

ARTICLE ORIGINAL

Le SARS-CoV2 au cœur des vaisseaux : de la réalité clinico-biologique aux hypothèses physiopathologiques !

Mouna Sassi ^{1,2,*}
Mohamed Yassine Kaabar ^{1,3}
Linda Khefacha ^{1,2}
Amenallah Nasr ^{1,4}
Brahim Nsiri ^{1,4}

1 Faculté de Pharmacie de Monastir; Université de Monastir, Tunisie

2 Laboratoire de Biologie, centre de maternité et de néonatalogie de Monastir, Tunisie

3 Laboratoire d'hématologie, hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunisie

4 Laboratoire d'hématologie, hôpital militaire de Tunis, Tunisie

Résumé

Nos connaissances sur la physiopathologie de l'infection par severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) évoluent très rapidement. Un faisceau d'arguments clinico-biologiques révèle les multiples facettes vasculaires thrombotiques de cette infection. Une coagulation intravasculaire disséminée avec une défaillance multiviscérale et des accidents thromboemboliques ont participé dans le mauvais pronostic. La séquence pathologique met en scène des cellules (phagocytes, cellules endothéliales, plaquettes, leucocytes), des cytokines et des microparticules. Les principaux mécanismes associés à cet état prothrombotique sont l'inflammation, l'hypoxie et l'atteinte endothéliale. Ces derniers font très probablement appel aux microparticules, au facteur tissulaire, aux cellules endothéliales circulantes, aux globules rouges, aux pièges extracellulaires des polynucléaires neutrophiles et sûrement d'autres acteurs qui restent à définir et à confirmer.

Mots clés: SARS-CoV2; thrombose, inflammation, cellule endothéliale, hypoxie

Abstract

Our knowledge of the pathophysiology of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (SARS-CoV2) is changing very rapidly from day to day. Several clinical and biological arguments reveal the multiple vascular thrombotic facets of this infection. Disseminated intravascular coagulation with multiple organ failure and thromboembolic events have contributed to the poor prognosis. The pathological sequence involves cells (phagocytes, endothelial cells, platelets, leukocytes), cytokines and microparticles. The main mechanisms associated with this prothrombotic state are inflammation, hypoxia and endothelial damage. They probably solicit microparticles, tissue factor, circulating endothelial cells, red blood cells, neutrophil extracellular trap and surely other actors that should be defined and confirmed.

Keywords: SARS-CoV-2; thrombosis, inflammation, endothelial cell, hypoxia

Introduction

Une épidémie à severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) s'est propagée dans le monde depuis l'apparition de l'infection à Wuhan en Chine en décembre 2019 [1-3]. L'Organisation Mondiale de la Santé a appelé à faire preuve d'une vigilance particulière à cette infection grevée d'une mortalité importante et a qualifié la situation mondiale de pandémie depuis le 11 mars 2020 [4].

On assiste à l'écriture de l'histoire du SARS-CoV2. Personne ne détient encore la vérité et n'a encore réussi à dresser le tableau final de la pathogénie de ce virus. En effet, les connaissances sur la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV2 évoluent très rapidement de jours en jours au rythme des réflexions et des travaux des différentes équipes multidisciplinaires. La littérature est de plus en plus abondante et les papiers sont animés par le souci d'élucider le mystère afin de redresser la démarche thérapeutique adoptée jusque là et améliorer par ailleurs le pronostic. D'une pathologie initialement considérée comme purement pulmonaire, nous nous apercevons au fil des cas que la composante vasculaire et plus précisément thrombotique occupe une place importante dans la physiopathologie et a des conséquences immédiates du point de vue pronostique mais également thérapeutique.

Ainsi, un faisceau d'arguments clinico-biologiques [5,6] révèle les multiples facettes vasculaires thrombotiques de l'infection par SARS-CoV2 et plaide pour une implication de la balance hémostatique dans le pronostic sombre de certains patients infectés [7,8].

Nous envisageons à travers cet article d'avancer des hypothèses et des arguments physiopathologiques qui seraient à l'origine de ce fardeau vasculaire.

