

Les HBPM ont montré une supériorité par rapport à l'HNF, avec moins d'accidents hémorragiques, la réduction du risque de décès, du réinfarctissement et de la survenue d'accident vasculaire cérébral.

- Maladies veineuses thromboemboliques (MVTE) :

Plusieurs études ont montré l'efficacité équivalente des HBPM par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF), en perfusion intraveineuse continue dans le traitement des thromboses veineuses profondes avec une moindre incidence d'accidents hémorragique, et de thrombopénie induite par l'héparine. En matière d'embolies pulmonaires non graves, seules la Tinzaparine et plus récemment l'Enoxaparine ont obtenu l'AMM dans cette indication.

#### **I.5. Les contres indications des HBPM : [90,97]**

TABLEAU III. LES CONTRE-INDICATIONS DES HBPM.

Contres indications absolues :	Contres indications relatives :
<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents de thrombopénie induite par l'héparine sous HBPM ou héparines non fractionnées (HNF) ;</li> <li>- manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase ;</li> <li>- lésion organique susceptible de saigner ;</li> <li>- hémorragie intracérébrale ;</li> <li>- anesthésie péridurale ou rachi anesthésie ;</li> <li>- administration intramusculaire ;</li> <li>- insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique en phase aiguë ;</li> <li>• endocardite infectieuse aiguë ;</li> <li>• insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min.).</li> </ul>

### I.5 Les effets indésirables des HBPM :

- Le risque d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) : potentiellement grave et susceptible de se manifester ou de se compliquer par la survenue de thromboses, existe avec les HBPM et donc la surveillance de l'hémogramme est impérative et une numération plaquettaire doit être réalisée ; avant le traitement ou au plus tard dans les premières 24 heures, 2 fois par semaine pendant la durée du traitement, 1 fois par semaine au-delà d'un mois de traitement. Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) ou nombre inférieur à 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> doit donner l'alerte [97].
- Risque hémorragique, essentiellement en cas de non-respect des posologies, des durées de traitement, des contre-indications, des interactions médicamenteuses et de l'âge du patient.
- Hématome au point d'injection pouvant être précédé d'un purpura.
- Des thrombopénies immunoallergiques de type 2 sont rarement retrouvées.
- Rares manifestations allergiques, cutanées ou générales. Risque d'ostéoporose en cas de traitement prolongé et élévation transitoire des transaminases.
- Rares hyperkaliémies et rares cas d'hyperéosinophilie. [90]

**I.6 Les interactions médicamenteuses des HBPM :**

Aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée de façon absolue. Cependant, l'utilisation conjointe d'une HBPM et de médicaments agissant à différents niveaux de l'hémostase expose à une majoration du risque hémorragique et du risque d'hyperkaliémie.

- ✚ Risque hémorragique : antiagrégants plaquettaires : ticlopidine, clopidogrel, abciximab ... ,corticothérapie générale à fortes doses ou en traitement prolongé (supérieur à 10 jours), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale, acide acétylsalicylique et autres salicylés aux doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires.
- ✚ -Risque d'hyperkaliémie : AINS ; ciclosporine; diurétiques hyperkaliémiants.

En toutes circonstances, ces associations médicamenteuses, si elles sont réalisées, nécessitent un suivi clinique (et biologique si nécessaire) particulièrement rigoureux. [90]

**I.7 Grossesse et allaitement :**

Les HBPM ne traversent pas la barrière placentaire. Cependant, toutes les spécialités d'HBPM sont déconseillées à doses curatives au cours de la grossesse, mis à part Enoxaparine qui reste déconseillé quel que soit le stade de grossesse, les autres HBPM peuvent être utilisées à doses préventives, si nécessaire, en fonction de la balance bénéfice/risque.

Les différentes spécialités peuvent être utilisées au cours de l'allaitement. [90]

**I.8 Posologie des HBPM : [98]**

TABLEAU IV. LA POSOLOGIE DES DIFFERENTS TYPES D'HBPM.

Type d'HBPM	Indication	Posologie et voie d'administration	Délais avant le prélèvement	Activité anti-Xa UI/ml	TCA
HBPM : 1 injection par jour (prophylaxie)					
Enoxaparine Lovenox®	-milieu médical -milieu chirurgical	-4000UI -de 2000UI à 4000UI selon le risque de la chirurgie			Pas de suivi biologique en prophylaxie
Tinzaparine Innohep®	-milieu chirurgical	-de 2500UI à 4500UI selon le risque de la chirurgie			
HBPM : 2 injections par jour (dose thérapeutique)					

Enoxaparine Lovenox®	-TVP constituée ou non à EP -syndrome coronarien aigue	100UI/Kg/12h Ou 1mg/Kg/12h	3 à 4 heures après l'injection	1,2UI/ml (+/- 0,17)	Légèreme nt prolongé
HBPM : 1 injection par jour (dose thérapeutique)					
Tinzaparine Innohep®	TVP constituée associé ou non à EP	175UI/Kg/24h	4 à 6 h après l'injection	0,87UI/ml (+0,15seu l de surdosage : 1,5)	Prolongé
Nadroparine Faxiparine®	TVP constituée	171UI/Kg/24h	4 à 6 h après l'injection	1,34 (+/- 0,15) (seul de surdosage : 1,8UI/ml	Légèreme nt prolongé

\*Une activité anti-Xa > 1,8 UI/ml peut traduire un surdosage. [99]

## II. LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES HBPM :

L'héparinémie ou l'activité anti-Xa permet de mesurer l'activité anticoagulante de l'héparine non fractionnée (HNF) et des héparines de bas poids moléculaires (HBPM).

L'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité des HBPM. En effet, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, et dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage, ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en cas de : une insuffisance rénale légère à modérée, un poids extrême, une hémorragie inexpliquée [100].

Les recommandations de l'ACCP préconisent un suivi biologique des HBPM chez les femmes enceintes porteuses d'une valve cardiaque mécanique et chez les nouveau-nés ainsi qu'une adaptation de la posologie chez les patients souffrant d'obésité et d'insuffisance rénale [101].

L'intérêt du suivi des HBPM est controversé mais peut être conseillé dans certaines situations particulières comme les accidents hémorragiques [102].

Dans tous les cas, il est indispensable de surveiller le taux de plaquettes avant le traitement puis 2 fois par semaine pendant 1 mois, puis 1 fois par semaine.

En traitement préventif et curatif, le traitement par HBPM ne nécessite habituellement pas de surveillance de l'hémostase (à part le taux de plaquettes) sauf chez le sujet âgé, les malades présentant un poids supérieur ou inférieur à la normale, chez l'insuffisant rénal, et en cas de manifestations hémorragiques.

Le TCA ne sera allongé qu'en cas de traitement curatif : il est inutile car il ne prédit ni le risque hémorragique ni l'efficacité antithrombotique, le seul test utilisable est le dosage de **l'activité anti-Xa**.

La méthode chromométrique basée sur le TCA est moins sensible que la méthode **chromogénique** qui est la méthode de référence, elle mesure l'activité anti-Xa à l'aide d'un substrat chromogène du facteur Xa : le complexe ATIII-héparine présent dans le plasma provoque une inactivation du F Xa et donc la diminution de l'hydrolyse de son substrat. A l'équilibre de la réaction, la DO obtenue est inversement proportionnelle à la concentration d'héparine. La calibration du test doit être propre aux HBPM.

Le prélèvement doit être réalisé au pic d'activité, soit 3 à 4 heures après l'injection pour la plupart des HBPM, sauf pour Innohep® et Fraxodi® pour lesquelles le prélèvement doit être réalisé 4 à 6 h après l'injection.

Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente [100].

### **III. STRATEGIE THERAPEUTIQUE ANTITHROMBOTIQUE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 :**

#### **❖ Recommandations de l'ISTH (International Society of Thrombosis Haemostasis) concernant la prise en charge de la coagulopathie associée au COVID-19 :**

L'ISTH suggère un traitement par HBPM à dose préventive chez tous les patients COVID-19, (y compris les malades non critiques), qui nécessitent une hospitalisation en l'absence de toute contre-indication. Ainsi un suivi biologique comprenant en plus de la numération des plaquettes, un dosage du TP, des D-dimères et du fibrinogène dans le contexte de COVID-19 afin de déterminer le pronostic des patients [103].

La thromboprophylaxie pharmacologique par l'héparine de bas poids moléculaire (**HBPM**), l'héparine non fractionnée (**HNF**) ou fondaparinux **diminue d'environ 50 %** l'incidence de **MTEV** liée aux hospitalisations médicales, avec un coût hémorragique acceptable. En règle générale, une stratification du risque de **MTEV** est nécessaire à l'admission, en utilisant **un score de prédiction clinique** (score de Genève simplifié par exemple) [104], qui combine les facteurs de risque les plus importants : antécédent de MTEV, immobilité, état infectieux ou inflammatoire, décompensation respiratoire ou cardiaque, obésité, thrombophilie, cancer, âge avancé.

Le **GIHP** (Groupe d'intérêt en Hémostase Préopératoire) et le **GFHT** (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose), ont rédigé des propositions sur la prévention de la maladie thromboembolique et les modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients Covid positif hospitalisés afin d'apporter rapidement une aide à la décision. En déterminant 4 niveaux de risque thromboembolique : [105]

**a. Risque faible** : patient non hospitalisé avec **IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>** sans **FDR** surajouté.

**b. Risque intermédiaire** : **IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>** avec ou sans **FDR** surajouté, sans nécessité d'ONHD (oxygénothérapie nasale à haut débit) ni de ventilation artificielle.

**c. Risque élevé** :

\*IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle

\*IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> sans FDR surajouté

\*IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> avec FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle

**d. Risque très élevé** :

\*IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle ;

\*ECMO (Oxygénation par Membrane Extracorporelle veino-veineuse ou veino-artérielle) ;

\*Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles ;

\*Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale ;

\*Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (par ex : fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml).

➤ **La thérapie anticoagulante chez les patients COVID-19** : [105]

- En cas de risque thrombotique intermédiaire, il est proposé de prescrire une prophylaxie par une héparine de bas poids moléculaire (**HBPM**) : par exemple, **Enoxaparine 4000**

**UI/24h SC** ou Tinzaparine 3500 UI/24h SC. Le fondaparinux 2,5 mg/24h SC est une alternative si la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère, on peut proposer comme alternative à la Calciparine : Enoxaparine 2000 UI/24h SC pour une Clcr entre 15 et 30 ml/min ou Tinzaparine 3500 UI/24h SC pour une Clcr entre 20 et 30 ml/min.

- En cas de risque thrombotique élevé, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : **Enoxaparine 4000 UI/12h SC ou 6000 UI/12h SC si poids > 120 kg**. En cas d'insuffisance rénale (Clcr < 30ml/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24h. En cas de **risque** thrombotique **très élevé**, il est proposé de prescrire une héparinothérapie curative par une HBPM, par exemple **Enoxaparine** à la dose de **100 UI/kg/12h SC**, ou par HNF à la dose de 500 UI/Kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère, sans dépasser les 10 000 UI/12h pour HBPM ou HNF 500 UI/kg/24 h.

Ainsi, chez les patients traités par HBPM à dose prophylactique standard, il est recommandé de ne pas surveiller l'activité anti-Xa. Cependant, les patients traités par une posologie d'HBPM supérieure à la dose prophylactique standard, il est proposé de surveiller l'activité anti-Xa 3 à 4 heures après la 3<sup>ème</sup> injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage (valeur seuil variable selon l'HBPM) exposant à un risque hémorragique plus élevé.

**TABLEAU V. TRAITEMENT ANTICOAGULANT PREVENTIF ET CURATIF CHEZ LES PATIENTS COVID-19 HOSPITALISES [105].**

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	<b>HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux</b> <i>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr &gt;20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr &gt;50 ml/min)</i>			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoaxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> <u>sans</u> FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> <u>avec</u> FDR*				<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoaxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER	<b>HBPM à dose curative</b> par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h.			
Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L)	<b>HNF 500 UI/kg/24h</b> si Clcr <30 ml/min si ECMO  Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			
Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml)				
ECMO				
Traitement anticoagulant au long cours				

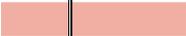
Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

\*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...  
 Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté



# **LA PARTIE PRATIQUE**

### **I. Problématique et objectif d'étude :**

#### **I.1. Problématique :**

- la problématique de la thrombose veineuse au cours de COVID-19 s'est rapidement imposée comme un défi médical majeur puisqu'un taux significatif de patients thrombosaient, dont certains malgré une anticoagulation préventive bien conduite.
- Le risque thrombotique de SRAS-COV-2 a fait l'objet de la surveillance biologique de l'héparinémie par le dosage plasmatique de l'activité anti-X.

#### **I.2. Objectifs :**

- Comparaison entre les valeurs plasmatiques de l'activité biologique (l'activité anti-Xa) et les valeurs référentielles des HBPM.
- Etude de corrélation entre la dose thérapeutique administrée des HBPM et l'activité anti-X.

### **II. Patients, matériel et méthode :**

#### **II.1. Type, période et lieu d'étude :**

C'est une étude descriptive prospective portant sur 23 cas de mesure de l'activité anti-X (héparinémie), colligés au Laboratoire d'Hémobiochimie du CHU de Tlemcen du 1 au 3 février 2021.

#### **II.2. Population d'étude :**

Il s'agit d'une population de 23 patients admis initialement aux urgences pour une décompensation respiratoire, hospitalisés et transférés par la suite au bloc 470 (bloc réservé aux patients atteints de covid-19) au niveau de CHU de Tlemcen et qui ont été diagnostiqués par la suite covid positif.

##### **II.2.1. Critères d'inclusion :**

Les patients inclus dans notre étude et qui ont bénéficié de dosage de l'activité anti-X sont ceux qui étaient sous traitement héparinique (HBPM) type Enoxaparine Lovenox® pendant toute la période d'hospitalisation.

