

Coagulopathie et SARS-CoV-2 : mécanismes physiopathologiques et prise en charge thérapeutique.

Coagulopathy and SARS-CoV-2: physiopathological mechanisms and therapeutic management.

Ines Ghariani¹
Asma Ben Souissi²
Néjia Braham³
Leila Bekir¹

¹Service laboratoire de biologie clinique (unité d'hématologie), CHU Mongi Slim de la Marsa, 2046 Tunisie.

²Service d'anesthésie-réanimation, CHU Mongi Slim de la Marsa, 2046 Tunisie.

³Service laboratoire d'hématologie, CHU Farhat Hached, sousse 4000, Tunisie.

Reçu le 13 mai 2022
accepté le 8 septembre 2022

Auteur correspondant :
Dr Ines Ghariani

Adresse:
Service laboratoire de biologie clinique (unité d'hématologie), CHU Mongi Slim de la Marsa, 2046 Tunisie

Courriel: gharianiines@gmail.com

Résumé

Depuis le début de l'épidémie du *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), des faisceaux d'évidences suggèrent que les patients souffrant de COVID-19 ont un risque augmenté d'événements thrombotiques. L'activation de la coagulation secondaire au sepsis associée à des facteurs de risques thrombotiques classiques pourrait contribuer à cet état prothrombotique. Le SARS-CoV-2, surtout dans sa forme sévère, est associé à une coagulopathie responsable d'une incidence accrue de thromboses veineuses et artérielles, d'embolies pulmonaires et de thromboses microvasculaires. Biologiquement, cette coagulopathie se traduit par une majoration des D-dimères dont l'intérêt est diagnostique et pronostique. En fonction de sa sévérité, l'infection à COVID-19 justifie un traitement par de l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive ou intermédiaire. En cas de thrombose démontrée ou fortement suspectée, une anticoagulation à dose thérapeutique est recommandée.

Mots clés : SARS-Cov-2; thromboses; coagulopathies; D-dimères; anticoagulation.

Abstract

Since the SARS-CoV-2 pandemic outbreak, growing evidence suggests that patients suffering from COVID-19 are at increased risk of thrombotic events. The sepsis-related activation of the coagulation combined with a high prevalence of common thrombotic risk factors could contribute to this prothrombotic state. COVID-19, especially in its severe form, is associated with a coagulopathy responsible for an increased incidence of venous and arterial thrombosis, pulmonary embolism, and microvascular thrombosis. Biologically, it results in increased D-dimer levels, which have diagnostic and prognostic relevance. Depending on its severity, the COVID-19 infection requires a treatment with low molecular-weight heparin (LMWH) at preventive or semi-therapeutic doses. In case of proven or strongly suspected thrombosis, anticoagulation at therapeutic doses is recommended.

Keywords: SARS-Cov-2; thrombosis; coagulopathy; D-dimers; anticoagulation.

INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables (1). En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de *Coronavirus disease appeared in 2019* (COVID-19) pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), puis *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) par le comité international de taxonomie des virus (2). Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique, responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels. Il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans (3). Le SARS-CoV-2 utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) afin de pénétrer dans la cellule hôte (4). Cette phase d'invasion virale est suivie, chez certains patients, d'une réaction immunitaire inadaptée, marquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire et du syndrome inflammatoire, en général huit à dix jours après les premiers symptômes (5). Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée « tempête » cytokinique, peut être associée à une coagulopathie, l'ensemble correspond, pour certains auteurs, à un sepsis viral (6). Le SARS-CoV-2 semble être associé à un risque disproportionné de thromboses. Il s'agit de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, d'embolies pulmonaires, de thromboses microvasculaires mais aussi de thromboses artérielles entreprenant de multiples autres lits vasculaires de taille variable. Ainsi 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 de point de vue pronostique mais également thérapeutique. Un faisceau d'arguments clinico-biologiques (5,7) révèle les multiples facettes vasculaires thrombotiques de l'infection par SARS-CoV-2 et plaide pour une implication de la balance hémostatique dans le pronostic sombre de certains patients infectés (8-10). Nous proposons à travers cet article d'avancer des hypothèses et des arguments physiopathologiques qui seraient à l'origine de ce fardeau vasculaire en soulignant les différentes perspectives thérapeutiques qui en découlent.