Du tropisme pulmonaire aux tropismes vasculaire et tissulaire du SARS-CoV2

Le SARS-CoV2 envahit les cellules humaines hôtes en se liant au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) qui est à l'évidence la porte d'entrée du SARS-CoV2 dans l'organisme humain [9]. De façon curieuse, la plasmine, protéine de la fibrinolyse, est avancée comme clivant la protéine S du SARS-CoV2 au niveau extracellulaire, augmentant sa capacité à se lier aux récepteurs ACE2 des cellules hôtes, et facilitant probablement l'entrée et la fusion du virus [10]. Une fois hébergé dans les cellules épithéliales alvéolaires (pneumocytes II), le SARS-CoV2 se réplique rapidement et déclenche une forte réponse immunitaire qui est à l'origine d'une tempête de cytokines et de dom-

mages au niveau du tissu pulmonaire responsables d'un syndrome de détresse respiratoire aigue [11,12]. Cette tempête cytokinique est caractérisée par la production incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires essentiellement les interleukines (IL1, IL6, IL8) et le facteur nécrosant des tumeurs α (TNF α). Ces dernières appellent les macrophages à entrer en action, qui à leur tour ne manquent pas de participer dans l'état inflammatoire [13]. Dès lors, le facteur tissulaire (FT) exprimé par les cellules épithéliales alvéolaires lésées et par les macrophages activés déclenche la coagulation et le dépôt intra-alvéolaire de fibrine. En outre, le SARS-CoV2 active les cellules endothéliales en raison de sa liaison au récepteur de l'ACE2. Ceci perturbe d'une part ses propriétés à différents niveaux engendrant un phénotype prothrombotique favorisant la formation de microthrombi dans les microcapillaires pulmonaires [12] et entraîne d'autre part une augmentation de la perméabilité vasculaire ce qui permet de recruter plus de leucocytes au niveau de la lésion pulmonaire et contribue à pérenniser et à amplifier le processus pathologique. Par ailleurs, une fois dans le réseau capillaire, les cytokines et les leucocytes iront faire des dommages ailleurs sous forme de thrombi intravasculaires et de défaillance multiple d'organes [3,11,13,15].

Bien qu'il soit bien documenté dès le début que la pneumonie à SARS-CoV2 se manifeste principalement comme une infection des voies respiratoires, les nouvelles données indiquent qu'elle doit être considérée comme une maladie impliquant plusieurs systèmes, notamment cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinal, neurologique, hématopoïétique et immunitaire [11-13]. En effet, l'autopsie de différents organes de 3 patients atteints de pneumonie à SARS-CoV2 en Chine a conclu au fait que les poumons de ces patients manifestaient des lésions pathologiques importantes, notamment une inflammation exsudative alvéolaire et une inflammation interstitielle, une prolifération de l'épithélium alvéolaire et une formation de membrane hyaline dans certaines alvéoles dont la structure se trouve alors endommagée. Les cellules immunitaires infiltrant les alvéoles étaient principalement des macrophages et des monocytes. Des thrombi hyalins ont été trouvés dans une minorité de microvaisseaux ainsi que dans d'autres organes et tissus ce qui permet de souligner que l'infection entraîne également des dommages au niveau du cœur, des vaisseaux, du foie, des reins et à d'autres organes [16]. Il s'agit donc d'une maladie systémique à point de départ respiratoire.

L'infection par SARS-CoV2 abîme les vaisseaux et crée

un terrain propice à la thrombose [17]. Ce risque thrombotique chez les patients hospitalisés a rapidement émergé [18]. Ce tropisme s'exprime sous forme d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) qui est biologiquement atypique par rapport aux CIVD classiques (nombre des plaquettes plus augmenté, fibrinémie plus augmentée, taux de l'antithrombine plus élevé) [7,8], ou sous forme de thromboses artérielles ou veineuses. Les patients infectés par le SARS-CoV2 ne sont pas à l'abri de développé à la fois des thromboses veineuses et artérielles. Plus étonnant, les thrombi sont soit «classiques», soit « libres flottant » [19].

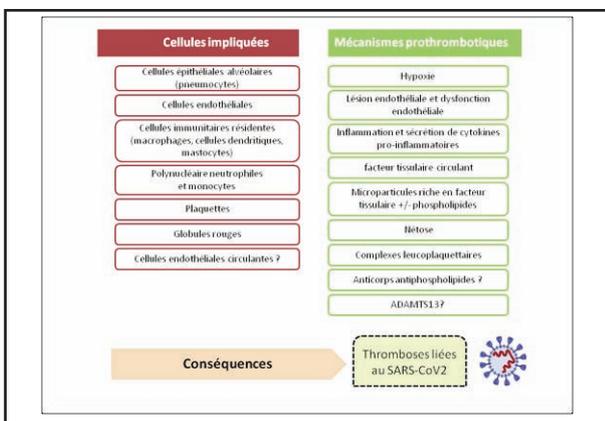
Les données physiopathologiques : de l'infection à la thrombose

Elucider le mystère physiopathologique de l'infection par SARS-CoV2 constitue le véritable challenge actuel. Ce qui est certain est que la séquence pathologique fait intervenir des cellules (phagocytes, cellules endothéliales, plaquettes, leucocytes, des globules rouges), des cytokines et des microparticules (MP) circulantes qui participent selon une mise en scène non encore bien ficelée à l'embrasement du compartiment [20].