L'indication principale du dosage de cette activité pour les patients de notre série était la surveillance biologique de traitement anticoagulant prescrit systématiquement en cas d'atteinte modérée à sévère par le SRAS-COV-2 à titre préventif et curatif :

**TABLEAU VI. LES DOSES D'ENOXAPARINE A TITRE PREVENTIF ET CURATIF.**

Enoxaparine sodique DCI (Lovenox®)	
A titre curatif	A titre préventif
0,4ml/4000UIantiXa 2x/jr	0,4ml/4000UIantiXa /24H
0,6ml/6000UIantiXa 2x/jr	0,6ml/6000UIantiXa /24H
0,8ml/8000UIantiXa 2x/jr	0,8ml/8000UIantiXa /24H

**II.2.2. Critères de non-inclusion :**

Parmi les patients qui n'étaient pas inclus dans l'étude :

1. Les patients traités par un autre type d'héparine (HNF)
2. Les patients à risque (les patients à des veines éclatantes, les patients prélevés plusieurs fois par jour).
3. Prélèvements non conformes (coagulés, quantité inadéquate du sang...)

**II.2.3. Critères d'exclusion :**

Pas de patients qui étaient exclus dans notre série.

**II.2.4. Ethique :**

Les sujets inclus ont été informés de la nature de l'étude, l'intérêt et les modalités des prélèvements.

Les résultats et les renseignements personnels étaient utilisés pour des fins scientifiques seulement et la confidentialité de ceux-ci était bien conservée.

**II.3. Matériel :**

**TABLEAU VII. LE MATERIEL ET LES EQUIPEMENTS.**

a. Matériels de prélèvement :	b. Automates :	c. Réactifs :
*Tube citrate 3,2% 0,09 M4CC et tube EDTA *Seringue de 5CC *Alcool, coton, sparadrap, gants, garrot. *portoirs, pipettes, embout pour pipettes, micro tubes.	* <b>Analyseur de cytologie</b> : hématologie Advia 2120i * <b>Analyseur d'hémostase</b> : STA COMPACT PLUS * <b>Centrifugeuse à tubes.</b>	* <b>Réactif 1</b> : flacon de 4 ml ou 8ml de substrat chromogène CBS 02.44, environ 4,5 µmol ou 9,0 µmol par flacon de MAPA-Gly-Arg-pNA, HCL. * <b>Réactif 2</b> : flacon de 4ml ou 8ml de facteur Xa bovin, environ 1,0 UI ou 2,0 UI par flacon. * <b>Etalon</b> : HBPM calibrator. * <b>Contrôle</b> : quality HBPM.

### **II.4. Méthodes :**

#### **II.4.1. Recueil des données :**

Des fiches des renseignements cliniques ont été remplies en posant une série de questions aux patients et à leurs proches : **(Annexe I)**

- Les informations générales : le nom et prénom, le sexe, l'âge, la taille et le poids.
- Les informations d'ordre clinique :
  - Le type de traitement anticoagulant en cours (HBPM) ;
  - La voie d'administration et la posologie administrée ;
  - Les antécédents hémorragiques ou thrombotiques (personnels et familiaux) ;
  - Les pathologies et les médicaments associés ;
  - Calculs de L'IMC ;
- Les informations d'ordre chronologique :
  - L'heure de l'injection ;
  - La date et l'heure de prélèvement ;
- Résultat d'analyse.

#### **II.4.2. Protocole d'étude:**

##### **II.4.2.1. Les prélèvements :**

- \* Prélèvement sur tube citrate 3,2% 0,09M ; et sur tube EDTA pour la formule sanguine.
- \* Volume de prélèvement de 4cc pour le tube citrate.
- \* Temps de prélèvement 3 à 4heures après l'injection sous cutanée de l'HBPM :

##### **a. Pour un traitement curatif : Enoxaparine sodique DCI (Lovenox®) :**

- 0,4ml/4000UI anti Xa 2x/jr
- 0,6ml/6000UI anti Xa 2 x/jr
- 0,8ml/8000UI anti Xa 2 x/jr

##### **b. Pour un traitement préventif : la même posologie une fois par jour.**

##### **II.4.2.2. Dosage :**

Mesure de l'activité biologique de la vitesse d'inhibition du facteur Xa par le plasma du malade ou l'activité anti X.

Un bilan hématologique est fait par Advia 2120i.

##### **🚦 Mode opératoire :**

- \* Prélèvements 3 à 4h après injection si 2x/j (Lovenox).
- \* Le nom, la dose, l'heure et le mode d'administration de la molécule administrée sont précisés.
- \* Le transport apporté dans une demi-heure au maximum au laboratoire d'analyse.
- \* La centrifugation pendant 15min.

## LA PARTIE PRATIQUE

- \* Le dosage de l'activité anti Xa du plasma du malade par le STA COMPACT PLUS à l'aide d'une méthode chromogénique.
- \* Le dosage du TP, Fg par STA COMPACT PLUS.

### Principe:

Le devenir normal d'une molécule de facteur Xa dès son apparition dans le plasma est de couper son substrat naturel, la prothrombine, pour donner naissance à la thrombine, enzyme responsable de la formation du caillot de fibrine.

En présence d'anticoagulants, une compétition s'instaure entre ce mécanisme et le mécanisme d'inhibition exercé par le complexe héparine /antithrombine. La méthode proposée est une méthode en un temps basée sur un principe comparable : dès l'addition du facteur Xa au mélange plasma substrat, deux réactions se développent simultanément :

- Hydrolyse du substrat par le facteur Xa ;
- Inhibition du facteur Xa par le complexe héparine /antithrombine ou directement par les NACOs. Après le temps nécessaire à l'établissement de l'équilibre de la réaction de compétition, la libération de paranitroaniline devient proportionnelle à la concentration de l'anticoagulant présent dans le milieu.

Le complexe héparine/antithrombine est formé à partir de l'héparine et de l'antithrombine propre au plasma testé (prospectus du réactif) et selon le schéma suivant :

- Formation du complexe ATIII- héparine par addition d'ATIII purifié au plasma à doser :

ATIII + héparine  $\longrightarrow$  (ATIII-héparine)

- Action inhibitrice du complexe formé sur un excès de facteur Xa purifié :

(ATIII-héparine) + Xa  $\longrightarrow$  (ATIII-héparine-Xa) + Xa résiduel

- Mesure de l'activité enzymatique du facteur Xa résiduel par son action coagulante sur un plasma substrat :

Xa + plasma  $\longrightarrow$  substrat caillot de fibrine.

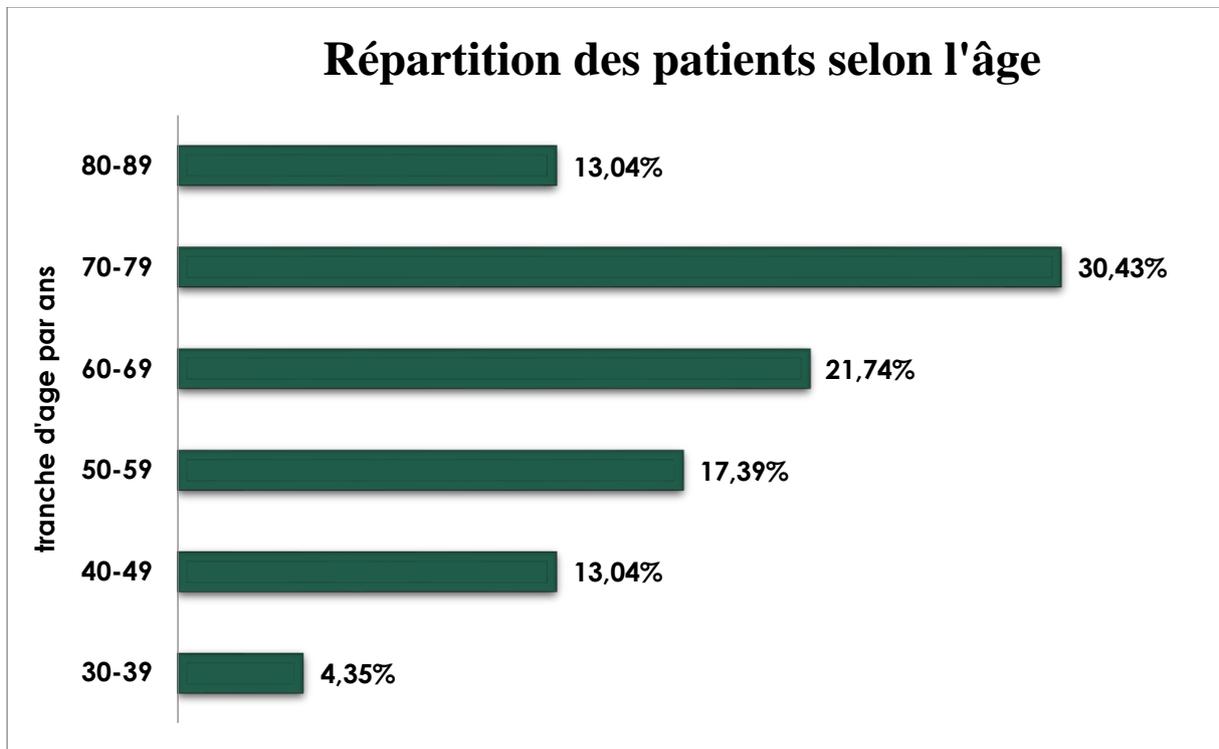
### II.4.3. Analyses statistiques :

La saisie, l'analyse des données et les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du logiciel informatique Microsoft Office Excel 2007 et logiciel informatique IBM SPSS.

III. Résultats :

III.1. Données épidémiologiques :

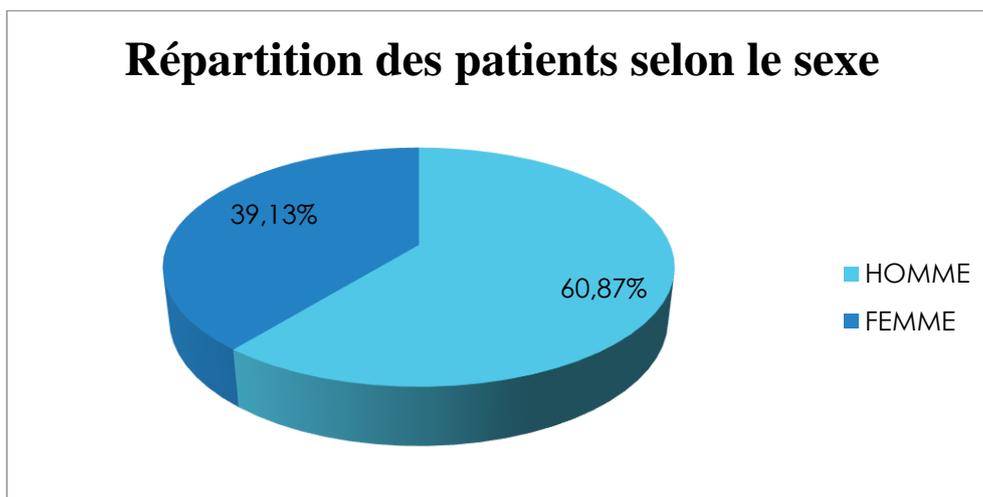
III.1.1. Répartition selon l'âge :



Graphique I. Répartition des patients par tranche d'âge.

L'âge des patients est compris entre 30 et 90 ans, avec une médiane d'âge de 68 ans et une moyenne d'âge de 64.17 ans.

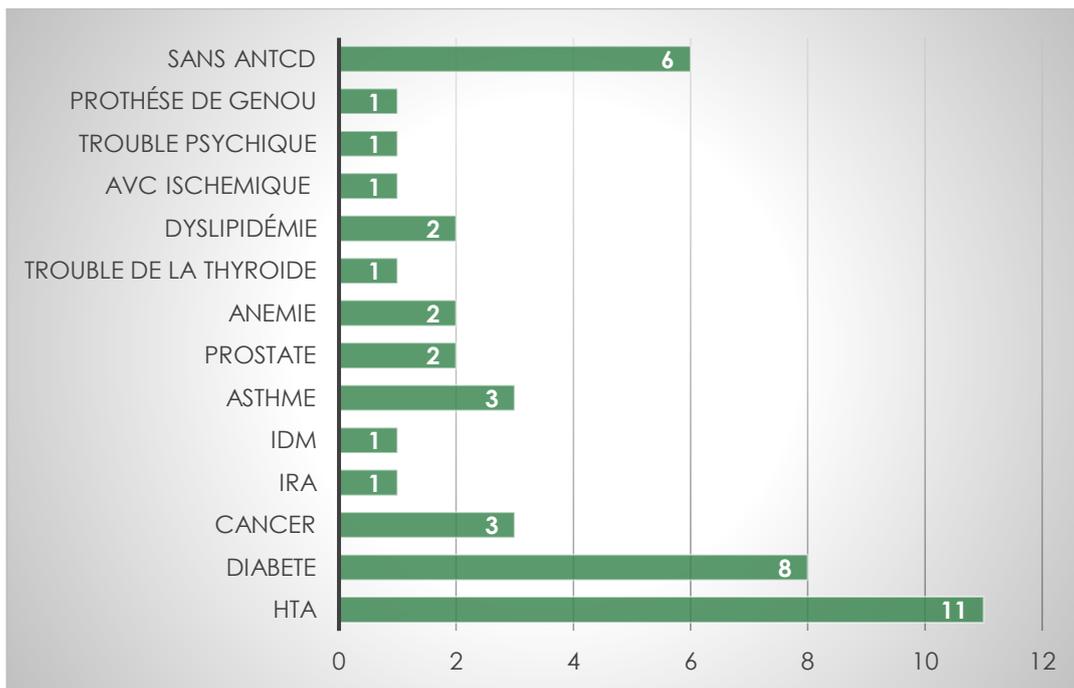
III.1.2. Répartition selon le sexe :



Graphique II. Répartition des patients en fonction du sexe.

Notre population a une prédominance masculine avec un pourcentage de 60,87%, représenté par 14 hommes contre 39,13% de sexe féminin (9 femmes) avec un sexe ratio (H/F) de 1,55.