1. DESCRIPTION DE LA COAGULOPATHIE

1.1 Thromboses et COVID-19

Les complications respiratoires sous forme d'une pneumonie sont au premier plan du COVID-19, avec une évolution potentielle vers un syndrome de détresse res-

piratoire aiguë (SDRA) menant à de nombreuses admissions en unités de soins intensifs (USI) (11). Les complications thromboemboliques semblent être particulièrement fréquentes et associées à un risque accru de décès (12). Il s'agit de thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs, d'embolies pulmonaires (EP) et de thromboses sur cathéters (13). Outre la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) classique, les autres complications thrombotiques sont des thromboses artérielles (infarctus du myocarde, AVC), des occlusions thrombotiques de filtre d'hémodialyse, de cathéters et d'équipements d'oxygénation extra-pulmonaire (14).

1.2 Thromboses microvasculaires et microangiopathies thrombotiques (MAT)

Le développement de microthrombi intrapulmonaires semble être une complication particulièrement fréquente du COVID-19 (15). C'est ce que suggèrent les études d'autopsie. En effet, les résultats post-mortem des patients de COVID-19 montrent de thrombi microvasculaires typiques riches en plaquettes dans les petits vaisseaux des poumons et d'autres organes, pouvant faire suspecter une MAT. Ces microthromboses seraient la conséquence d'une réaction inflammatoire sévère (concept d'immunothrombose). L'activation de la coagulation constitue un mécanisme bien connu de protection vis-à-vis des agents infectieux cernés par la fibrine et les autres composants des caillots. Ces caillots riches en plaquettes et en fibrine sont probablement favorisés par la dysfonction endothéliale induite par l'infection virale (16). Les cellules endothéliales représentant près d'un tiers des cellules des alvéoles pulmonaires, sont la cible directe du SARS-CoV-2 qui se lie au récepteur de l'ACE2 largement exprimé à leur surface (17). Les microthrombi observés dans le COVID-19 rappellent ceux des syndromes de MAT. Par ailleurs, la présence de schizocytes n'est pas observée en cas de COVID-19. Ces microthrombi intra-pulmonaires sont toutefois difficiles à diagnostiquer, y compris par imagerie (18).

1.3 Coagulation intravasculaire disséminée

Les patients avec COVID-19 peuvent combiner plusieurs facteurs de risque thrombotique (un âge potentiellement élevé, une mobilisation réduite, un état infectieux et une décompensation respiratoire). D'autre part, la tempête de cytokines pro-inflammatoires à valence pro-coagulante, le SDRA, l'hypoxie et peut-être l'action directe du virus sur les cellules endothéliales, engendrent une activation majeure de la coagulation, avec des taux du facteur VIII et du facteur von Willebrand extrêmement élevés (19, 20). Ceci peut parfois aboutir à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) qui est biologiquement atypique par rapport aux CIVD classiques ou celles liées à un choc septique (21).

1.4 Anticorps antiphospholipides (APL)

La tempête cytokinique impressionnante engendrée par l'infection par SARS-CoV-2 ainsi que la description simultanée de thrombi dans différents territoires vasculaires évoqueraient les dégâts d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAPL). La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (APL) semble être particulièrement fréquente chez les patients avec COVID-19 présentant un SDRA. En effet la publication des résultats de la recherche des APL chez 56 patients infectés par le SARS-CoV-2 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 (13, 22). Trois cas de patients atteints de COVID-19, hospitalisés en soins intensifs en Chine ont été suspectés d'avoir présenté un syndrome des antiphospholipides (SAPL) (23). Il s'agissait de patients victimes de thromboses artérielles avec infarctissements multiviscéraux. Ces trois patients avaient des anticardiolipines de type IgA et des anti-β2-glycoprotéine I de type IgA et IgG. La

recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique était négative chez ces trois patients. Les états inflammatoires ou infectieux peuvent conduire à une positivité transitoire des anticorps anticardiolipides ou d'un anticoagulant circulant de type lupique qui contribue alors à majorer le risque thrombotique. Cependant, les critères de classification du SAPL, dits « critères de Sydney » (2006) rappellent qu'une confirmation de la positivité des anticorps doit être réalisée douze semaines au moins après l'épisode aigu par les techniques adaptées (24). Cependant la pertinence clinique de cette observation, et notamment le lien avec un éventuel état pro-thrombotique, n'est pas élucidée.

2. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

De nombreux phénomènes sont évoqués et probablement intriqués dans la coagulopathie liée au COVID-19 parmi lesquels un excès de l'inflammation lié à la libération massive de cytokines, une activation des plaquettes, une stase vasculaire et une dysfonction endothéliale (Figure 1). Les comorbidités préexistantes font également le lit d'événements thrombotiques (20). Le

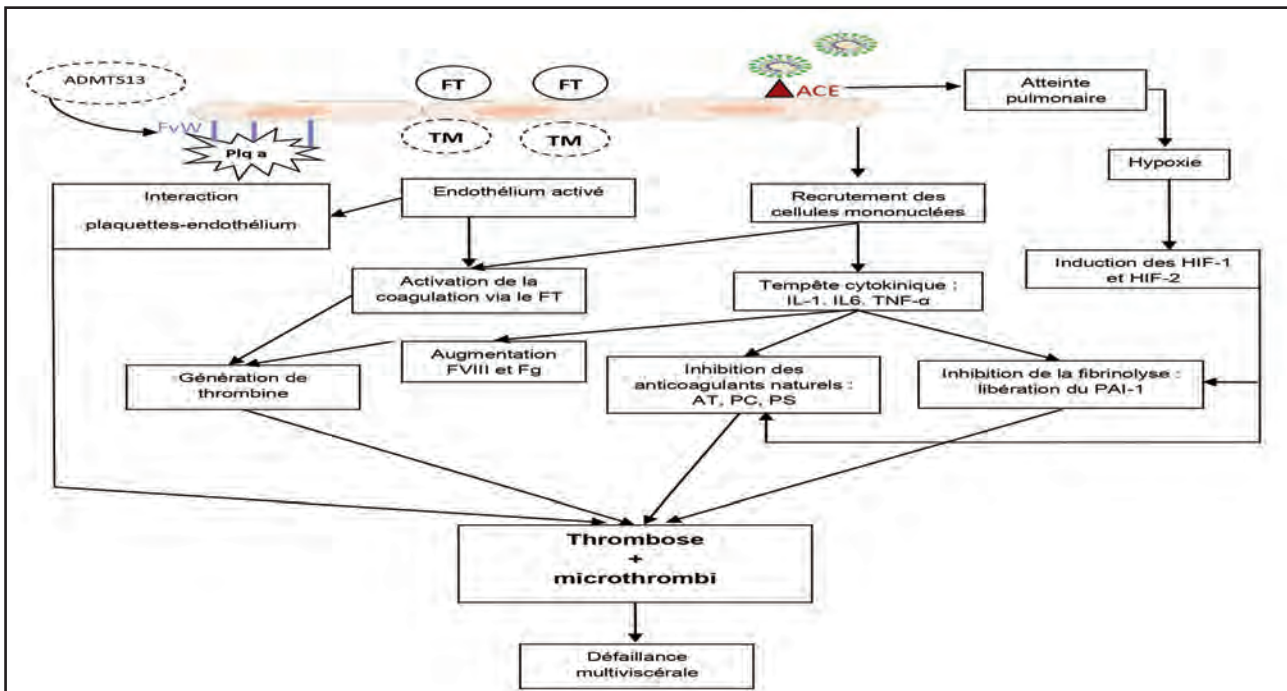


Figure 1. Mécanismes physiopathologiques de la coagulopathie du SARS-CoV-2.
 a : activé; ACE2: Angiotensin-Converting Enzyme; F: facteur; Fg: fibrinogène; FT: facteur tissulaire; FvW: Facteur Von Willebrand; HIF: Hypoxia induced factor; IL: Interleukine; PAI-1: Plasminogen activator Inhibitor-1; PC : Protéine C; Plq: Plaquettes; PS: Protéine S; TM: thrombomoduline; TNF-α: Tumor Necrosis Factor α.
 L'entrée du virus dans le pneumocyte II via le récepteur ACE2 active l'immunité innée et principalement les macrophages, les PNN et les cellules dendritiques. Celles-ci vont produire des chemokines et cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1 et IL-6) 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. Cette tempête cytokinique va favoriser la libération de PAI-1, l'inhibition des anticoagulants naturels (AT, PC, PS) et l'augmentation des taux de FVIII et du Fg. 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 qui est soutenue par l'activation plaquettaire. L'activation de l'endothélium, secondaire à une atteinte virale spécifique et/ou une activation du complément, favorise la coagulation et l'interaction avec les plaquettes circulantes ce qui aboutit à un dépôt intra-alvéolaire de fibrine. 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 concourent à activer la coagulation, à supprimer la fibrinolyse et à inhiber les anticoagulants naturels. 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. L'ensemble des stimuli peuvent générer la survenue de thromboses, voire de coagulation intravasculaire disséminée, et donc de défaillance multiviscérale.

virus utilise le récepteur de l'ACE2 pour son invasion cellulaire. Ce récepteur, ubiquitaire, est exprimé à la surface des cellules endothéliales. L'analyse histologique post-mortem de trois patients en défaillance multiviscérale retrouvait une inflammation endothéliale dans tous les organes atteints (poumon, reins, muqueuse intestinale, cœur) associée à une présence du virus dans ces cellules endothéliales suggérant une