Trois principaux mécanismes se dégagent dans la formation du thrombus en cas d'infection par SARS-CoV2 :

- Formation de thrombi au niveau pulmonaire par action locale du virus amplifiée par l'inflammation, l'hypoxie et l'atteinte endothéliale ;
- Formation de thrombi à distance du site lésionnel initial par le biais des MP d'origine cellulaire ;
- Formation de thrombi au niveau de différents autres

Figure 1 : Cellules et mécanismes pouvant être impliqués dans l'état prothrombotique associé à l'infection par SARS-CoV2.



(?) : Mécanisme non encore investigué, ADAMTS13 : a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13)

organes et tissus suite à la virémie observée dans les formes sévères par action directe du virus, amplifiée par l'inflammation et l'atteinte endothéliale.

Plusieurs hypothèses concourent à expliquer ces mécanismes comme le montrent les Fig. 1 et 2.

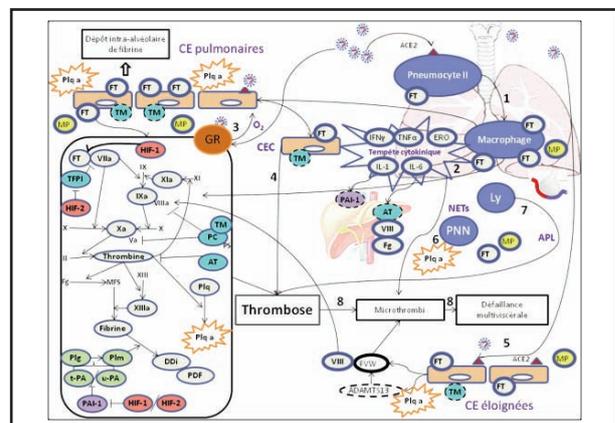
o SARS-CoV2, facteur tissulaire et microparticules

Le FT est une glycoprotéine transmembranaire qui fonctionne comme le principal initiateur de la coagulation sanguine. En effet, à la suite des dommages vasculaires, le FT est exposé au Facteur (F) VII en circulation. C'est l'événement clé qui détermine l'activation des enzymes protéolytiques de la coagulation, d'abord le FXa, le FIXa, puis la thrombine.

Après cette phase d'initiation, les premières traces de thrombine générée activent les FV et FVIII, qui sont les deux cofacteurs indispensables à la génération de quantités de thrombine suffisantes pour transformer le fibrinogène en fibrine. Ces phénomènes sont localisés au site lésionnel et se déroulent au contact de phospholipides (PL) anioniques qui constituaient la surface d'ancrage des complexes enzymatiques [21].

L'expression en FT est variable en fonction des tissus. Les organes nobles comme le cœur et les poumons sont très riches en FT [22,23]. A ce propos, l'adénocarcinome pulmonaire est réputé à risque thrombotique élevé à cause entre autres de sa grande expression en FT [24]. Par ailleurs, une augmentation de la production du FT par les cellules épithéliales alvéolaires et les macrophages broncho-alvéolaires a été décrite chez les adultes avec syndrome de détresse respiratoire aiguë [25].

Figure 2 : Hypothèses physiopathologiques de la coagulopathie associée à l'infection par SARS-CoV2.



a : activé ; ACE2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2 ; APL : Anticorps antiphospholipides ; AT : Antithrombine ; CE : cellules endothéliales ; CEC : cellules endothéliales circulantes ; DD : D-Dimères ; ERO: Espères réactives de l'Oxygène; F: Facteur; FVW : Facteur Von Willebrand ; Fg : Fibrinogène ; FT: Facteur tissulaire ; HIF: Hypoxia Induced Factor ; IFN γ : Interferon γ ; IL : Interleukine ; Ly : Lymphocytes ; MFS : Monomères de fibrine soluble ; MP : Microparticules ; NETs : Neutrophil Extracellular Traps; PAI-1 : Plasminogen activator Inhibitor-1 PC : Protéine C ; PDF : produits de dégradation de la fibrine; Plg : plasminogène ; Plm : plasminine ; Plq : Plaquettes; PNN : polynucléaires neutrophiles, PS : Protéine S ; TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor ; TM : Thrombomoduline ; TNF α : Tumor Necrosis Factor α ; t-PA : activateur tissulaire du plasminogène ; u-PA : urokinase.

