

MISE AU POINT / UPDATE

Hémostase et COVID-19

Hemostasis in COVID-19

Hamid Merdji^{1,2*} • Laurent Sattler³ • Sibylle Cunat¹ • Ferhat Meziani^{1,2} • Julie Helms^{1,4}

Reçu le 19 octobre 2020 ; accepté le 1 décembre 2020.

© SRLF 2021.

Résumé

Les patients atteints de formes graves de COVID-19 sont à haut risque de complications thrombotiques, en rapport avec une coagulopathie induite par le SARS-CoV-2, ce qui aggrave leur pronostic. Les mécanismes physiopathologiques de cette coagulopathie incluent une dysfonction endothéliale en partie expliquée par un état hyper-inflammatoire et l'activation de la coagulation qui en découle. Les bilans standard d'hémostase ne semblent pas suffisants pour évaluer ce sur-risque thrombotique et la thromboprophylaxie de ces patients doit probablement être renforcée.

Mots-clés : SARS-CoV-2, COVID-19, embolie pulmonaire, thromboprophylaxie, thromboses

Abstract

Patients with severe COVID-19 pneumonia are at high risk of thrombotic complications related to coagulopathy induced by CoV-2-SARS, which worsens their prognosis. The pathophysiological mechanisms of this coagulopathy include endothelial dysfunction partly explained by a hyperinflammatory state and the resulting activation of coagulation. Current methods for assessing hemostasis do not seem to be enough to evaluate this thrombotic over-risk and the thromboprophylaxis goals probably needs to be increased.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pulmonary embolism, thromboprophylaxis, thrombosis

Introduction

« D'après une source médicale, l'enseignant de l'Oise, âgé de 60 ans, avait le COVID-19 mais il est décédé d'une embolie pulmonaire massive. Il n'est donc pas mort directement du coronavirus ». Fin février 2020, la France découvre les premiers cas de COVID-19 sur son territoire. L'un des premiers décès médiatisés, celui d'un enseignant, est loin d'être aussi anecdotique qu'il n'y paraît.

En effet, les premiers travaux en faveur d'un sur-risque thrombotique chez ces patients ont été publiés à compter du mois de mars 2020 [1, 2], rapportant des événements thrombotiques notamment des embolies pulmonaires (EP) mettant directement en jeu le pronostic vital, notamment

dans les formes les plus graves de COVID-19, à savoir le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

L'entrée du virus dans les cellules endothéliales se fait via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2), qui est présent à la surface de cellules endothéliales artérielles et veineuses de nombreux organes [3]. Les cellules endothéliales participent à la régulation des réactions inflammatoires et immunitaires locales et systémiques, et induisent la libération de cytokines pro-inflammatoires [4]. L'IL-6 particulièrement jouerait un rôle majeur dans l'activation des cellules endothéliales à la phase précoce de l'inflammation, en augmentant la perméabilité vasculaire, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules endothéliales, et l'activation du complément [5]. L'endothélium devient

*Pr Julie Helms

Service de Médecine Intensive- Réanimation – Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

✉ julie.helms@chru-strasbourg.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



alors pro-adhésif et procoagulant, avec apparition de thromboses micro et macrovasculaires. Cette atteinte endothéliale pourrait par ailleurs expliquer l'atteinte multisystémique du virus [6].

La compréhension de la coagulopathie induite par le SARS-CoV-2 est cruciale, afin d'en faire le diagnostic le plus précocement possible, et optimiser la gestion de la thromboprophylaxie. À ce jour cependant, l'absence d'études prospectives ne permet pas d'élaborer des recommandations solides quant à l'attitude thérapeutique à adopter.

L'objet de cette revue est de présenter une mise à jour des connaissances actuelles sur le risque thrombotique dans la COVID-19, les hypothèses physiopathologiques et les recommandations des sociétés savantes pour la prévention de ce risque thrombotique.

Les patients COVID-19 sont à haut risque d'événements thrombotiques

L'une des premières études décrivant les résultats d'autopsies complètes, réalisées chez 12 patients décédés de COVID-19 en Allemagne, a mis en évidence des atteintes thrombotiques sévères inattendues [7]. En effet, une EP massive s'est révélée être la cause du décès dans 33 % (4 sur 12) des cas, alors même que ce diagnostic n'avait pas été suspecté avant le décès. Chez ces quatre patients, une thrombose veineuse profonde (TVP) a également été retrouvée. Dans trois autres cas, les patients étaient porteurs d'une TVP mais sans EP. Par ailleurs, la TVP était bilatérale chez tous ces patients. De nombreux travaux anatomo-pathologiques ont retrouvé des résultats similaires par la suite [8].