implication directe du virus dans l'apparition de la dysfonction endothéliale. Cette dernière pourrait être génératrice d'un état pro-coagulant systémique en plus de l'atteinte d'organe spécifique (17). Si l'on reprend la triade de Virchow décrivant les mécanismes de la thrombose veineuse, trois facteurs peuvent être mis en jeu: l'hypercoagulabilité, l'agression endothéliale et la stase veineuse. L'hypercoagulabilité est soulignée par le fait qu'une des caractéristiques histologiques du dommage alvéolaire diffus présent dans la COVID-19 est le dépôt de fibrine et le recrutement de cellules mononuclées. Ce dépôt de fibrine est en lien avec un excès d'activation de la coagulation. Une partie de la coagulopathie du COVID-19 peut être due aux interactions entre l'activation de la coagulation et l'inflammation lors du sepsis. Il s'agit du concept de thrombo-inflammation (parfois appelée immuno-thrombose) (25). L'un des principaux facteurs déclenchant est la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6). Il en résulte une activation de la coagulation, principalement du fait de la libération du facteur tissulaire (FT) par les cellules mononuclées (favorisant la génération de thrombine), ainsi que de l'activation des plaquettes et de leur interaction avec l'endothélium activé. Les lésions endothéliales entraînent la libération du facteur von Willebrand (vWF) qui sature l'activité de *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13* (ADAMTS13) qui est la protéase spécifique de la dégradation du vWF. Ainsi, les multimères de hauts poids moléculaires du vWF vont favoriser les interactions entre les plaquettes et la paroi vasculaire aboutissant à la formation de micro-thrombi. Les taux élevés d'antigène du vWF et du FVIII rapportés par l'étude de Helms *et al*, plaident en faveur d'une inflammation endothéliale importante (13). Actuellement, il n'existe pas de données publiées sur les concentrations de l'ADAMTS13 chez les patients atteints d'une infection grave par le COVID-19. Ensuite, l'activation de la coagulation se propage par l'association d'une inhibition des facteurs anticoagulants naturels (antithrombine, protéines C et S) et de la suppression de la fibrinolyse par la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type I (PAI-1). La profondeur de l'hypoxie observée au cours de l'infection à SARS-CoV-2, est un facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité. L'hypoxie est responsable de l'activation de la voie de signalisa-