Trait plein : augmentation ; trait pointillé : diminution.

1- L'entrée du virus dans le pneumocyte II via le récepteur ACE2 active l'immunité innée et principalement les macrophages, les PNN, les cellules dendritiques. Celles-ci vont produire des chemokines et cytokines pro-inflammatoires favorisant le recrutement d'autres cellules. Lorsque ce phénomène s'amplifie, la sécrétion de chemokines et cytokines peut devenir trop importante et peut endommager alors les pneumocytes II. La réaction inflammatoire va se manifester au niveau hépatique par l'augmentation des taux de FVIII et de fibrinogène et la diminution des taux d'AT et de PAI-1.

2- L'activation du système immunitaire va augmenter la perméabilité vasculaire permettant le recrutement de nouvelles cellules immunitaires, augmenter l'exposition du FT au niveau des cellules endothéliales pulmonaires et diminuer l'expression de la TM. Ceci conduit à l'activation de la coagulation et au dépôt intra-alvéolaire de fibrine.

3- La destruction des pneumocytes II, la vasoconstriction et l'éventuelle dissociation de l'hème sur la molécule d'hémoglobine vont causer une hypoxie qui va stimuler la production de l'HIF-1 et l'HIF-2, qui vont inhiber le TFPI et le PAI-1 et stimuler l'exposition du FT. Associées à l'augmentation des taux de FVIII et de fibrinogène, ceci va donc favoriser l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse dans une moindre mesure, se traduisant par des valeurs élevées de PDF et de DDi.

4- L'activation des cellules endothéliales par la réaction inflammatoire va également générer la présence de cellules endothéliales circulantes, très riches en FT et donc très thrombogènes, qui vont pouvoir activer la coagulation, et donc potentiellement générer des thromboses à distance des poumons.

5- Les particules virales peuvent infester des cellules endothéliales de différents territoires, et générer une réaction inflammatoire locale et une lyse cellulaire endothéliale qui peut exposer des multimères de haut poids moléculaire du FVW, très thrombogènes, pouvant saturer les capacités de dégradation de l'ADAMTS13.

6- L'activation de l'immunité va également stimuler la formation de NETs, filets nucléaires des PNN très thrombogènes qui favorisent la formation du caillot sur les plaquettes activées bloquées à l'intérieur des filets.

7- Des lymphocytes activés vont produire des APL qui pourraient favoriser la survenue de thrombose.

8- L'ensemble des stimuli peuvent générer la survenue de thromboses, voire de coagulation intravasculaire disséminée, et donc de défaillance multiviscérale.

A ce niveau, on peut retenir que les lésions pulmonaires engendrées par le SARS-CoV2 seraient une source importante locale de FT alimentée aussi par son expression membranaire par les cellules macrophagiques activées.

La découverte du FT circulant a modifié l'ancien dogme biologique du FT localisé dans la paroi du vaisseau sous la couche endothéliale. En fait, le FT circule dans le sang sous au moins trois formes : exprimé sur les leucocytes (monocytes et polynucléaires neutrophiles) et les plaquettes, dans des MP d'origine cellulaire ou sous

forme soluble, cette dernière ne semblant pas avoir un pouvoir procoagulant [26].

L'activation cellulaire secondaire à l'infection par SARS-CoV2 induirait la libération de MP qui « mettent le feu au poudre ». Ces MP sont particulièrement riches en FT et/ou en phospholipides ce qui constituent les éléments nécessaires pour initier la formation des complexes enzymatiques aboutissant à une génération accrue de thrombine. En effet, les MP riches en FT sont en fait des vésicules membranaires excrétées par les

monocytes, les cellules endothéliales et les plaquettes. Elles ont, par ailleurs, été décrites dans les sepsis et incriminées dans les thromboses associées aux états septiques [22].

Les MP riches en PL anioniques peuvent constituer une surface catalytique permettant l'assemblage des facteurs de coagulation, et supporter la génération de thrombine. Donc les MP disséminent leur potentiel prothrombogène de façon systémique et pourraient potentiellement être impliquées dans la défaillance multiviscérale associée à l'infection au SARS-CoV2 [27,28].

Il a été postulé que le FT circulant participerait dans la croissance du thrombus en «portant» l'activité FT/ FVIIa à proximité du site où se produit un caillot fibrino-plaquettaire. Il a été même rapporté sur un modèle animal que l'inhibition du FT circulant réduisait la taille du thrombus [22,29].

o SARS-CoV2, inflammation et réponse immunitaire

De façon similaire à de nombreuses autres infections virales respiratoires, l'infection par SARS-CoV2 déclenche une forte réponse immunitaire inflammatoire innée et provoque une déplétion des lymphocytes après l'infection. L'inflammation est un processus dépendant du temps, démarrant généralement localement puis, par la suite, généralisé à travers les cytokines [14-16]. Elle est à l'origine de l'augmentation de l'IL1, IL6, IL8, TNF α , ferritine, protéine C réactive, DDi et fibrinogène [16].