L'épidémiologie des complications thrombotiques reste cependant difficile à établir, la plupart de ces études étant des cohortes rétrospectives et l'incidence dépendant de la fréquence du dépistage [2, 9, 10].

Patients hospitalisés hors-réanimation

Une étude française monocentrique rétrospective, a mis en évidence une incidence de 3,4 % d'EP chez 1 696 patients soumis à un scanner thoracique pour suspicion ou suivi de COVID-19 [9]. Parmi ces patients, 106 ont été injectés du fait d'une suspicion d'EP, permettant de mettre en évidence une EP chez 30 % [IC 95 % : 22 %-40 %] des cas.

Dans une grande étude française multicentrique rétrospective sur 1 240 patients hospitalisés ayant bénéficié d'un angioscanner, une EP était retrouvée dans 8,3 % (103 sur 1 240) des cas [11]. Parmi ceux-ci, il y avait 50,5 % (52 sur 1 240) d'EP à risque faible, 11,6 % (12 sur 1 240) à risque moyen à faible, 6,8 % (7 sur 1 240) à risque moyen à élevé, et 31,1 % (32 sur 1 240) à risque élevé de gravité. De manière intéressante, les facteurs de risque

« classiques » de MTEV n'étaient pas associés au risque d'EP chez les patients COVID-19. En analyse multivariée, le sexe masculin, le taux de CRP à l'admission, le délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation étaient des facteurs indépendamment associés à un risque d'EP durant l'hospitalisation ($p < 0.05$). Une anticoagulation curative en pré-hospitalier ou préventive en per-hospitalier était protectrice ($p < 0.001$). Le transfert en réanimation (13,5 vs 31,1 %) et le recours à la ventilation mécanique (7,3 vs 24,3 %) étaient plus importants chez les patients avec une EP que ceux ne présentant pas d'EP ($p < 0.001$).

Patients hospitalisés en réanimation

Dans une cohorte rétrospective incluant 184 patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19 aux Pays-Bas, la probabilité cumulée d'événements thrombotiques malgré thromboprophylaxie, en l'absence de toute stratégie de dépistage systématique, était de 31 % à environ 2 semaines de suivi [10], soit 27 % [IC 95 % : 17-37 %] pour les événements veineux (TVP, thromboses de cathéter et EP) et 3,7 % [IC 95 % 0-8.2 %] pour les événements artériels (AVC ischémiques et infarctus du myocarde (IDM)). L'EP était la complication la plus fréquente, chez environ 26 % des patients.

Dans une cohorte prospective multicentrique, 64 événements thrombotiques cliniquement significatifs ont été diagnostiqués chez 150 patients de réanimation. Il s'agissait principalement d'EP chez 16,7 % (25 sur 150) des patients, diagnostiquées sur 100 angioscanners thoraciques réalisés sur des arguments cliniques ou biologiques (dégradation inattendue de l'hématose, cœur pulmonaire aigu, augmentation brutale du taux de D-Dimères). Ces événements thrombotiques étaient majoritairement veineux, mais 2 accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, une ischémie de membre inférieur et un cas d'ischémie mésentérique ont également été mis en évidence. Ces données sont d'autant plus préoccupantes que l'ensemble des patients était sous traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire ou non fractionnée : 70 % à dose préventive et 30 % à dose curative.

Des thromboses de filtres d'épuration extra-rénale, d'oxygénateurs d'ECMO ont également été observées. Ces patients ont été comparés avec une cohorte historique de patients hospitalisés pour un SDRA non-COVID. Le risque de thromboses (OR = 2,6 [1.1 – 6.1], $p = 0,035$) et d'embolies pulmonaires (OR = 6,2 [1.6 – 23.4], $p = 0,01$) était significativement augmenté chez les patients admis en réanimation pour SDRA sur COVID-19.

De nombreuses autres études confirment l'incidence élevée de TVP (de 36 à 69 %) et d'EP (de 20,6 à 33 %) dans les formes sévères de COVID-19, malgré une anticoagulation préventive au minimum [2, 12, 13].