tion des protéines HIFs (*hypoxia inducible transcription factors*) qui vont stimuler la transcription de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et inhiber la synthèse des anticoagulants naturels (26). Un des mécanismes d'action des neutrophiles dans la lutte contre un microbe est la néotose. C'est un type de mort cellulaire « active ». En effet, le neutrophile expulse à la manière d'un filet son contenu. Suite à une inflammation, ces filets thrombogènes bloquent les plaquettes activées et favorisent la formation du caillot fibrinoplaquettaire (27). L'autopsie des organes endommagés chez des patients qui ont succombé au SARS-CoV-2 a montré une infiltration massive par des neutrophiles (28). Par ailleurs, la culture des neutrophiles provenant de témoins sains en présence de sérums provenant de patients infectés par SARS-CoV-2 a montré en microscopie à fluorescence la formation de pièges extracellulaires des neutrophiles (29). Au total, la néotose serait donc un mécanisme qui favoriserait la formation du caillot et sa croissance. Cette hyperactivation de la coagulation se couple à une hypofibrinolyse. Le rôle de la fibrinolyse est de dégrader la fibrine, grâce à l'action de la plasmine. La plasmine est elle-même issue du plasminogène, et est sous la dépendance de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'urokinase. Ces deux enzymes sont relarguées en situation inflammatoire et sont inhibées par le PAI-1 (30). Lors de l'épidémie de SARS-CoV-1, des taux sanguins élevés de PAI-1 étaient retrouvés chez les patients infectés (31). Une étude publiée en 2013 par Gralinski *et al.*, s'est intéressée à la fibrinolyse en utilisant un modèle murin infecté par des doses croissantes de SARS-CoV-1 (32). Celle-ci retrouvait que la persistance des dépôts de fibrine était médiée par une sur-expression du PAI-1 qui dépassait les capacités de l'urokinase et de l'activateur tissulaire du plasminogène (32). Une des explications pour ces taux élevés de PAI-1 est l'induction de la voie du TGF- β 1 constatée dans les cellules alvéolaires des patients décédés du SARS-CoV-1 (33). Le rôle délétère du PAI-1 est d'autant plus plausible que des données de lavage bronchiolo-alvéolaire chez des patients en SDRA retrouvaient des niveaux élevés de PAI-1 (34).

La présence d'anticoagulants circulants lupiques a été également rapportée, bien que leur potentiel pro-thrombotique reste à confirmer (13). Au-delà de l'hypercoagulabilité, une agression endothéliale directe est identifiée. Celle-ci semble liée à deux facteurs: une atteinte virale spécifique, et une atteinte médiée par le complément. En effet, l'équipe de Varga *et al.*, a publié une série de trois nécropsies retrouvant des inclusions virales au sein des cellules endothéliales rénales, pulmonaires, hépatiques et cardiaques, associées à une endothélite (17). Cette observation est à corrélérer à la

présence du récepteur ACE2 au niveau de l'endothélium et que le SARS-CoV-2 infecte directement des organoïdes issus de vaisseaux humains (35, 36). La participation du complément est elle même soulignée par une série de cinq patients présentant un SDRA avec des lésions cutanées pour lesquels une analyse histologique a été effectuée (37). Cette étude retrouvait des dépôts de C5b-9 et de C4d au sein de l'endothélium, avec une colocalisation en immunofluorescence avec la protéine S du virus. Une agression endothéliale médiée par le complexe d'attaque membranaire (issu de l'activation de la voie alterne et de la voie des lectines) est donc également suspectée.

3. MARQUEURS BIOLOGIQUES

Les anomalies biologiques les plus fréquemment observées chez les patients COVID-19 présentant une coagulopathie sont une augmentation de la concentration des D-Dimères (DD), une diminution relativement modeste du nombre de plaquettes et un allongement du temps de Quick (TQ) et du temps de céphaline avec activateur (TCA). Ces anomalies sont détaillées ci-dessous (38): Une élévation importante des DD est fréquemment observée chez les patients admis en USI et/ou qui décèdent.

Le TQ et le TCA peuvent être légèrement allongés dans les formes graves suite à l'activation de la cascade de la coagulation par le processus infectieux.