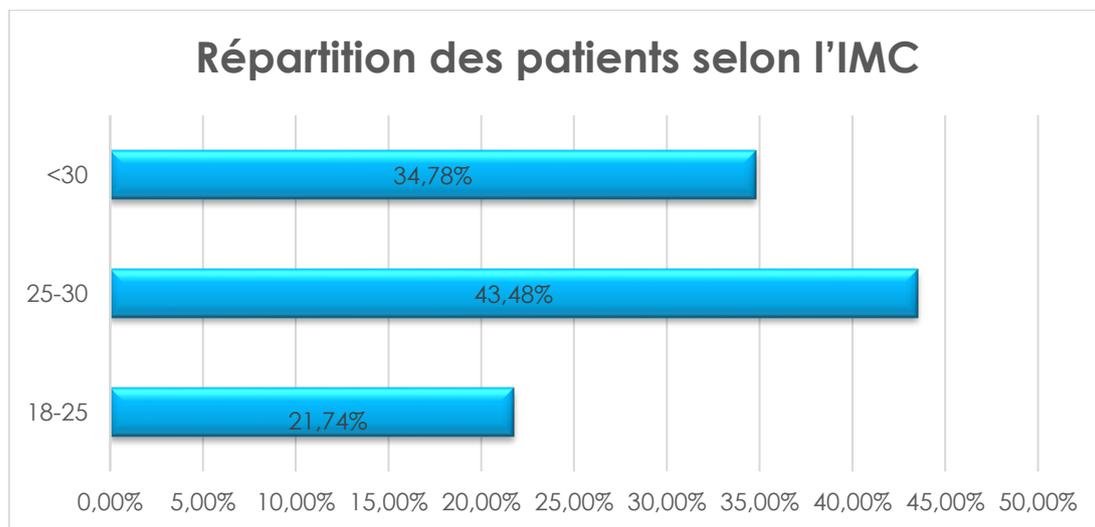
**III.1.3. Répartition des patients selon leurs antécédents :**



**Graphique III.** Répartition des malades en fonction de leurs antécédents.

Presque la moitié de notre population a une hypertension artérielle comme antécédent, il y'a d'autres malades qui souffraient de diabète, cancer, IRA, asthme, IDM, prostate, anémie, hyperlipidémie, hyperthyroïdie, AVC ischémique, trouble psychique. Par contre, il y'a 6 malades qui n'avaient aucun antécédent.

**III.1.4. Répartition des patients selon l'IMC (Indice de masse corporelle)**



**Graphique IV.** Répartition des malades selon leurs IMC.

Tous nos patients représentaient des IMC supérieure à 18. Cependant, 21,74% des malades ont un IMC entre 18 et 25, 43,48% des malades ont un IMC entre 25 et 30 et 34,78% des malades ont un IMC supérieure à 30.

## LA PARTIE PRATIQUE

### III.2. Données biologiques :

#### III.2.1. Répartition des patients selon le taux des plaquettes et le taux d'hémoglobine :

**TABLEAU VIII.** LES VARIATIONS DE TAUX DE PLAQUETTES ET D'HEMOGLOBINE CHEZ LES PATIENTS.

Taux	normal	pathologique	Total
Plaquettes [150-400G/L]	17 73,91%	06 : 01 est bas et 05 sont élevés 26,09%	23 100%
Hémoglobine [12-17.4g/dL]	15 65,21%	08 : 07 sont bas et 01 est élevé 34,78%	23 100%

Le taux des plaquettes chez la plupart de nos patients après 3 heures d'injection de l'Enoxaparine (Lovenox) est normal, 17 malades avec un pourcentage de 73,91%. Par ailleurs, il y'avait 06 (26,09%) malades avec un taux pathologique (01 était bas et 05 étaient élevés).

Ainsi, 15 (65,32%) patients avaient un taux d'hémoglobine normale et 08 (34,78%) avaient un taux pathologique : 07 étaient bas et 01 était élevé.

#### III.2.2. Répartition des patients selon le bilan d'hémostase :

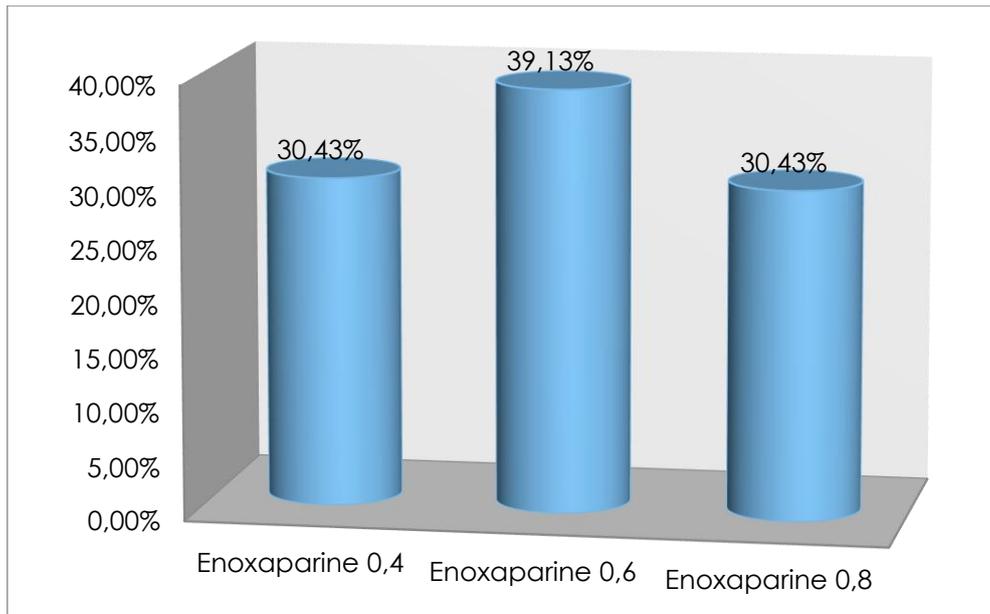
**TABLEAU IX.** LES RESULTATS DE TP ET LE FIBRINOGENE CHEZ LES MALADES.

Taux	normal	pathologique	Total
TP [70-100%]	15 65,22%	08 34,78%	23 100%
Fibrinogène [2-4 g/L]	00	23 élevés 100%	23 100%

### III.3. Données de traitement :

#### III.3.1. Le type et la dose d'HBPM administré :

Tous nos patients étaient sous l'HBPM de type Enoxaparine Lovenox®.

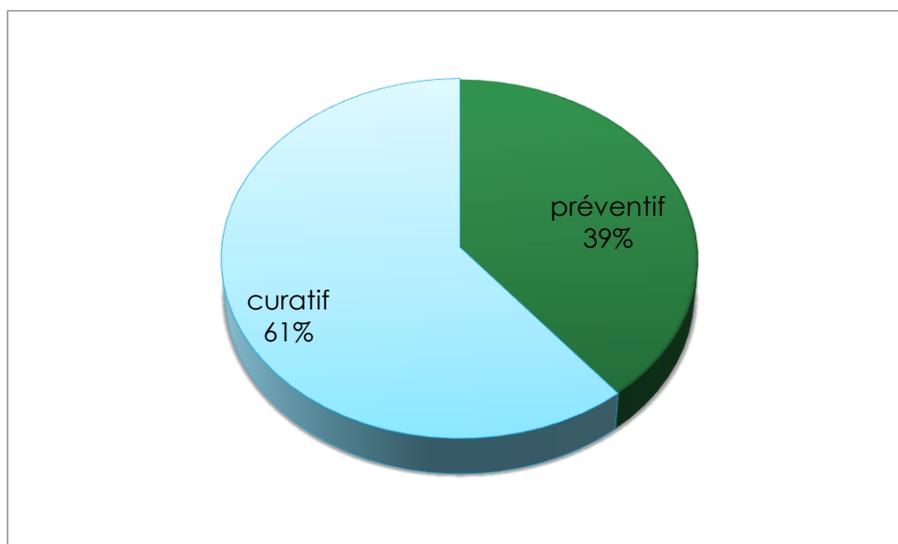


**Graphique VIII.** Répartition des patients selon la dose d’HBPM administrée.

**III.3.2. Répartition des patients selon le traitement curatif et traitement préventif :**

**TABLEAU X.** L’EFFECTIF DES PATIENTS REÇU UN TRAITEMENT CURATIF ET L’EFFECTIF DES PATIENT REÇU UN TRAITEMENT PREVENTIF.

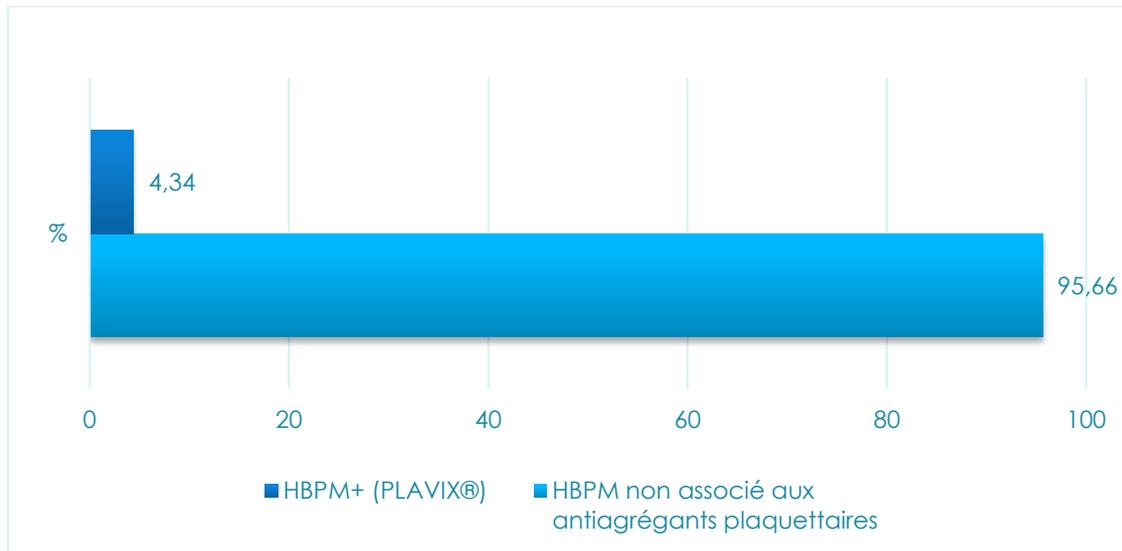
Utilisation d’HBPM à titre :	préventif:	curatif :	Totale :
Nombre :	9 39%	14 61%	23 100%



**Graphique IX.** Traitement curatif et traitement préventif.

III.3.3. Répartition des patients selon IM (les interactions médicamenteuses):

III.3.3.1. Association anticoagulant-antiagrégant :

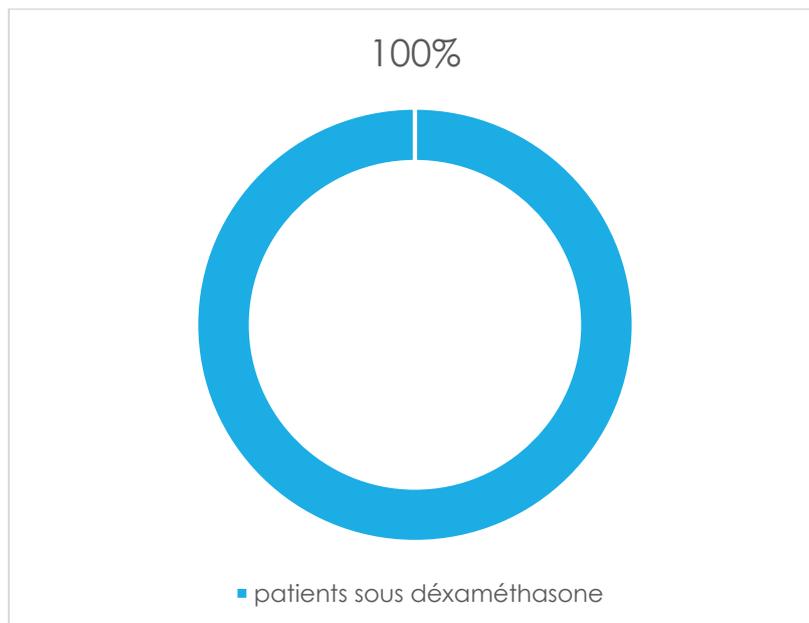


Graphique X. Répartition des patients selon l'association anticoagulant-antiagrégant.

Une proportion minimale (4.34%) de notre série consommait un antiagrégant plaquettaire (PLAVIX®).

III.3.3.2. Association anticoagulant-Corticoïdes :

Tous les patients étaient sous corticothérapie générale selon le schéma thérapeutique contre covid-19, donc le risque hémorragique était toujours présent.



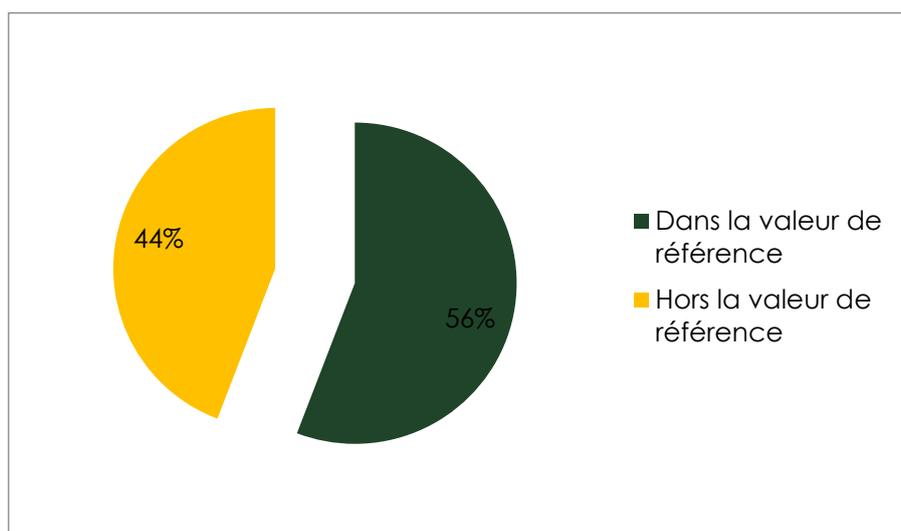
Graphique XI. Répartition des patients selon l'association anticoagulant-corticoïdes.