Enfin, de nombreux travaux anatomo-pathologiques chez des patients décédés de formes graves de COVID-19 ont mis en évidence la présence de microthromboses vasculaires. Ces dernières sont probablement impliquées dans les différentes défaillances d'organes provoquées par l'infection par le SARS-CoV-2, que ce soit au niveau cardiaque [14], au niveau de petites artères pulmonaires [7], au niveau de capillaires péri-tubulaires et glomérulaires rénaux [15] voire dans les vaisseaux du derme superficiel [16].

Parallèlement à l'augmentation du risque thrombotique, une coagulopathie spécifique a été décrite.

La COVID-19 est responsable d'une coagulopathie

Les paramètres d'hémostase classiquement dosés en routine, tels que la numération plaquettaire, le temps de céphaline activé (TCA), le taux de prothrombine (TP) et l'*international normalized ratio* (INR), restent dans des valeurs normales pour la majorité des patients COVID-19, y compris les plus graves, que ce soit ceux hospitalisés en réanimation ou ceux présentant des événements thrombotiques [17–20]. À titre d'exemple, chez 150 patients de réanimation, les valeurs de la numération plaquettaire, du TP et du TCA étaient dans les limites de la normale chez 80 %, 72 % et 67 % d'entre eux respectivement [19]. Ces paramètres standard de la coagulation ne semblent donc pas suffisants pour évaluer la coagulopathie induite par la COVID-19.

La cinétique d'évolution des D-dimères pourrait être plus intéressante dans ce contexte. En effet, de nombreuses études mettent en évidence la valeur pronostique de l'augmentation des D-dimères chez les patients COVID-19 [17, 21–23]. L'ensemble de ces données récentes suggère qu'un taux de D-dimères élevé reflète indirectement la présence d'une coagulopathie et est associé à une morbi-mortalité augmentée chez les patients COVID-19 hospitalisés. Les D-dimères sont les produits de dégradation spécifiques des polymères de fibrine stabilisée (par le facteur XIIIa) sous l'action de la plasmine, et constituent ainsi un marqueur de formation et de dégradation de la fibrine. Un taux élevé peut donc refléter une activation pathologique de la coagulation chez les patients COVID-19. Plus qu'une valeur isolée, la cinétique du taux de D-dimère semble plus pertinente.

Comme dans toute pathologie inflammatoire, comme le sepsis, le taux de fibrinogène (Facteur I de la coagulation) est aussi fortement augmenté chez les patients COVID-19, surtout dans les formes les plus graves [19, 23]. Une corrélation avec le risque de thrombotique, comme dans d'autres pathologies, a ainsi été évoquée [19].

Enfin, la présence, d'anticoagulants circulants de type lupique (ACC) a été rapportée dans de nombreuses études [19, 24]. Le terme « anticoagulants circulants

de type lupique » porte à confusion car son appellation « anticoagulant » provient du fait qu'*in vitro* il provoque un allongement des temps de coagulation (notamment le TCA), alors qu'*in vivo* les patients qui en sont porteurs, sont au contraire à risque de thromboses veineuses et artérielles. La présence d'ACC a été décrite dans de nombreuses autres pathologies, notamment infectieuses et même chez le sujet âgé, et leur génération fait suite à des dommages ou activations cellulaires, secondaires à un trigger infectieux, auto-immun, inflammatoire ou médicamenteux [25, 26]. Ces triggers entraînent un remodelage de la membrane plasmique de cellules vasculaires et l'exposition des phospholipides (par externalisation) qui ne sont normalement pas exposés au système immunitaire. Lorsque ces phospholipides sont exposés au système immunitaire, celui-ci peut produire ces auto-anticorps anti-phospholipides expliquant la présence des anticoagulants circulants de type lupique. Toutefois, le rôle pathogène des ACC dans la COVID-19 n'est pas établi à l'heure actuelle.

De nombreuses études ont par ailleurs retrouvé des taux de facteur VIII et de facteur de Von Willebrand (vWF) extrêmement élevés [19, 27], témoignant d'une activation endothéliale.