Environ 5% des patients présentent une numération plaquettaire inférieure à $100.000/mm^3$. Toutefois, une thrombocytopenie légère ($<150.000/mm^3$) peut être observée chez 70 à 95 % des patients atteints de forme grave. La thrombocytopenie ne s'est pas avérée être un indice prédictif significatif de l'évolution de la maladie. Les concentrations de fibrinogène se situent à la limite supérieure de la normale

Les concentrations plasmatiques d'antithrombine sont plus faibles chez les non-survivants de COVID-19 que chez les survivants. Cependant, les concentrations plasmatiques sont rarement inférieures à 80% de la normale. La combinaison d'une thrombocytopenie, d'un TQ et d'un TCA allongés et d'une augmentation des D-dimères suggère une CIVD, bien que le profil biologique soit nettement différent de la CIVD observée dans les sepsis. En effet, la CIVD observée lors du COVID-19 est caractérisée par un nombre de plaquettes plus élevés, une fibrinogénémie plus élevée et un taux de l'antithrombine plus augmenté. La plupart des patients atteints de COVID-19 ne seraient d'ailleurs pas classés comme ayant une CIVD selon le score de l'ISTH.

Les résultats post-mortem des patients de COVID-19 montrent des thrombi microvasculaires typiques riches en plaquettes dans les petits vaisseaux des poumons et d'autres organes, pouvant faire suspecter une MAT. Cependant, il n'y a pas de schizocytes au frottis sanguin

et le nombre de plaquettes est plus élevé que ce qui s'observe lors de MAT classique.

Des concentrations accrues de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α et les interleukines (IL), dont l'IL-1 et l'IL-6 s'observent dans les formes graves. L'IL-6 peut induire l'expression du FT sur les cellules mononucléaires, ce qui déclenche ensuite l'activation de la coagulation et la génération de thrombine. Le TNF- α et l'IL-1 sont les principaux médiateurs entraînant une suppression des voies anticoagulantes endogènes. Les patients les plus gravement touchés présentent un profil de tempête cytokinique, caractérisé par de fortes concentrations de cytokines et de chémokines pro-inflammatoires.

4. PRÉVENTION ET TRAITEMENT DE LA COAGULOPATHIE LIÉE AU SARS-COV-2

4.1 Traitement préventif

L'ensemble des sociétés savantes stipulent dans leurs préconisations actuelles que tous les patients, y compris les malades non critiques, qui nécessitent une hospitalisation pour une infection à COVID-19 doivent recevoir une dose prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), sauf s'ils ont des contre-indications (saignement actif et numération plaquettaire $< 25 000/mm^3$) (21). Ce traitement peut consister en enoxaparine 4000 UI/24h en SC ou tinzaparine 3500 UI/2h en SC. Le fondaparinux 2,5 mg/24h en SC est une alternative si la clairance de la créatinine (ClCr) est supérieure à 50 mL/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère, on peut proposer comme alternative à la calciparine peu maniable : l'enoxaparine 2000 UI/2 h en SC. Chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH), il est recommandé d'utiliser le danaparoiide sodique (Figure 2). En cas de risque thrombotique élevé, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000 UI/12h en SC ou 6000 UI/12h en SC si le poids > 120 kg. En cas d'insuffisance rénale (ClCr < 30 mL/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24 h (39). 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 en SC, ou par HNF à la dose de 500 UI/kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère.