**III.4. Dosage plasmatique de l'activité anti-Xa :**

\*Dosage de l'activité anti Xa de J1 jusqu'à J3.

**TABLEAU XI. ACTIVITE ANTI-XA DES PATIENTS SOUS HBPM.**

Dosage	Dans la valeur de référence	Hors la valeur de référence	Total
Nombre	24	19	43



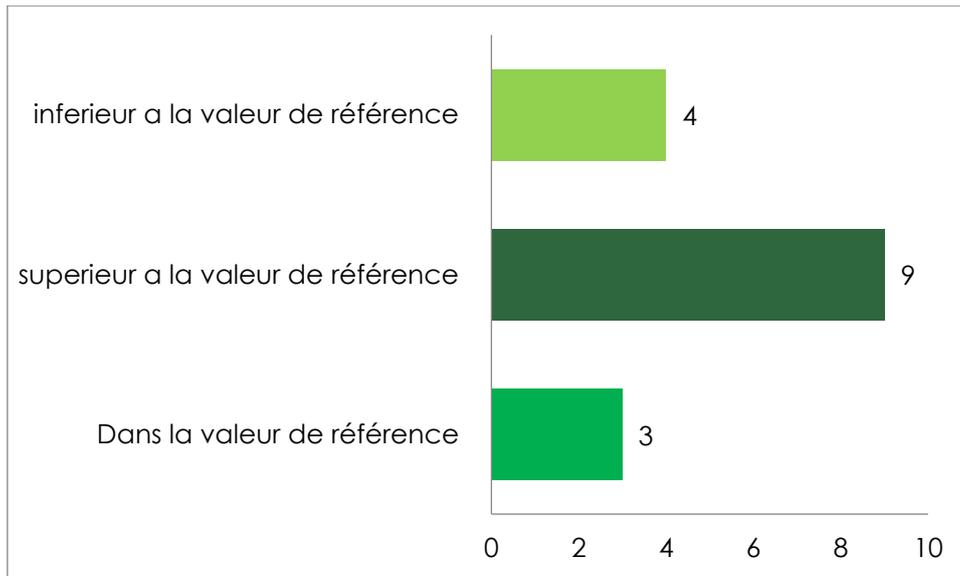
**Graphique XII. Le dosage de l'activité anti-Xa des malades sous HBPM.**

**III.4.1. Traitement à titre préventif:**

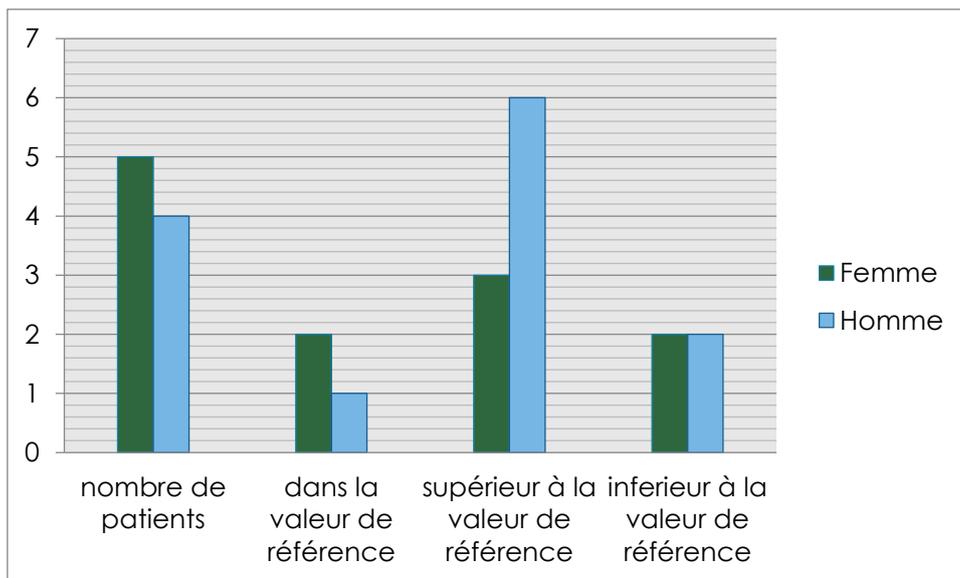
**TABLEAU XII. DOSAGE DE L'ACTIVITE ANTI-XA DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT PREVENTIF.**

Dosage	Dans la valeur de référence	Supérieur à la valeur de référence	Inférieur à la valeur de référence	Total
nombre	03	09	04	16

Une population de 9 patients traités en préventif dont 03 dosages plasmatiques de l'activité anti-Xa étaient dans les normes, 09 dosages supérieurs, et 04 autres inférieurs à la valeur de référence.



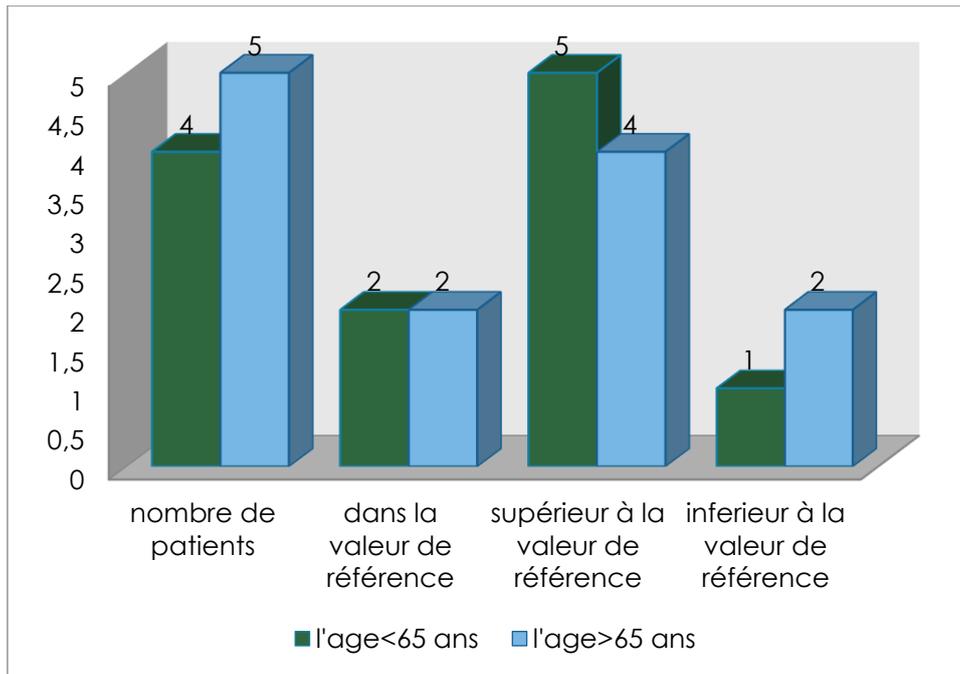
**Graphique XII.** Les valeurs de l'activité anti-Xa chez les malades sous traitement préventif.



**Graphique XVII.** Représentation des malades sous traitement préventif en fonction du sexe et d'activité anti-Xa.

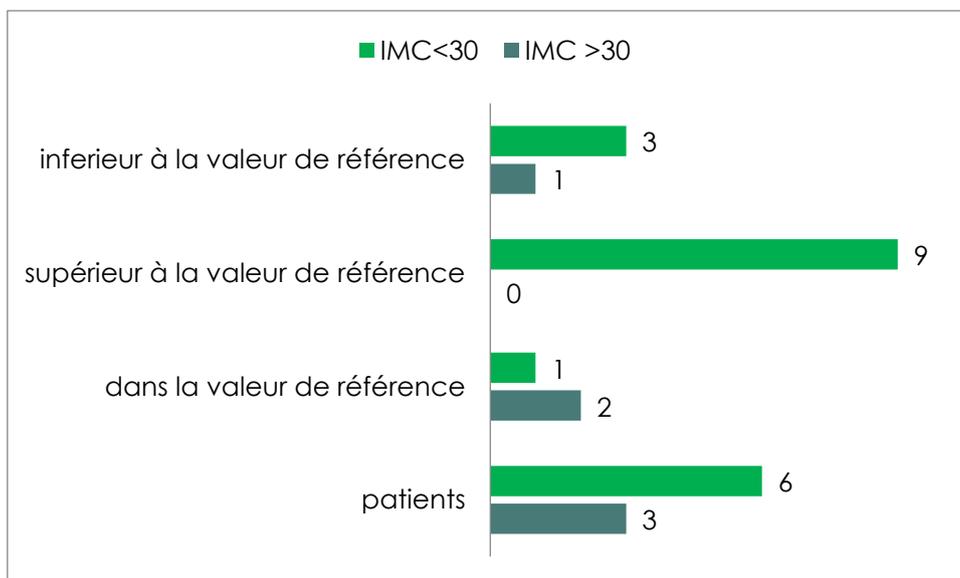
Il y avait 5 femmes dosées avec un total de 7 résultats dont 2 sont dans les normes, et 5 hors la valeur de référence (3 sur dosés et 2 sous-dosés)

En parallèle les hommes qui sont au nombre de 4 avec un total de 9 dosages dont un seul qui est dans les normes, 06 sont supérieurs à la valeur de référence, et 01 qui est sousdosé.



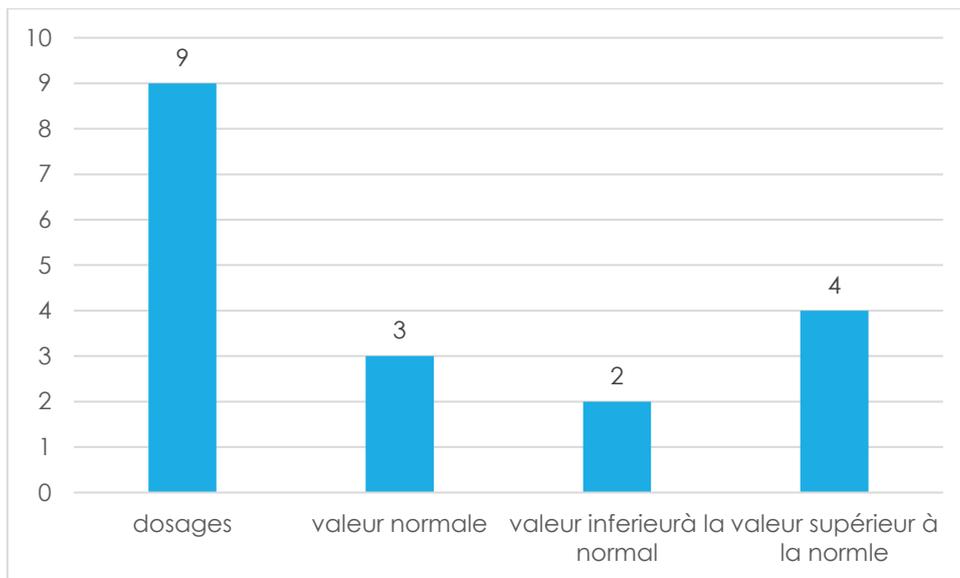
**Graphique XVI.** Répartition des malades selon l'activité anti-Xa et l'âge.

04 patients qui sont âgés de moins de 65 ans avec un total de 08 dosages de l'activité anti-Xa, dont 02 sont dans la valeur de référence, 05 sont supérieurs et 01 inférieur à la normale. Cependant, il y a 05 patients âgés de 65 ans et plus avec 8 dosages dont 02 sont dans les normes, 04 sont supérieurs et 02 inférieurs à la valeur de référence.



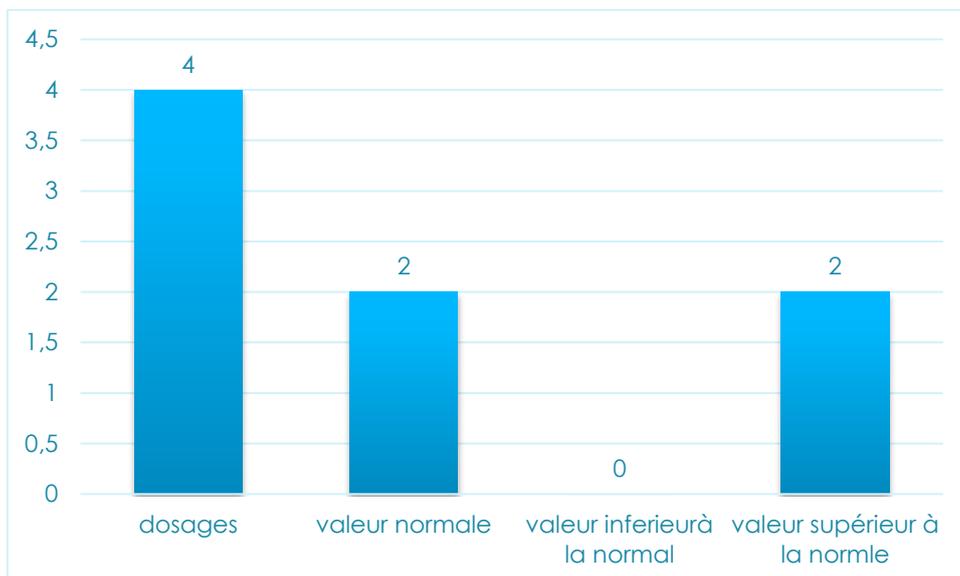
**Graphique XV.** Répartition des malades sous traitement préventif selon le dosage de l'activité anti-Xa et l'IMC.

06 patients avaient un IMC <30, dont 01 dosage de l'activité anti-Xa est dans la valeur de référence, 09 dosages sont supérieurs et 03 inférieurs. En parallèle, 03 patients avaient un IMC >30, dont 02 dosages sont dans les normes et 01 dosage inférieur à la valeur normale.