En fait, les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels (les mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques) qui sont les premières activées par des signaux de danger. Au niveau pulmonaire, ces cellules immunitaires résidentes servent de sentinelles : elles détectent les lésions tissulaires ou l'arrivée d'un pathogène, en l'occurrence ici le SARS-CoV2, dans le but de réparer la lésion ou d'éliminer le pathogène. Elles appellent à l'aide par le biais des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs chimiotactiques pour les leucocytes [16,17]. Ces événements sont responsables du développement du syndrome de réponse inflammatoire systémique et de l'augmentation du trafic leucocytaire et de la diapédèse. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont les premiers à arriver en renfort puis les monocytes migrent à leur tour et se différencient dans le tissu pulmonaire en macrophages et renforcent l'activité de phagocytose [30]. A ce propos, des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires ont été observés chez les patients admis en USI suggérant qu'une tempête cytokinique se développerait chez les patients avec une pneumonie sévère à SARS-CoV2 [5,31].

Les liens entre inflammation et hémostasie sont connus depuis longtemps et participent à la pathogenèse du syndrome septique qui est cause fréquente d'admission en

USI [17,30]. Nombreuses cascades sont activées faisant pencher la balance du côté d'un état prothrombotique avec une activation plaquettaire, une hypercoagulabilité secondaire à une surexpression cellulaire en FT, une faillite des systèmes contre-régulateurs anti-thrombotiques (AT, protéine C et inhibiteur de la voie du FT), une hypofibrinolyse conditionnant ainsi la formation des thrombi [30].

Rappelons pour finir que les MP font partie intégrante de l'inflammation. Ces MP facilitent le chimiotactisme leucocytaire et plaquettaire au niveau de l'endothélium lésé [27,28].

o SARS-CoV2 et hypoxie

La pneumonie à SARS-CoV2 engendre un état d'hypoxie. Une meilleure compréhension de la formation de thrombus induite par l'hypoxie pourrait conduire au développement de nouvelles thérapies prophylactiques pour la thrombose. En effet, la formation du thrombus augmente dans des conditions d'hypoxie dans les modèles animaux de thrombose et dans les populations humaines. En d'autres termes, l'hypoxie n'est pas seulement une conséquence de l'occlusion d'un vaisseau, mais stimule également la thrombogenèse [32]. Cependant, les thérapies actuelles contre la thrombose ne ciblent pas directement les voies de signalisation sensibles à l'hypoxie. En fait, l'hypoxie existant dans une pneumonie grave peut stimuler la thrombose non seulement par une augmentation de la viscosité du sang, mais aussi par une transcription des facteurs des voies de signalisation inductibles par l'hypoxie étant donné que la réponse vasculaire à l'hypoxie est principalement contrôlée par les facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie, dont les gènes cibles incluent plusieurs facteurs qui régulent la formation du thrombus. En réalité, les facteurs de transcription induits par l'hypoxie ciblent différents niveaux afin de promouvoir l'effervescence vasculaire. En effet, l'hypoxie engendre une augmentation de l'expression tissulaire du FT ce qui favorise la formation de la tenase extrinsèque et la génération accrue de thrombine, une diminution de l'expression de la thrombomoduline suite à l'atteinte endothéliale induite par l'hypoxie, une diminution de la protéine S et une augmentation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1). En outre, les études sur les animaux ont montré que l'hypoxie induit au niveau pulmonaire un recrutement important de cellules macrophagiques ce qui entraîne une surexpression cellulaire du FT. Dans un modèle expérimental, l'hypoxie a multiplié par 20 l'expression du FT par le tissu pulmonaire [22].

Par ailleurs, les voies de signalisation sensibles à l'hypoxie peuvent également réguler indirectement la thrombogenèse par l'induction de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF α et l'IL1 et via la production d'érythropoïétine [32-35].

o SARS-CoV2 et atteinte endothéliale

La cellule endothéliale assure la régulation de l'homéostasie vasculaire hébergeant une véritable machinerie synthétisant d'un côté des facteurs procoagulants et anti-fibrinolytiques et d'un autre côté des facteurs antiagrégants plaquettaires, anticoagulants et fibrinolytiques.