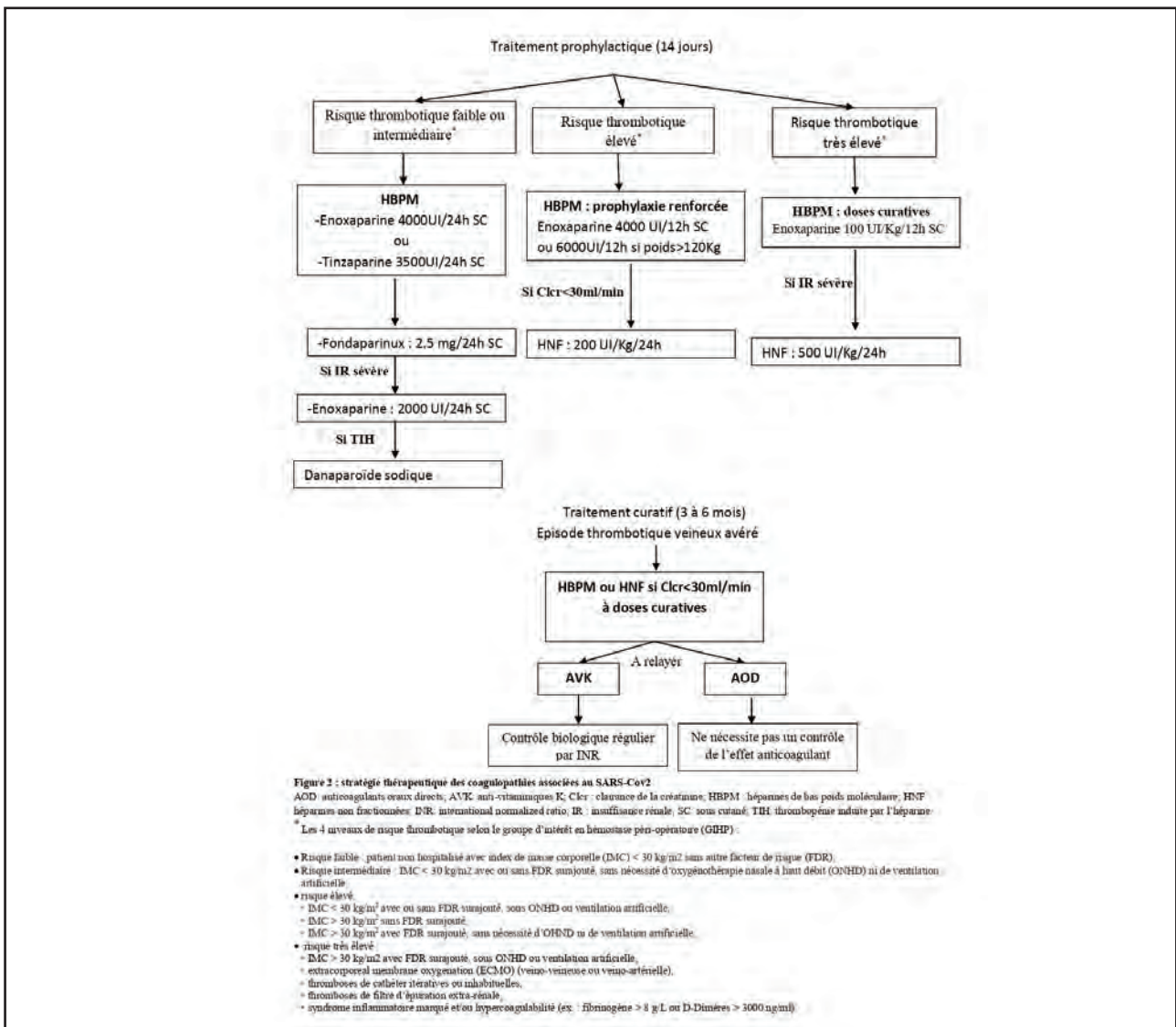
La surveillance biologique de l'efficacité s'effectue sur la mesure de l'activité anti-Xa. Pour l'HNF, une mesure est effectuée à 4 heures d'une modification de posologie et toutes les 48 heures. L'objectif est d'obtenir une concentration entre 0,3 et 0,5 UI/mL lors d'un traitement prophylactique renforcé (dose de départ 200 UI/kg/24 h), et entre 0,5 et 0,7 UI/mL lors d'un traitement curatif (dose de départ 500 UI/kg/24 h) si le risque

de saignement est maîtrisé. Pour les HBPM, le dosage de l'activité anti-Xa est effectué 4 heures après la troisième injection et l'objectif dépend de l'HBPM choisie (39). La question de poursuivre la thromboprophylaxie de la MVTE, une fois le patient sorti de l'hôpital, se pose notamment pour la catégorie des patients à risque majoré. La poursuite d'une HBPM jusqu'à 14 jours au total, hospitalisation comprise, chez les patients associant au moins deux facteurs de risque de MVTE est une option validée chez des patients non COVID dans l'essai MEDENOX (40).