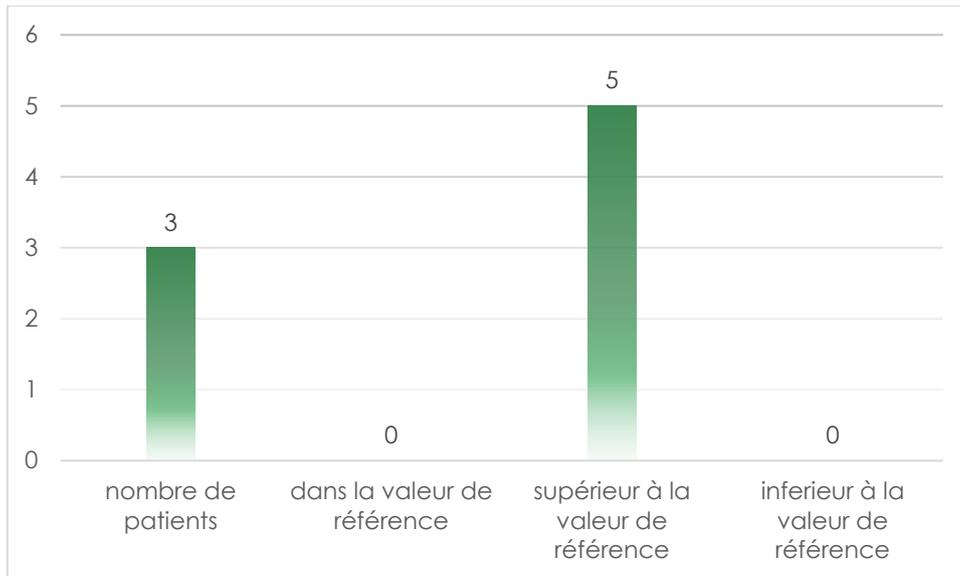
**Graphique XIII.** Représentation des patients hypertendus sous traitement préventif selon le dosage de l'activité anti-Xa.

Il y'avait 05 patients qui présente une HTA avec un total de 09 dosage de l'activité anti-Xa dans 2 jours ; dont ,03 sont dans les normes, 02 dosages inférieurs et 04 supérieurs à la valeur normale.



**Graphique XIV.** Représentation des malades diabétiques sous traitement préventif avec les dosages de l'activité anti-Xa.

Il y'avait 03 malades diabétiques sous traitement préventif dont 04 dosages de l'activité anti-Xa : 02 dosage étaient dans les normes et 02 supérieurs à la valeur de référence.

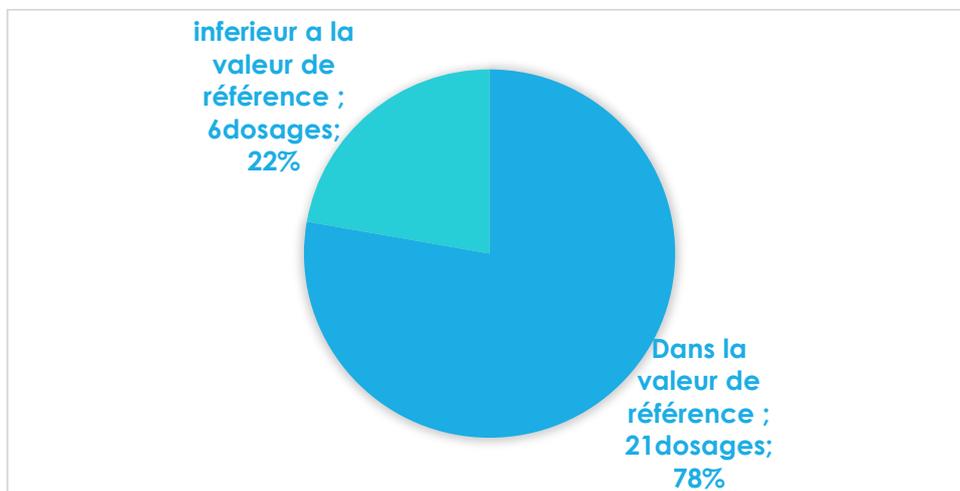


**Graphique XVIII.** Répartition des malades selon le cancer actif et l'activité anti-Xa.

Il y avait 3 patients souffraient de cancer et les 5 dosages de l'activité anti-Xa sont tous supérieurs à la valeur de référence.

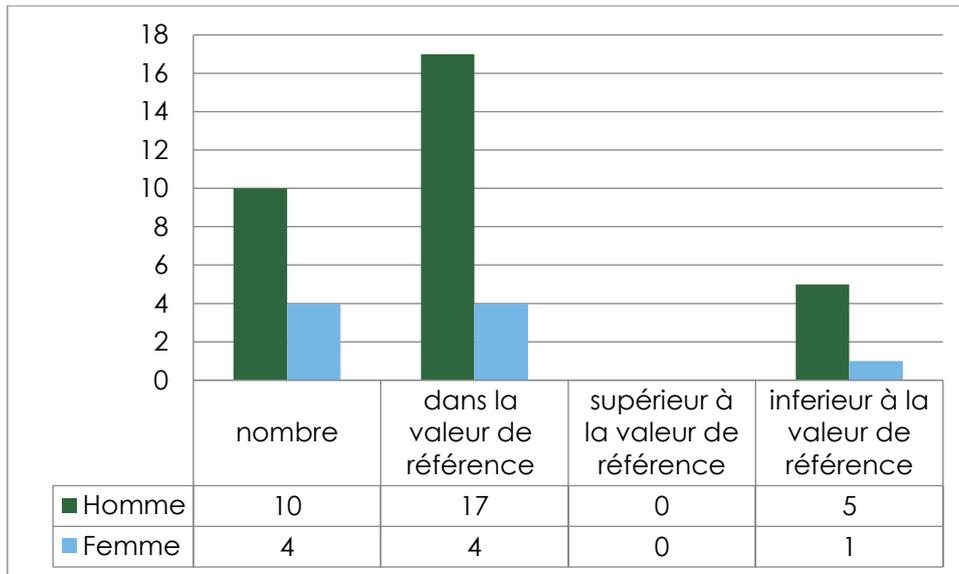
**III.4.2. Traitement à titre curatif :**

27 dosages de l'activité anti-Xa étaient réalisés sur 14 patients, 21 dosages étaient dans la fourchette et 06 inférieurs à la valeur de référence.



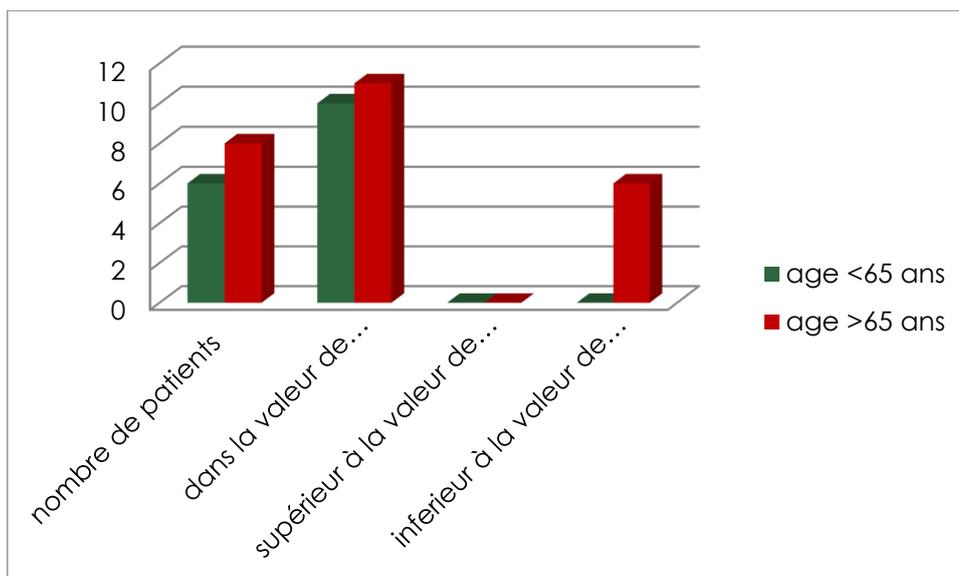
**Graphique XIX.** Dosage de l'activité anti-Xa des patients sous traitement curatif.

## LA PARTIE PRATIQUE



**Graphique XX.** Répartition des patients selon le sexe et l'héparinémie.

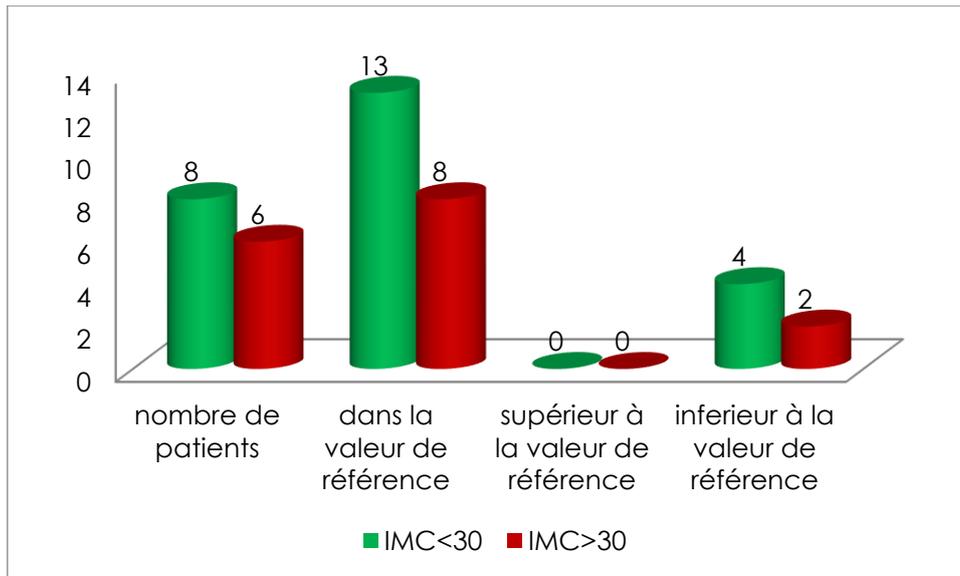
On a 10 patients de sexe masculin dosés plusieurs fois avec un total de 22 dosages dont 17 sont normaux et 5 inférieurs à la valeur de référence. Tandis que les dosages des 5 femmes sont tous normaux sauf un qui est inférieur à la valeur de référence.



**Graphique XXI.** Répartition des patients sous traitement curatif selon l'âge et l'activité anti-Xa.

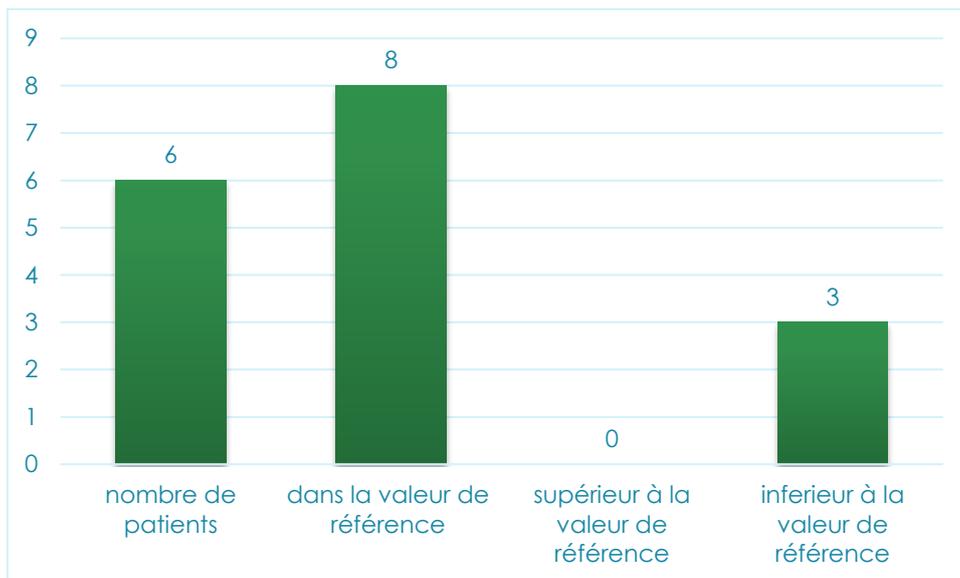
La population qui a reçu un traitement curatif sont au nombre de 14 répartie en deux groupes : ceux qui sont âgés de moins de 65 ans et de 65 ans et plus, tous les dosages des premiers sont dans la valeur de référence, par contre parmi les 17 dosages du 2ème groupe, 6 sont inférieurs aux normes.

## LA PARTIE PRATIQUE



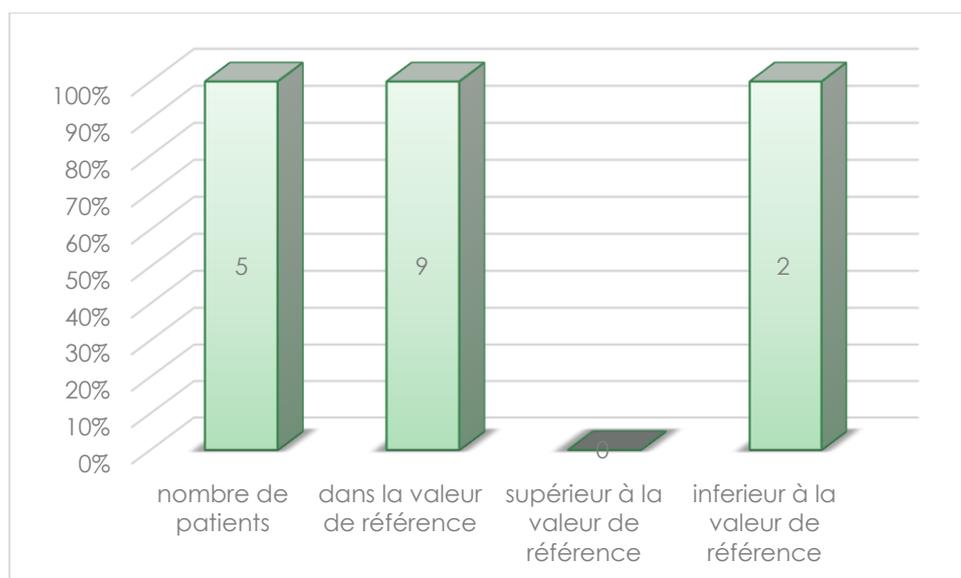
**Graphique XXII.** Répartition des malades sous traitement curatif en fonction de leurs IMC et l'activité anti-Xa.