Dès la diminution du flux donc des contraintes de cisaillement comme dans la pneumonie à SARS-CoV2, l'endothélium sous-régule son pouvoir antithrombotique au profit du prothrombotique [36]. Le double déterminisme de la cellule endothéliale est en fait modulé par les contraintes mécaniques développées par l'écoulement sanguin appelé « mécanotransduction » [37].

L'implication du dérèglement du système immunitaire par l'infection au SARS-CoV2 dans la l'atteinte de la cellule endothéliale est très évoquée [14]. En effet, la destruction structurelle vasculaire induite par l'inflammation permet à l'endothélium d'acquérir un phénotype activé et engendre l'expression importante du FT à laquelle s'ajoutent les modifications de la vasoréactivité, l'augmentation de la perméabilité et l'expression des molécules d'adhésion qui font que les plaquettes et les leucocytes adhèrent davantage à la paroi vasculaire et participent localement au dépôt de fibrine au niveau pulmonaire [38]. De même, les cellules endothéliales souffrent de l'hypoxie engendrée par le SARS-CoV2 entraînant une génération excessive et non régulée de thrombine et une hypofibrinolyse [7]. Une augmentation du facteur Von Willebrand et du FVIII a été rapportée chez un patient sévèrement infecté par le SARS-CoV2 et témoignant d'une activation endothéliale [39].

Au total, l'atteinte endothéliale serait la conséquence de l'inflammation, de l'hypoxie ou encore de la réplication directe du virus puisque la cellule endothéliale dispose de récepteur ACE2. Cette atteinte se manifeste sous forme de lésion endothéliale (avec mise à nu du sous-endothélium) et de dysfonction endothéliale. Cette dernière se définit de façon générale comme une altération globale de l'endothélium incluant une perte de ses fonctions dans la coagulation et de son rôle anti-inflammatoire [30,36,40]. Si les cellules endothéliales dans les capillaires pulmonaires sont les premières à être atteintes, des cellules endothéliales partout dans l'arbre vasculaire peuvent aussi être atteintes et préparer la surface de développement pathologique d'un caillot fibrinoplaquettaire.

o SARS-CoV2 et cellules endothéliales circulantes

Une agression de l'endothélium conduit au relargage de marqueurs solubles et de MP ainsi qu'un détachement de cellules endothéliales. Les cellules endothéliales circulantes sont alors un marqueur de lésion et de mise à nu du sous-endothélium thrombogène. Ces cellules endothéliales circulantes ont été décrites dans plusieurs pathologies, en l'occurrence dans une vascularite systé-

mique, une maladie coronarienne artérielle, une insuffisance rénale chronique, une infection ou un cancer [38,41-43]. Par conséquent, des cellules endothéliales circulantes exprimant le FT seront une surface propice à l'activation de la cascade de la coagulation et à la formation d'un thrombus à distance du site lésionnel initial à savoir les poumons dans le cadre de l'infection par SARS-CoV2. Ainsi, les cellules endothéliales endommagées au niveau du site lésionnel (poumons ou autre organe cible du virus après virémie) promouvraient « à domicile » la formation d'un caillot fibrinoplaquettaire oblitérant alors que les cellules endothéliales circulantes joueraient « à l'extérieur » puisqu'elles sont en déplacement dans d'autres vaisseaux. Serait-ce un mécanisme par lequel les thrombus pourraient croître ?

o SARS-CoV2 et anticorps antiphospholipides

La tempête cytokinique impressionnante engendrée par l'infection par SARS-CoV2 ainsi que la description simultanée de thrombi dans différents territoires vasculaires évoqueraient les dégâts d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAPL).

Yan Zhang et al. [44] avaient mis en évidence chez 3 patients ayant une pneumonie à SARS-CoV2 avec de multiples infarctus cérébraux des anticorps antiphospholipides (APL) de type anticardiolipine d'isotype IgA et anti-β2 glycoprotéine I d'isotypes IgA et IgG sans pour autant retrouver un lupus anticoagulant. Toutefois, il faut préciser que l'article ne fait pas mention d'un titre, détail pourtant capital dans la définition du SCAPL sans oublier que les APL ne sont pas de description rare au cours des infections notamment virales et qu'ils sont en général transitoires et dépourvus de pouvoir thrombogène. En outre, des nécroses distales ont émaillées l'évolution de l'infection chez ces 3 patients ce qui nous mène à se poser la question si ces manifestations sont l'expression clinique des APL ou plutôt une entité clinique propre à l'infection par SARS-CoV2. La publication des résultats de la recherche des APL chez 56 patients infectés par le SARS-CoV2 et hospitalisés à Mulhouse (France) a montré que 45% des patients avaient un lupus anticoagulant alors que les anticorps anticardiolipine ou anti-β2 glycoprotéine avaient été mis en évidence chez seulement 10% des cas. L'ambiguïté soulignée est celle concernant l'implication de ces anticorps dans la pathogénie thrombotique et sur leur place dans l'appréciation globale du risque thrombotique des patients [45].