Enfin, plusieurs équipes ont retrouvé des anomalies des tests viscoélastiques chez les patients COVID-19 graves, de type thromboélastographie (TEG®), thromboélastométrie (ROTEM®) ou sonohéométrie (Quantra®) [20]. Ces examens réalisables « au lit du patient » permettent une analyse des propriétés viscoélastiques du caillot sanguin tout au long du processus de coagulation et peuvent mettre en évidence une hyper-fibrinolyse, à la différence des tests de coagulation conventionnels. Les résultats chez les patients COVID-19 en réanimation dans deux études rétrospectives italiennes, retrouvaient un état hypercoagulable [27] avec une accélération de la formation et une plus grande fermeté des caillots [28]. L'utilisation de ces tests viscoélastiques réalisés sur du sang total pourrait potentiellement être utile pour mieux explorer l'hypercoagulabilité et prédire les événements thrombotiques dans ce contexte.

À la lumière de ces données, le bilan de coagulation minimal des patients COVID-19 devrait inclure le taux de prothrombine, le fibrinogène, le TCA et les D-dimères.

La coagulopathie induite par la COVID-19 n'est généralement pas une coagulopathie intravasculaire disséminée

Ces troubles de la coagulation induits par la COVID-19 ne sont pourtant pas ceux attendus au cours d'un sepsis. En effet, dans la majeure partie des cas, il ne s'agit pas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [29–32]. Ainsi, contrairement aux données initiales en

provenance de Chine, où certaines équipes rapportaient jusqu'à 71 % de CIVD chez les patients décédés de COVID-19 [23], les travaux ultérieurs n'ont pas retrouvé ce type de coagulopathie. À titre d'exemple, dans une cohorte prospective de 150 patients admis pour COVID-19 en réanimation, la prévalence de CIVD, selon le score utilisé, était soit nulle (score ISTH [33] de l'*International Society of Thrombosis and Haemostasis*), soit de 2,7 % (score JAAM-DIC 2016 [34]). Même le score SIC pour « *sepsis induced coagulopathy* », qui détecte de façon aspécifique les patients « à risque » de développer une CIVD induite par le sepsis [35], n'était positif que chez 14,7 % des patients (22 patients sur 150). Ces résultats tranchent avec l'incidence habituelle de la CIVD au cours du choc septique par exemple, qui est de l'ordre de 35 % [36].

Mécanismes physiopathologiques à l'origine de la coagulopathie de la COVID-19

Si les mécanismes impliqués dans la thrombose sont complexes, multifactoriels, et restent à ce jour encore mal compris, il apparaît évident que l'endothélium et le glycocalyx [37] jouent un rôle essentiel dans la coagulopathie induite par le SARS-CoV-2. Une fois infectée par le SARS-CoV-2 via ACE2 [38], la cellule endothéliale activée

ou endommagée libère dans la circulation sanguine le contenu de ses granules de Weibel-Palade, à savoir le vWF (le FVIII n'est pas contenu dans les granules, mais augmente secondairement via son transport plasmatique par le vWF). Le vWF agit comme un « pont », d'une part entre les plaquettes activées et les cellules endothéliales endommagées ou le sous-endothélium, et d'autre part entre les plaquettes elles-mêmes. Cette infection et inflammation de l'endothélium (ou endothélite) sont à l'origine d'une dysfonction endothéliale et participe aussi à l'hyper-expression de facteur tissulaire (FT) [32], activateur majeur de la coagulation. Les monocytes, les neutrophiles, les plaquettes et les microparticules procoagulantes circulantes se lient à l'endothélium activé et induisent la libération de pièges extra-cellulaires par les neutrophiles (*neutrophil extracellular traps* - NETs). Par conséquent, des quantités importantes de thrombine sont générées, responsables d'un état hypercoagulant. Les cellules endothéliales jouent aussi un rôle important dans la régulation des réactions inflammatoires et immunitaires locales et systémiques (Figure 1), en régulant la libération de cytokines pro-inflammatoires, comme le récepteur soluble de l'interleukine 2, l'IL-6 et le TNF- α [39]. L'IL-6 augmente la perméabilité vasculaire, mais aussi la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules endothéliales (IL-6, IL-8 et MCP-1) à l'origine