La plupart des patients qui ont un IMC inférieur à 30 ont une activité anti-Xa normale sauf 4 dosages qui sont inférieurs à la valeur de référence. Pareil pour les patients qui leurs masses dépassent les 30, tous les dosages sont dans la fourchette sauf 2 qui sont inférieurs aux normes.



**Graphique XXIII.** Représentation des malades sous traitement curatif selon leurs antécédents cardiovasculaires et les dosages de l'activité anti-Xa.

72% des dosages des 6 patients qui présentaient des problèmes cardiovasculaires ont une activité anti-Xa normale sauf 3 dosages qui sont inférieurs à la valeur normale.



**Graphique XXIV.** Représentation des malades diabétiques sous traitement curatif avec les dosages de l'activité anti-Xa.

Les patients diabétiques traités par Enoxaparine en curatif qui sont au nombre de 5, ils ont tous une activité anti-Xa normale (9 dosages) hormis deux dosages.

**III.5. Etude de corrélation :**

**TABLEAU XIII.** DOSAGES PLASMATIQUE DE L'ACTIVITE ANTI XA POUR UN TRAITEMENT CURATIF ET PREVENTIF EN FONCTION DE L'IMC.

La dose d'Enoxaparine administrée	IMC	Activité anti-Xa		
		Dans la valeur de référence	Supérieure à la valeur de référence	Inferieure à la dose de référence
<b>0,4ml</b> à titre préventif	<30	0	<b>2</b>	0
	>30	2	0	<b>1</b>
0,4 ml à titre curatif	<30	0	0	<b>1</b>
	>30	0	0	<b>1</b>
<b>0,6ml</b> à titre préventif	<30	0	<b>5</b>	<b>3</b>
	>30	-	-	-
0,6 ml à titre curatif	<30	5	0	<b>3</b>
	>30	2	0	<b>1</b>
<b>0,8ml</b> à titre préventif	<30	1	0	<b>1</b>
	>30	-	-	-
0,8 ml à titre curatif	<30	8	0	0
	>30	6	0	0

### IV. Discussion :

Ce travail rapporte l'expérience du Laboratoire central d'Hémodiagnostic de CHU Tlemcen. Il expose un aperçu global sur la surveillance des patients atteints de COVID-19 sous traitement héparinique type d'HBPM (Enoxaparine Lovenox®) en vue d'obtention d'une anticoagulation efficace notamment dans les zones thérapeutiques référentielles (**Tab. IV**), par l'étude des résultats de notre population d'étude comparée avec les recommandations de la littérature et d'autres études.

Les données actuelles de la littérature semblent indiquer une augmentation de la fréquence et de la sévérité des événements thrombotiques chez les patients hospitalisés sévèrement atteints par la maladie à coronavirus [106]. Ainsi, plusieurs facteurs de risque cliniques observés chez ces patients sont associés au développement de thromboses tels que : l'âge >65 ans, l'hospitalisation, la présence d'une infection sévère ou de comorbidités, cancer actif (avec traitement au cours des 6 mois), et les antécédents personnels d'évènement TE dans les 2 ans.

Nous avons fait une surveillance biologique de l'Enoxaparine par la mesure de l'activité anti-Xa en plus les paramètres de l'hémostase tels que : le TP, le fibrinogène, et un examen cytologique notamment le taux d'hémoglobine et le taux des plaquettes, chez 23 patients atteints de Covid-19 hospitalisés au niveau de CHU Tlemcen.

Notre population a une prédominance masculine avec une moyenne d'âge de 64 ans (de 30 à 89 ans), et cela concorde avec une cohorte américaine [107].

**TABLEAU XIV.** REPARTITION DES PATIENTS DE NOTRE SERIE ET CEUX DE LA COHORTE AMERICAINE SELON LES DIFFERENTES TRANCHES D'AGE.

L'âge (ans)	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
La cohorte américaine	4%	8%	11.7%	19.2%	23.1%	18.4%	15.7%
Notre série	-	4.35%	13.04%	17.39%	21.74%	30.43%	13.04%

L'âge est un FDR majeur exposant la coagulopathie. Plusieurs mécanismes sont suggérés dont : la limitation de la mobilité physique, stase sanguine accrue, comorbidités (cancer, inflammation chronique...), augmentation du taux du facteur VIII et du fibrinogène.

## LA PARTIE PRATIQUE

La plupart des études ciblent la population âgée plus de 65 ans, ça nous ramène à considérer les patients de notre étude qui ont plus de 65 ans des personnes âgées avec une proportion de 65.21 % , dominée par la tranche d'âge (70-79 ans) et qui sont susceptibles de développer une coagulopathie, ce qui concorde avec la cohorte américaine ( 57.2%) et la littérature de **INESSS [106]**.

**TABLEAU XV. PROPORTION D'UTILISATION D'HBPM SELON LE SEXE DE LA COHORTE AMERICAINE ET NOTRE SERIE.**

Pourcentage d'utilisation d'HBPM	La cohorte américaine		Notre série	
	femmes	hommes	femmes	hommes
	46.3%	53.7%	39%	61%

Dans notre série, l'utilisation d'HBPM est fréquente chez la population masculine avec un pourcentage de 61 % contre 39 % pour les femmes, avec un sexe ratio de 1.55. Et c'est concordé avec la cohorte américaine qui représente également une prédominance masculine (53.7%) par rapport à l'autre sexe (46.3%) avec un sexe ratio de 1.15. On peut expliquer cette distinction par, **l'athérosclérose** qui est un FDR majeur de la coagulopathie notamment les thromboses artériels et qui touche beaucoup plus le sexe masculin que le féminin **[108]**.

La plupart de nos patients présentent des antécédents personnels, seulement 6 patients qui n'y ont pas. Il y a des patients poly pathologiques et autres qui ont une seule pathologie. Les antécédents étaient divers : HTA et diabète qui représentent les principaux antécédents rapportés par nos malades, IRA, prothèse de genou, IDM, AVC ischémique, troubles psychiques, troubles métaboliques et hormonaux, cancer actif ou traité, anémie et l'asthme.

La plupart des patients hospitalisés pour l'infection due à la maladie COVID-19 sont considérés comme des patients à haut risque, en raison de l'infection, de l'alitement et de la décompensation respiratoire fréquente voire les comorbidités **[109, 110, 111]**. Cependant, des recommandations ont été rédigées par «**l'American Society of Hematology**» , le «**Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis SSC de l'ISTH**», la Société Belge de Thrombose-Hémostase («**Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis**», **BSTH**) , le groupe d'intérêt en Hémostase Préopératoire (**GIHP**) et le groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (**GFHT**) , pour la thromboprophylaxie et

## LA PARTIE PRATIQUE

le traitement de la coagulopathie associées au COVID-19 chez le patient hospitalisé, le patient ambulatoire, et le patient nécessitant un traitement antithrombotique [112].

Le **GIHP** et le **GFHT** ont défini les niveaux de risque thromboembolique chez les patients atteints du COVID-19 selon l'indice de masse corporelle (**IMC**), les **FDR** surajoutés et la sévérité de l'infection reflétée par l'intensité du traitement [111].

**TABLEAU XVI.** COMPARAISON ENTRE LA POPULATION DE LA COHORTE AMERICAINE ET LA NOTRE PAR RAPPORT A L'IMC.

	<b>IMC&lt;30</b>	<b>IMC&gt;30</b>
<b>La cohorte américaine</b>	5.0%	95.0%
<b>Notre série</b>	65.22%	34.78%

Plus de 50% de nos malades ont un **IMC<30**, ce que diffère avec la cohorte américaine [107] qui représente presque la totalité des malades ayant un **IMC >30** et qui sont considérés comme obèses, cette différence est expliquée par l'hospitalisation au hasard des malades durant notre période d'étude.

La thrombopénie est souvent considérée comme un indicateur de gravité dans le sepsis. Cela semble également être le cas pour l'infection à SARS-CoV2. Une méta-analyse de 9 études asiatiques décrivait un compte plaquettaire abaissé à l'admission chez les patients les plus graves. En analyse de sous-groupes, la thrombopénie était associée à un risque 5 fois plus élevé de forme sévère [113].

Après 3h de l'injection de l'Enoxaparine, on a trouvé que 17 de nos patients ont un taux de plaquette normal, cependant une minorité avaient un taux élevé, et un seul malade avait une légère thrombopénie. Ce qui diffère avec la méta-analyse asiatique.

Le taux d'hémoglobine était dans les normes presque chez tous les patients. Cependant, il y avait des patients avec un taux bas ; parmi lesquelles ceux qui avaient une anémie et d'autres un cancer (LMC, cancer de sein et métastases pulmonaires), et une malade qui avait un AVC ischémique à la phase aigüe.

Le syndrome inflammatoire contribue à l'élévation du fibrinogène. Sa corrélation avec le risque de thrombose serait possible. En effet, le **GIHP** retient qu'un seuil de **8 g/L** serait associé à un risque très élevé d'accident TE au cours de COVID-19 [111]. Les études faites par Chen et al, 2020c; Cui et al, 2020; Guan et al, 2020; Han et al, 2020; Helms et al, 2020; Henry et al,

## LA PARTIE PRATIQUE

2020, ils ont observé une concentration élevée des D-Dimères et de fibrinogène chez les patients présentant les formes les plus sévères de la maladie.

Les résultats de **fibrinogène** de notre population d'étude sont tous **élevés**, jusqu'à **11.33 g/L**, et cela explique que nos malades avaient un état inflammatoire systémique associé à la COVID-19.

Le temps de prothrombine s'est avéré légèrement prolongé dans les formes graves. Ce changement subtil peut passer inaperçu lorsque le temps de prothrombine est exprimé sous forme de rapport international normalisé (**INR**) [114]. Dans les 4 études de Lippi et al, 2020; Panigada et al, 2020; Tang et al, 2020b; Yin et al, 2020, ils ont observé un allongement du temps de prothrombine lors de la progression vers un état plus sévère. Le dosage de TP était chez tous les patients dans les valeurs de référence, après l'injection de l'Enoxaparine, ce qui indique la stabilité de nos patients.

L'étude de Tang et al, a rapporté que le traitement prophylactique à l'aide d'héparine de faible poids moléculaire (Enoxaparine) permettait de réduire la mortalité chez les patients. Les recommandations de l'**INESSS**, l'**ISTH**, et la **Société algérienne de transfusion et d'hémodiologie (SATH)** [115], suggèrent un traitement par HBPM à dose préventive chez tous les patients COVID-19, (y compris les malades non critiques) qui nécessitent une hospitalisation en l'absence de toute contre-indication.

Le **GIHP** et **GFHT** ont proposé que, en cas de risque thrombotique très élevé, il est préférable de prescrire une héparinothérapie curative par une HBPM [111].

**TABLEAU XVII.** POURCENTAGES DES PATIENTS TRAITES EN PREVENTIF ET CURATIF DE NOTRE ETUDE PAR RAPPORT A LA COHORTE AMERICAINE.

	<b>HBPM à titre préventif</b>	<b>HBPM à titre curatif</b>
<b>La cohorte américaine</b>	62.18%	37.81%
<b>Notre série</b>	39%	61%

La cohorte américaine a une nette prédominance pour les patients sous traitement préventif, contrairement à notre étude, tous nos malades ont reçu l'Enoxaparine (LOVENOX®) à des doses différentes (0.4, 0.6, 0.8 ml), 39% à titre préventif et 61% à titre curatif, ce qui est expliqué par l'état poly pathologique et polymérique de nos malades, et donc un haut risque thrombotique qui a nécessité une héparinothérapie curative.

## LA PARTIE PRATIQUE

Pendant une durée de 3 jours, on a effectué 43 dosages de l'activité anti-Xa sur 23 malades reçoivent l'Enoxaparine, 24 étaient dans la valeur de référence et 19 hors normes :

\*16 dosages plasmatiques de l'activité anti-Xa pour le traitement **préventif** avec des valeurs allant du 0.15 jusqu'à 0.79 UI/ml d'activité anti Xa, il y avait que 3 dosage dans la valeur de référence et 09 supérieurs, cela nous renseigne sur un risque de surdosage chez ces patients traduit en **risque de saignement**. Ainsi, 04 autres dosages qui sont inférieurs à la normale, ce qui nous permet de conclure que ces patients avaient une héparinothérapie **non suffisante** et **non efficace**.

Par ailleurs, on a trouvé que certains patients atteints de l'HTA et/ou diabète et/ou cancer avaient des dosages de l'activité anti-Xa supérieurs à la valeur de référence. Le traitement préventif n'était pas bien fondé, ils ont reçu des doses excessives de l'héparine, ce qui augmente le risque de saignement. Cependant, 02 dosages chez les hypertendus étaient inférieurs aux normes.

Selon les recommandations d'INESSS, GIHP, GHFT, ISTH, et SATH, l'adaptation de la dose prophylactique ou curative se fait selon l'IMC ;

Pour les malades ayant un  $IMC < 30$ , la plupart des dosages étaient supérieurs à la valeur de référence, et une minorité étaient inférieurs. Cependant, les malades avec un  $IMC > 30$ , les dosages étaient dans les normes il y avait qu'un seul inférieur. Donc on peut dire que les doses administrées pour les malades dites obèses étaient bien fondées et calculées, contrairement aux celles des malades avec un  $IMC < 30$ .