4.2 Traitement curatif

La survenue d'un épisode thrombotique veineux chez un patient COVID-19 avéré ou suspect doit nécessiter l'hospitalisation afin de réaliser les examens du diagnostic, le scanner pulmonaire ou l'angiostScanner si une EP est suspectée et le bilan biologique. Il faut recourir à

l'HBPM ou à l'HNF (si ClCr < 30 mL/min). En outre, l'héparine aurait des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être un avantage supplémentaire dans l'infection COVID où les taux de cytokines pro-inflammatoires sont nettement élevés. Un relais sera pris par un AVK ou un anticoagulant oral direct (AOD). Les AOD ont l'avantage de ne pas nécessiter le contrôle biologique de l'effet anticoagulant par la réalisation d'INR. Cependant, il faut s'assurer de la normalité du bilan hépatique avant leur prescription. La prescription d'anticoagulant oral expose à des interactions médicamenteuses qui doivent être rappelées. S'agissant d'un évènement thromboembolique veineux survenu dans un contexte provoqué par l'infection, la durée du traitement anticoagulant après un épisode confirmé de MVTE chez un patient COVID est de trois à six mois (Figure 2) (39).



CONCLUSION

La coagulopathie liée à l'infection à SARS-CoV-2 a des spécificités liées à l'atteinte endothéliale et l'excès d'inflammation. La fréquence des événements thrombotiques dans les formes graves de COVID-19 impose une

surveillance biologique régulière des paramètres d'hémostase et d'inflammation afin d'identifier les patients les plus à risque. L'administration d'une anticoagulation prophylactique pourrait limiter l'impact de cette hypercoagulabilité.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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;382:727-733.
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, *et al.* SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020;395:949-950.
3. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015;18:398-401.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-273.
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. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, *et al.* SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395:1517-1520.
7. 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;579:265-269.
8. 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;18:844-847.
9. Arachchilage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1233-1234.
10. Sassi M, Kaabar MY, Khefacha L, Nasr A, Nsiri B. Le SARS-CoV2 au cœur des vaisseaux : de la réalité clinico-biologique aux hypothèses physiopathologiques. *RTBC* 2020;27:33-40.
11. Hermans C, Lambert C. COVID-19 : une maladie thrombotique? *Louvain Med* 2020;139:277-282.
12. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood* 2020;136:381-383.
13. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, *et al.* High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multi-center prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089-1098.
14. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1-7.
15. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost* 2020;46:777-780.
16. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020;46:1105-1108.
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-1418.
18. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, *et al.* COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020;189:1044-1049.
19. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020;190:62.
20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034.
21. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1023-1026.
22. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus antico-

agulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:2064-2065.

23. 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:e38.

24. Miryakis S, Lockshin MD, Atsumi T. International consensus statement preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.

25. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer* 2016;2:16037.

26. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77-83.

27. Poli C, Renier G, Jeannin P, Chevaller A, Beauvillain C. Nétose et autoimmunité. *Rev Fr Lab* 2014;462:59-63.

28. 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:e20200652.

29. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, *et al.* Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020;5:e138999.

30. Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H, Van der Poll T, Büller HR, Hack CE, *et al.* Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. *Clin Sci* 1995;88:587-594.

31. Wu YP, Wei R, Liu ZH, Chen B, Lisman T, Ren DL, *et al.* Analysis of thrombotic Factors in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients. *Thromb Haemost* 2006;96:100-101.

32. 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:e00271-13.

33. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, *et al.*

Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol* 2006;210:288-297.

34. Idell S, Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003;31:213-220.

35. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.

36. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, *et al.* Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;18:905-913.

37. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1-13.

38. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:438-440.

39. Tala S, Spectreb G, Kornowskia R, Perl L. Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know So Far? *Acta Haematol* 2020;143:417-424.

40. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, *et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.