o SARS-CoV2 et globules rouges

Les globules rouges (GR) sont le véhicule de l'oxygène dans l'organisme. Or, aujourd'hui un sujet de grand débat après la publication de Liu W et Li H [46] est celui du GR en tant que cible du virus, mécanisme par lequel un état d'hypoxie s'installerait. En effet, ces auteurs avancent suite à une modélisation bioinforma-

tique que certaines protéines du SARS-CoV2 seraient capables d'attaquer l'hème associé aux chaînes β de l'hémoglobine engendrant un complexe avec le noyau prophyrique en délogeant le Fe^{2+} . Autrement dit, ceci est un autre mécanisme qui serait responsable de l'hypoxie associée à l'infection par SARS-CoV2, et pourrait expliquer en partie la particularité observée dans les détresses respiratoires des patients, décrites par certains auteurs comme "happy hypoxia", état assez atypique conjuguant une désaturation sévère sans gêne respiratoire. En outre, l'étude des GR chez des patients avec sepsis a retrouvé une exposition de la phosphatidylsérine (PL anionique) sur la membrane cellulaire, ce qui confère un phénotype procoagulant aux GR. Ils produisent aussi de la thrombine par la voie de la mézothrombine et participent donc à la formation active de caillots [47]. Ainsi, les GR pourraient jouer un rôle dans l'état prothrombotique associé au sepsis sévère à SARS-CoV2.

o SARS-CoV2 et nétose

Un des mécanismes d'action des PNN dans la lutte contre un microbe est la nétose. C'est un type de mort cellulaire « active ». En effet, le PNN expulse à la manière d'un filet son contenu (acide désoxyribonucléique, protéines microbicides, enzymes oxydantes). Suite à une inflammation, ces filets thrombogènes bloquent les plaquettes activées et favorisent la formation du caillot fibrinoplaquettaire [48].

L'autopsie des organes endommagés chez des patients qui ont succombé au SARS-CoV2 a montré une infiltration massive par des PNN [49]. Par ailleurs, la culture de PNN provenant de témoins sains en présence de sérums provenant de patients infectés par SARS-CoV2 a montré en microscopie à fluorescence la formation des pièges

extracellulaires des PNN [50]. Au total, la nétose serait donc un mécanisme qui favoriserait la formation du caillot et sa croissance.

o Autres pistes possibles

D'un autre côté, on retrouve dans cette infection par SARS-CoV2 des signes cliniques et pathologiques d'une microangiopathie thrombotique. Qu'en est-il de l'ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13) qui est la protéase spécifique du facteur von Willebrand et des multimères de haut poids moléculaires dans l'infection par SARS-CoV2 ? Ces derniers sont-ils « délestés » sous cette forme d'habitude « intracellulaire » à partir de la cellule endothéliale lésée, forme connue comme activant spontanément les plaquettes ? Hélas, pas de réponse jusque là ! Cela dit on pourrait aussi s'interroger sur l'implication du stress oxydatif dans les dommages sur le plan vasculaire et puis sur la place des complexes leucoplaquettaires dans l'orchestration de ces réponses immunitaires pathologiques. Il reste sûrement beaucoup à savoir !

Conclusion

L'infection par SARS-CoV2 est indéniablement associée à un état prothrombotique sur lequel se grefferaient des facteurs de risque individuels pour engendrer une expression thromboembolique. Cet état prothrombotique est l'expression concomitante sur le plan physiopathologique d'au moins trois mécanismes coupables irrévocables : inflammation, hypoxie et atteinte endothéliale. Ces derniers font très probablement appel aux MP, au FT, aux cellules endothéliales circulantes, aux globules rouges, aux pièges extracellulaires des PNN et sûrement d'autres acteurs qui restent à définir et à confirmer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 ; DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020; DOI: 10.3390/v12040372.
4. World Health Organization. Coronavirus disease COVID-19 outbreak. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19>. Accés au site le [23/04/2020].
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
6. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020 ; 579 (7798):265-9.
7. Tang N, Li D, Wang X et Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
8. Arachchillage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 ; DOI: 10.1111/jth.14820
9. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 ; 12 (1): 8.
10. Ji H-L, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev* 2020 ; 100 (3):1065-75.
11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13
12. Li H, Liu SM, Yu X, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2020 ; DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): 1033-4.

14. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 ; DOI : 10.1093/cid/ciaa248.
15. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of COVID 19 pneumonia to other pneumonias. *Clin Infect Dis* 2020 ; DOI : 10.1093/cid/ciaa247.
16. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC et al. [A pathological report of three COVID 19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49(0): E009. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
17. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic. *Tools Virol Sin* 2020 ; DOI : 10.1007/s12250-020-00207-4.
18. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020 ; DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
19. Le Berre A, Marteau V, Emmerich J, Zins M. Concomitant acute aortic thrombosis and pulmonary embolism complicating COVID-19 pneumonia. *Diagn Interv Imaging* 2020; 101(5):321-2.
20. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; DOI: 10.1007/s00134-020-06059-6.
21. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 165-74.
22. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis and thrombosis. *Blood Cells Mol Dis* 2006 ;36 (2):104-7
23. Palojarvi A, Andersson S, Siitonen S, Janér C, Petäjä J. High tissue factor in lungs and plasma associates with respiratory morbidity in preterm infant. *Acta Paediatr* 2012 ; 101(4):403-9.
24. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6): 715-22.
25. Bastarache JA, Wang L, Geiser T, Wang Z, Albertine KH, Matthay MA, et al. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax* 2007; 62: 608-16.
26. Cimmino G, Cirillo P. Tissue factor: newer concepts in thrombosis and its role beyond thrombosis and hemostasis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018 ; 8(5):581-93.
27. Boisramé-Helms J, Delabranche X, Toti F, Meziani F. Nature et signification des microparticules dans le sepsis. *Réanimation* 2013 ; 22 :343-51.
28. Meziana F, Delabranche X, Mortazaa S, Asfar P. Les microparticules circulantes : un nouvel acteur dans le sepsis ? *Réanimation* 2008 ; 17 :120-5.
29. Yan SF, Zou YS, Gao Y, Zhai C, Mackman N, Lee SL, et al. Stern, Tissue factor transcription driven by Egr-1 is a critical mechanism of murine pulmonary fibrin deposition in hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 ; 95 (14) : 8298-303.
30. Fumeaux T, Pugin J. Inflammation, coagulation et sepsis. *Rev Med Suisse* 2001; 3 : 21799
31. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS - CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020 ; DOI: 10.1007/s11239-020-
32. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019 ; 181:77-83
33. Prchal JT. Hypoxia and thrombosis. *Blood* 2018 ; 132 (4): 348-9
34. Ozolina A, Sarkele M, Sabelnikovs O, Skesters A, Jaunalksne I, Serova J, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Front Med (Lausanne)* 2016; 3:64.
35. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 (6) :1015-22.
36. Schini-Kerth V. La dysfonction endothéliale : caractérisation, mécanismes impliqués et conséquences potentielles sur la fonction vasculaire. *J Mal Vasc* 2012 ; 37 : 39-42.
37. Stoltz JF, Boisseau M, Muller S, Wang X, Legrand S, Labrador MV. Hémostase et cellules endothéliales vasculaires. *J Mal Vasc* 1999 ; 24: 99-109.
38. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, Bull TM, Buyon JP, Clancy RM, et al. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. *Thromb Haemost* 2005; 93(2):228-35.
39. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020;190:62.
40. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care* 2019; 9(1):19.
41. Yaşar Bilge NŞ, Akay OM, Gunduz E, Bilgin M, Kasifoglu T. Circulating endothelial cells in Behçet's disease: is there a relationship with vascular involvement? *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 (6):105-10.
42. Řádek M, Babuňková E, Špaček M, Kvasnička T, Kvasnička J. Determination of Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells Using Multi color Flow Cytometry in Patients with Thrombophilia. *Acta Haematol* 2019;142(2):113-9.
43. Mancuso P, Burlini A, Pruneri G, Goldhirsch A, Martinelli G, Bertolini F. Resting and activated endothelial cells are increased in the peripheral blood of cancer patients. *Blood* 2001; 97: 3658-61.
44. 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.
45. Harzallah I, Deblieux A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; DOI: 10.1111/jth.14867.
46. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv* 2020 ; DOI : 10.26434/chemrxiv.11938173.v7.
47. Whelihan MF, Mann KG. The role of the red cell membrane in thrombin generation. *Thromb Res* 2013; 131: 377-82.
48. Poli C, Renier G, Jeannin P, Chevailler A, Beauvillain C. Nétose et autoimmunité. *Rev Fr Lab* 2014 ; 462 : 59-63.
49. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020 ; 217(6). pii: e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
50. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *CI Insight* 2020; DOI: 10.1172/jci.insight.138999.