\*Les résultats de l'activité anti-Xa chez les patients qui ont reçu Enoxaparine à titre **curatif** étaient au nombre de 27, de valeurs allant du 0.21 jusqu'à 1.03 UI/ml de l'activité anti-Xa. La plupart des dosages étaient dans la valeur normale, seulement 06 dosages qui sont inférieurs.

Cependant, la plupart des malades avec des antécédents cardiovasculaires et/ou diabète avaient des résultats normaux, même pour ceux qui ont un  $IMC > 30$ . Par ailleurs, il y avait des dosages inférieurs à la valeur de référence pour les patients âgés de plus de 65 ans.

En utilisant le test de corrélation, entre des doses d'Enoxaparine administrées et l'activité anti-Xa (strafées en outre en fonction de l'IMC), les doses utilisées à titre préventif et à titre curatif c'étaient 0.4, 0.6 et 0.8ml de l'Enoxaparine. On a remarqué que l'administration des doses 0.4 et 0.6ml à titre préventif chez les malades avec  $IMC < 30$  reflète une activité anti-Xa

## LA PARTIE PRATIQUE

supérieur aux normes, et que 03 dosages après l'injection du dose 0.6ml étaient inférieurs (**besoin d'augmenter la dose**)

Pour les doses administrées à titre curatif, on trouve que pour 0.4ml, l'activité anti-Xa est inférieure à la valeur de référence pour tous les malades soit qui ont  $IMC < 30$  ou  $IMC > 30$ .

Pour 0.6ml, on voit qu'il y'a des dosages inférieurs et d'autres dans les normes. **Et à 0.8ml, tous les dosages de l'activité anti-Xa sont dans la fourchette thérapeutique.**

D'une manière générale, une activité anti Xa inférieure à la zone référentielle signifie que la posologie administrée est insuffisante et qu'il convient d'augmenter les doses en poursuivant la surveillance. Et selon Nieuwenhuis HK [116], il n'est pas prouvé que le niveau d'activité anti-Xa reflète précisément le risque hémorragique, toutefois un niveau plasmatique très élevé est cependant prédictif d'un risque hémorragique accru nécessitant un suivi biologique. Ce qui nous permet de dire que le traitement anticoagulant à titre préventif n'était pas bien ajusté pour les patients atteints de covid-19 à cause de **manque des études** sur la coagulopathie provoquée par ce virus et le **non-respect** des **heures d'injection**. Cependant, il était bien fondé à titre curatif et ajusté en fonction du poids et l'état du malade.

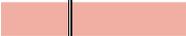
## **CONCLUSION :**

La coagulopathie associée au COVID-19 a imposé une héparinothérapie prophylactique avec des doses renforcées afin de réduire le risque thrombotique.

Vu que la littérature ne recommande une surveillance de traitement héparinique qu'en cas de traitement curatif, et vu qu'il n'y a pas assez d'études dans ce contexte, nos résultats de la surveillance biologique de l'héparine chez les patients atteints de COVID-19, montrent que dorénavant, même en cas de traitement préventif, il est nécessaire de surveiller l'héparinémie par la mesure de l'activité anti-Xa, à cause des doses non standards administrées, pour les bien gérer et les adapter en fonction de l'état du patient et afin d'éviter tout risque de surdosage ou sous dosage, et bien que l'héparinothérapie soit efficace.

C'est pour cela on peut dire :

- ✓ Qu'il faut élargir la population d'étude, et établir un Protocole pour la surveillance.
- ✓ Il est nécessaire de créer une collaboration entre le clinicien, le médecin ou pharmacien biologiste afin d'optimiser la gestion du traitement héparinique et d'éviter tout risque hémorragique ou thrombotique.



## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Huang Y, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic Acids Res* 2007;1362–4962.
2. A.Vabret. Coronavirus humains (HCoV). Laboratoire de virologie, EA 2128, centre hospitalo-universitaire de Caen, avenue GeorgesClemenceau, 14033 Caen cedex, France. *Pathologie Biologie* 57 (2009) 149–160. disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
3. Astrid vabret, Meriadeg Ar Gouilh, coronavirus, chapitre 38\_coronavirus\_TVM2019, SFM microbiologie.
4. INSPQ institut national de santé publique du Québec. COVID-19 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques. Publié le 4mai 2020;disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l’Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.
5. Guermazi S, Znazen R. Activated protein C resistance and factor V Leiden Clinical interest. Elsevier Masson[En ligne]. 2009 mai [consulté le 23/03/2018] ; 59 : [05 pages]. Disponible sur : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
6. II, T., et al. (2011). "BIOLOGIE DES ANOMALIES DE L’HÉMOSTASE."
7. Moerlose, P.d. and F. Boehlen, HEMOSTASE. 2005-2006.
8. Jobin, F. (1995). L'hémostase, Presses Université Laval.
9. LA THROMBOGENESE, I. Y. EVALUATION DE LA PARTICIPATION DU FACTEUR WILLEBRAND DANS, Université de Paris.
10. Féléto, Michel, et al. "Dialogue entre cellules endothéliales et cellules musculaires lisses." *M/S : médecine sciences*, volume 19, number 12, décembre 2003, p. 1242–1250.
11. James, C. "physiologie de l'hémostase." MCU-PH, laboratoire d'hématologie.
12. T. de Revel, K. Doghmi. Physiologie de l’hémostase. Elsevier. 2004 ;(1) :71-81.
13. KOHLER, D.C., les cellules sanguines. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) Université Médicale Virtuelle Francophone 2010-2011.
14. Bellucci, S., Physiologie de l’hémostase primaire.EMC-Traité de médecine AKOS. 2012.
15. Horellou HM, Flaujac C, Conard J, Samama MM. Hémostase: physiologie, exploration. In : Société Française de Médecine Vasculaire, Collège des enseignants de médecine vasculaire, Collège Français de Pathologie Vasculaire. Traité de médecine vasculaire. Tome 1: Principes de base, maladies artérielles. Paris: Elsevier Masson; 2010: 61-71.
16. Satarupa C, Paula HB, Bolton-Maggs. Von Willebrand disorder. Elsevier Ltd. 2011 ; 1: 348-5
17. R.MESSAOUDI, P. (2019). "physiologie de l'hémostase ".
18. Marguerie, G. (1986). "Le fibrinogène, facteur multifonctionnel de l'hémostase."
19. Manuelle, C., LES FONCTION VITALES du corps humain ANATOMO-PHYSIOPATHOLOGIE. mai 2008: p. 20.
20. Yulia Lin, R. S., Carolyne Elbaz (2019). "La coagulation simplifiée ".
21. Roustit M et al, 2012. Physiologie de l'hémostase, institut de formation en soins infirmiers \_ cours 2ème année.
22. Schved J.F. Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante. In : Codine P, Kotzki N, Pélissier J. Coagulation, thrombose et médecine physique. Paris: Elsevier Masson; 2005: 1-9

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

23. GUILLIN L. La coagulation et les tests qui l'explorent. «Hématologie», tome I, Najman A., Verdy E., Potron G., Isnard F. Eds. Elipses Edit., Paris, 1994, 199-213.
24. Hoffman M and Monroe DM. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost*; 85: 958-965, 2001
25. Zandecki, C.B.e.M., connaissance et pratique HEMATOLOGIE. ELSEVER MASSON, 2013: p.187.
26. Christophe, N., H.E. Herriot, and F. Lyon, *Comprendre la coagulation*. 2013.
27. Okba, D. L. "Physiologie de l'hémostase." Université Ferhat Abbas Sétif Faculté de médecine
28. Encyclopédie M Médix. Physiologie de la coagulation. [En ligne]. 2018 [Consulté le 29/02/2018]. Disponible sur : <http://www.médidz.com>.
29. Emmanuel, A. and F. Olivier (2016). "L'essentiel sur l'exploration de la coagulation : ce que tout praticien devrait savoir." Médecine thérapeutique **22**(5): 312-316.
30. Pr. Michel Pavic, P. P. G. (2013). "Hématologie." UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone: 21-26
31. Hu, B., et al., Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 2021. 19(3): p. 141-154.
32. Josse, E., Le coronavirus pour les nuls.
33. surveillances, T.N.V., the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. *China CDC Weekly*, 2020: p. 2(8): 113-22.
34. Harapan, H., et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of infection and public health*, 2020.
35. Zhu, N., et al., A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020. 382(8): p. 727-733.
36. Gralinski, L.E. and V.D. Menachery, Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 2020. 12(2).
37. Organisation, W.H., Novel Coronavirus (2019-nCoV). 21 January 2020.
38. Lu, H., C.W. Stratton, and Y.W. Tang, Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*, 2020. 92(4): p. 401-402.
39. Jiang, S., L. Du, and Z. Shi, An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect*, 2020. 9(1): p. 275-277.
40. Ge, X.Y., et al., Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 2013. 503(7477): p. 535-8.
41. Li, W., et al., Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 2005. 310(5748): p. 676-9.
42. Deng, S.Q. and H.J. Peng, Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med*, 2020. 9(2).
43. Chan, J.F., et al., A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 514-523.
44. Hui, D.S., et al., The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*, 2020. 91: p. 264-266.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

45. Chine., C.n.d.l.s.d.l.R.p.d., Briefing sur la dernière situation de l'épidémie de pneumonie à nouveau coronavirus.2020.
46. Burki, T.K., Coronavirus in China. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 2020. 8(3): p. 238.
47. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69:635-64.
48. Vabret A, Dina J, Brison E et al. Coronavirus humains (HCoV). *Pathol Biol.* 2009;57:149-60.
49. Shoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein : current knowledge. *Viol J.* 2019;16:69.
50. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.
51. Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature.* 2016;531:118-21.
52. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382:1564-7.
53. CARA E BROOK et al. Accelerated viral dynamics in bat cell lines, with implications for zoonotic, emergence. *Ecology Epidemiology and Global Health.* Disponible en ligne sur <https://elifesciences.org/articles/48401>.
54. Dr Pantxika Bellecave, Les caractéristiques et particularités virologiques du COVID-19, Unité Mixte de Formation Continue en Santé, Université de Bordeaux, THRS PTBM-Virologie CHU Bordeaux- Hôpital Pellegrin, 23 juin 2020.
55. Li W et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426:450
56. Jamaï Amir I., Lebar Z., yahyaoui G., et Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique, National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine . [Published online 2020 juil. 24. French].
57. Serviced'ophtalmologie, hôpital Bicêtre, 78, Rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France. Adresse e-mail :antoine.rousseau@aphp.fr (A. Rousseau).
58. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82. doi:10.7326/M20-0504
59. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387.
60. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.2648.
61. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.4683. doi:10.1001/jama.2020.4683
62. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
63. [www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=1099](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1099) ; consulté le 25/06/2021
64. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 11, 3572 (2020).
65. Michel Segondy, Les coronavirus humains, Pôle biologie-pathologie, département de microbiologie, Hôpital Saint-Éloi, 80 avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 05, France.
66. Service de radiologie et imagerie médicale, CHU Limoges.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

67. Édouard Desvauxa, Service de médecine interne gériatrique, CHU de limoges, , avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France, Jean-François Faucherb Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Limoges, 16 rue Bernard-Descottes, 87042 Limoges, France.
68. <https://site.geht.org/app/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT3-avril-final.pdf> ; consulté le 19/07/2020.
69. W. Graham Carlos, MD, Charles S. Dela Cruz MD, PhD, Bin Cao, MD, Susan Pasnick, MD, Shazia Jamil, MD *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 201, P7-P8, 2020 Updated version reposted May 2020; reposted on Thoracic.org March 2020 ATS Patient Education Series ©2020 American Thoracic Society.
70. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
71. Group PiftCCCT, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 364:1305-14.]
72. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2950-73.
73. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
74. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4):844–7.
75. Z. Tazi Mezaleka COVID-19 : coagulopathie et thrombose Service médecine interne - hématologie clinique, hôpital Ibn Sina, Rabat, Maroc, 0248-8663/© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.
76. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7):1559–61.
77. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM, Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019; 133(9):906–18.
78. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395:1417–8[S0140673620309375].
79. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Merdji H, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1089–98.
80. Yan SF, Mackman N, Kisiel W, Stern DM, Pinsky DJ. Hypoxia/Hypoxemia-Induced activation of the procoagulant pathways and the pathogenesis of ischemia-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(9):2029–35.
81. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019; 181:77–83.
82. Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, Menachery VD, Prohl S, Belisle SE, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* 2013; 4(4), e00271–13.
83. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):e38
84. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020; [Epub ahead of print].

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

85. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020.
86. Illustration originale exécutée par l'illustratrice médicale Gail Rudakevich.
87. Hirsh J, B.K., Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI., American college of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008; 133: 141S-159S.
88. Ansell J, H.J., Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G., College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines., *Chest* 2008 ; 133 : 160S-198S.
89. Directs, A.o. and T.B. F. Parent, E. Berthelot, C. Lavenu-Bombled, Anticoagulants oraux directs. 2018 Elsevier Masson SAS.
90. Faure, S., Héparine de bas poids moléculaire Fiche pharmacothérapeutique pratique Actualités pharmaceutiques. n° 522, janvier 2013.
91. Hirsh J, R.R., Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(suppl3):188S-203S.
92. Verli H, G.J., Insights into the induced fit mechanism in antithrombin-heparin interaction using molecular dynamics simulations. *J Mol Graph Model* 2005; 24:203-12.
93. Gray E, M.B., Barrowcliffe TW., Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2008; 99:807-818.
94. Elalamy, I., Héparines: structure, propriétés pharmacologiques et activités. EMC-Hématologie, 2010. 5: p. 1-12
95. Oster JR, S.I., Fishman LM. , Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. . *Am J Med* 1995; 98:575-86.
96. lovenox 10000UI/1ml sol inj en seringue préremplie-Vidal .fr
97. Guyatt GH, A.E., Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ, American college of chest physicians antithrombotic T. HJ, et al. Execu-tive summary : Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed:American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. . guidelines. *Chest* 2012; 141 : 7S-47S.
98. <https://www.apesquebec.org/sites/default/files/.../20170802-guide-heparines.pdf>
99. Zandeki), P.M., Surveillance biologique d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Hématologie biologique Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France, MAJ juin 2006.
100. Les anticoagulants en France 2012 : état des lieux et surveillance. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) juillet 2012. In : Nathalie Dumarcet et Françoise Goebel.
101. Décousus, H., Les anticoagulants en pratique quotidienne. 2004: John Libbey Eurotext.
102. Thachil J, Tang N, Gando S et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 25 March 2020.
103. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD003747.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

104. Blondon M, Righini M, Nendaz M, et al. External validation of the simplified Geneva risk assessment model for hospital-associated venous thromboembolism in the Padua cohort. *J Thromb Haemost* 2020;18:676-80.
105. Sophie Susen<sup>1</sup>, Charles Ambroise Tacquard<sup>2</sup>, Alexandre Godon<sup>3</sup>, Alexandre Mansour<sup>4</sup>, Delphine Garrigue<sup>1</sup>, Philippe Nguyen<sup>5</sup>, Anne Godier<sup>6</sup>, Sophie Testa<sup>7</sup>, Pierre Albaladejo<sup>3</sup>, Yves Gruel<sup>8</sup>, au nom du GIHP et du GFHT.
106. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et risques thrombotiques. Québec, Qc : INESSS; 2020. 33 p
107. Lei Lynn, Juan A. Reyes, Katrina Hawkins, Arjun Panda, Laura Linville, Walaa Aldhahri, Ghazal Kango, Sneha Shah, Shant Ayanian, Karolyn Teufel, The effect of anticoagulation on clinical outcomes in novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in a U.S. cohort, *Thrombosis Research*, Volume 197, 2021, Pages 65-68, ISSN 0049-3848,
108. Collège Français des Pathologistes, Pathologie vasculaire et troubles circulatoires, publié en 2011-2012. Disponible en ligne sur [http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath\\_4/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_4/site/html/cours.pdf)
109. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
110. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus* 2020.
111. GFHT/GIHP Proposition pour le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19. <https://site.geht.org/docutheque>. 2020.
112. Vanassche T, Orlando C, Vandebosch K, et al. Belgian clinical guidance on anticoagulation management in hospitalised and ambulatory patients with COVID-19. *Acta Clin Belg* 2020;in press.
113. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2020;506:145—8.
114. Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Université catholique de Louvain (UCLouvain), B-1200 Bruxelles.
115. Chekkal M, et al, Prevention and treatment of COVID-19-associated hypercoagulability: Recommendations of the Algerian society of transfusion and hemobiology, *Transfusion Clinique et Biologique*, <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2020.09.004>
116. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991; 78:2337-43.



# **ANNEXES**

ANNEXE I. Recueil des données.

DOCUMENT CONFIDENTIEL	
RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ETAT PATHOLOGIQUE DU PATIENT	
<b>Fiche de renseignements cliniques</b> <b>Hémostase</b> 6ème année Pharmacie	
<b>PATIENT (E) :</b>	
Nom : .....	Prénom : .....
Age : ..... ans	Date de naissance : <input type="text"/>
Poids : .....kg	Taille : ..... cm
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Date de prélèvement : .. / .. / 2021	Groupe Sanguin ABO : .....
<b>TRAITEMENTS :</b>	
Traitement anticoagulant en cours : <input type="checkbox"/> AVK <input type="checkbox"/> HNF <input type="checkbox"/> HBPM Autres : .....	
Nom du médicament : .....	
Posologie : .....	
Heure de prise / injection : .....	
Heure de prélèvement : .....	
Traitements Associés : .....	
.....	
.....	
<b>RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET ANTÉCÉDENTS :</b>	
Contexte thrombotique :	
<input type="checkbox"/> Antécédents personnels	
<input type="checkbox"/> Antécédents familiaux	
Contexte hémorragique :	
<input type="checkbox"/> Antécédents personnels	
<input type="checkbox"/> Antécédents familiaux	
Autres : Diabète : <input type="checkbox"/> HTA : <input type="checkbox"/> Cancer : <input type="checkbox"/> Goitre : <input type="checkbox"/>	
NB : Prière de faire le prélèvement 3 à 4H après l'injection de LOVENOX®	
Dr Bouali	

## ANNEXE II. Test de corrélation de Pearson

		dose de LOVENOX administrée	activité anti-Xa
dose de LOVENOX administrée	Pearson Correlation	1	,614**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	43	43
activité anti-Xa	Pearson Correlation	,614**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	43	43

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

## ANNEXE III. L'activité anti-Xa des patients adultes d'âge > 65ans.

Patients :	Sexe	âge	IMC	Dose d'Enoxaparine (ml)	Préventif/curatif	Activité Anti- Xa UI /ml
P1	homme	88	22.49	0.6/12h	curatif	J1 : 0.33 √ J2 : 0.51 N J3 : 0.76 N
P2	homme	78	25.95	0.6/24h	préventif	J1 : 0.24 √ J2 : 0.3 √ J3 : 0.53 N
P3	femme	87	28.23	0.4/24h	préventif	J1 : 0.68 ↗
P4	homme	70	24.80	0.8/12h	curatif	J1 : 0.95 N J2 : 0.73 N J3 : 0.99 N
P5	homme	71	23.87	0.4/24h	préventif	J1 : 0.52 N J2 : 0.51 N
P6	homme	76	32.78	0.8/12h	curatif	J1 : 0.83 N J2 : 0.69 N J3 : 0.59 N
P7	homme	70	36.67	0.8/12h	curatif	J1 : 0.86 N J2 : 0.79 N
P8	Homme	72	28.73	0.6/12h	Curatif	J1 : 0.33 √
P9	Homme	82	>30	0.6/12h	Curatif	J1 : 0.26 √ J2 : 0.35 √

P10	Femme	70	>30	0.4/24h	Préventif	J1 : 0.46 N
P11	Femme	66	37.38	0.4/24h	Préventif	J1 : 0.15 √
P12	Femme	68	>30	0.4/12h	Curatif	J1 : 0.27 √
P13	Homme	68	22.09	0.4/12h	curatif	J1 : 0.21 √

**ANNEXE IV. L'activité anti-Xa des patients adultes d'âge < 65ans.**

Patients :	Sexe	âge	IMC	Dose d'Enoxaparine (ml)	Préventif/curatif	Activité Anti-Xa UI/ml
P1	femme	54	28.23	0.6/24h	préventif	J1 : 0.32 √ J2 : 0.59 ↗ J3 : 0.59 ↗
P2	Femme	59	>30	0,4/24H	Préventif	J1 : 0.4 N
P3	Homme	60	26,12	0,8/24H	Préventif	J1 : 0.74 ↗ J2 : 0.74 ↗
P4	Homme	47	25,24	0,6/24H	préventif	J1 : 0.79 ↗ J2 : 0.57 ↗
P5	Femme	35	29,75	0,8/12h	Curatif	J1 : 0.9 N J2 : 0.56 N
P6	Homme	61	22,6	0,6/12H	curatif	J1 : 0.51 N
P7	femme	56	40.40	0.8/12h	curatif	J1 : 0.8 N
P8	Femme	43	30.11	0,6/12H	Curatif	J1 : 0.73 N
P9	Homme	50	25.53	0,6/12H	Curatif	J1 : 0.54 N J2 : 0.61 N
P10	Homme	45	25.95	0,8/12H	curatif	J1 : 1.03 N J2 : 0.89 N J3 : 0.89 N

(√) : traitement sous dosé

(↗) : traitement sur dosé

(N) : dosage dans les valeurs référentielles

## ANNEXE V : Traitement anticoagulant préventif et curatif chez les patients COVID-19 hospitalisés

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	<b>HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux</b> <i>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr &gt;20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr &gt;50 ml/min)</i>			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enozaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> <u>sans</u> FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> <u>avec</u> FDR*				<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enozaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER	<b>HBPM à dose curative</b> par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h.			
Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L)	HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO			
Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml)	Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			
ECMO				
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

\*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...  
 Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

## **RESUME :**

Les perturbations de la coagulation sont fréquemment observées chez les patients atteints de COVID-19 ainsi que les événements cliniques thrombotiques, ce qui augmente le taux de mortalité. Cette coagulopathie a imposé d'introduire une héparinothérapie prophylactique chez tous les patients hospitalisés. Ce qui nécessite une surveillance biologique afin d'éviter tout risque hémorragique ou inefficacité thérapeutique.

La surveillance se fait par la mesure de l'activité anti-Xa, mais elle est peu utilisée en Algérie. Dans ce travail, nous rapportons l'expérience du Laboratoire d'Hémobiologie de CHU Tlemcen. Il s'agit d'une étude descriptive prospective faite le mois de février 2021, à propos de 23 cas traités par l'héparine de bas poids moléculaire de type : Enoxaparine (LOVENOX®). Pour objectif de comparer entre les dosages plasmatiques et les doses thérapeutiques référentielles d'HBPM, et d'étudier la corrélation entre l'activité anti-Xa et les doses administrées d'Enoxaparine en préventif comme en curatif.

L'âge moyen de nos patients est de 64 ans, avec des extrêmes allant de 35 à 88 ans, et un sexe ratio de 1.5. Tous les patients ont été hospitalisés au niveau de bloc 470 (bloc réservé aux malades atteints de COVID-19). Plus que 65 % de nos malades ont un IMC<30 et âgés de plus de 65 ans.

Notre étude a comparé entre les valeurs plasmatiques (l'activité anti-Xa) de chaque patient et les valeurs référentielles des HBPM, on a trouvé que plus de 45 % des patients ont une activité anti-Xa hors normes : sur-dosée (pour les patients avec IMC<30) ou sous dosée (risque thrombotique) notamment chez les patients traités par des doses prophylactiques. Ce qui nous ramène à conclure que la thérapie en prévention des patients atteints de COVID-19 était mal adaptée et fondée à cause de manque des études et le non-respect des heures d'injection. On a prouvé donc l'importance de la surveillance de l'héparinémie dans la prise en charge thérapeutique surtout chez les patients ayant plusieurs facteurs de risques.

## **ABSTRACT:**

Coagulation disturbances are frequently observed in patients with COVID-19 as well as clinical thrombotic events, which increase the mortality rate. This coagulopathy has made it necessary to introduce prophylactic heparin therapy in all hospitalized patients. This requires biological monitoring to avoid any risk of bleeding or therapeutic inefficiency.

Monitoring is done by measuring anti-Xa activity, but it is not widely used in Algeria. In this work, we report the experience of the Laboratory of Hemobiology of CHU Tlemcen. It is a prospective descriptive study made in February 2021, about 23 cases treated with low molecular weight heparin type: Enoxaparin (LOVENOX®). The objective was to compare plasma levels with the therapeutic doses of LMWH, and to study the correlation between anti-Xa activity and the doses of Enoxaparin administered in preventive and curative treatment.

The average age of our patients is 64, with extremes ranging from 35 to 88, and a sex ratio of 1.5. All patients were hospitalized at block level 470 (block reserved for patients with COVID-19). More than 65% of our patients have a BMI <30 and are over 65 years old.

Our study compared between the plasma values (anti-Xa activity) of each patient and the reference values of LMWH, we found that more than 45% of the patients have an anti-Xa activity outside the norms: over-dosed (for patients with BMI <30) or under dosed (thrombotic risk), especially in patients treated with prophylactic doses. This brings us back to the conclusion that prevention therapy for patients with COVID-19 was ill-adapted and unfounded due to lack of studies and non-compliance with injection times. The importance of monitoring heparinemia in therapeutic management has therefore been proven, especially in patients with several risk factors.

## ملخص :

كثيرًا ما تُلاحظ اضطرابات التخثر لدى مرضى الكوفيد بالإضافة إلى الأحداث السريرية التخثرية ، مما يزيد من معدل الوفيات. استلزم هذا تجلط الدم إدخال العلاج الوقائي "الهيبارين" لجميع المرضى في المستشفى ، و يتطلب هذا مراقبة بيولوجية لتجنب أي خطر للنزيف أو عدم فعالية العلاج.

تمت المراقبة عن طريق قياس النشاط المضاد لـ Xa ، لكنها قليلة الاستخدام في الجزائر. في هذا العمل ، نقدم تقريرًا عن تجربة مختبر علم الأحياء الدموي في المرطز الإستشفائي الجامعي بتلمسان. هذه دراسة وصفية مستقبلية أجريت في فبراير 2021 ، بخصوص 23 حالة عولجت بهيبارين منخفض الوزن الجزيئي: Enoxaparin LOVENOX. الهدف هو مقارنة جرعات البلازما مع الجرعات العلاجية المرجعية من LMWH ، ودراسة العلاقة بين نشاط مضاد Xa والجرعات المعطاة من Enoxaparin. التي تدار كإجراء وقائي أو علاجي.

متوسط عمر مرضانا هو 64 ، مع أقصى درجات تتراوح بين 35 و 88 ، ونسبة الجنس 1.5. تم نقل جميع المرضى إلى المستشفى على مستوى الجناح 470 (جناح مخصص لمرضى COVID-19). أكثر من 65% من مرضانا لديهم مؤشر كتلة جسم أقل من 30 وتزيد أعمارهم عن 65 عامًا.

قارنت دراستنا قيم البلازما (النشاط المضاد لـ Xa) لكل مريض والقيم المرجعية لـ LMWH ، وقد وجدنا أن أكثر من 45 ٪ من المرضى لديهم نشاط مضاد لـ Xa خارج المعايير: جرعة زائدة ( المرضى اللذين لديهم مؤشر كتلة جسم أصغر من 30 ) أو أقل من الجرعات (خطر تجلط الدم) خاصة المرضى الذين عولجوا بجرعات وقائية. هذا يعيدنا إلى استنتاج مفاده أن العلاج الوقائي لمرضى COVID-19 لم يكن مناسباً وقائماً على أسس جيدة بسبب نقص الدراسات وعدم الامتثال لأوقات الحقن ، لذلك تم إثبات أهمية مراقبة الهيبارين في التكفل العلاجي ، خاصة عند المرضى الذين يعانون من العديد من عوامل الخطر.