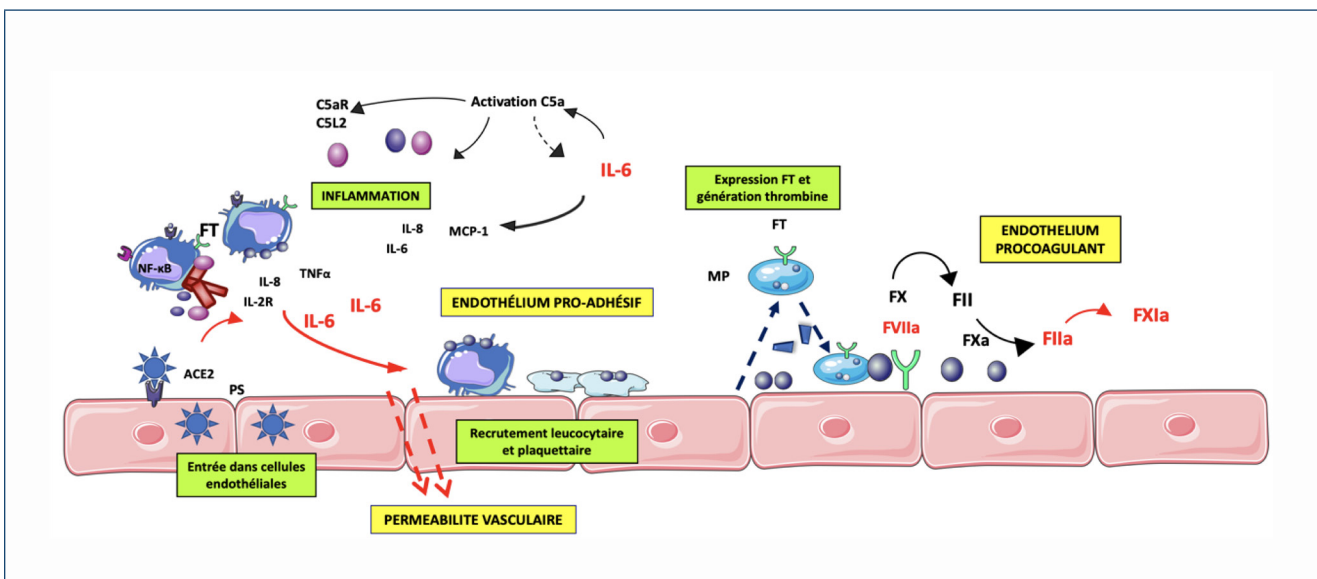


Figure 1 -

L'IL-6, en partie sécrétée par les monocytes, les lymphocytes et les cellules endothéliales en réponse à l'infection par le SARS-CoV-2, augmente la perméabilité vasculaire, mais aussi la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8 et MCP-1) par les cellules endothéliales contribuant à l'orage cytokinique. L'endothélium devient ainsi pro-adhésif. Enfin, l'endothélite participe aussi à l'hyper-expression de facteur tissulaire (FT), activateur majeur de la coagulation.

IL : interleukine. C : complément. F : facteur de la coagulation. MP : microparticules. PS : phosphatidylserine. MCP-1 : monocyte chemoattractant protein 1 (aussi appelé CCL2)

de l'orage cytokinique [40]. L'endothélium devient donc pro-adhésif (notamment par augmentation de l'expression de protéines d'adhésion tels que ICAM1 et VCAM1 [41]) et procoagulant, favorisant alors les thromboses [6].

Hors COVID-19 à ce jour, il est bien démontré que l'hypoxémie profonde des patients joue un rôle dans les capillaires pulmonaires, en entraînant une vasoconstriction hypoxique réduisant le flux sanguin et favorisant l'occlusion vasculaire [42]. L'hypoxie augmente aussi la viscosité sanguine et induit également l'activation de facteurs induits par l'hypoxie (*Hypoxia Inducible Factor*, HIF) [43]. Les HIF sont des facteurs transcriptionnels hétérodimériques composés de la sous-unité HIF- β , exprimée par toutes les cellules nucléées, et de la sous-unité HIF- α . Dans des conditions normoxiques, HIF- α est hydroxylé et dégradé. Au contraire, dans des conditions d'hypoxie, HIF- α n'est pas dégradé et se dirige vers le noyau, où il se lie à HIF- β et initie la transcription de gènes. Il en résulte une régulation positive d'un grand nombre de gènes cibles qui contribuent à l'adaptation à l'hypoxie, notamment le gène de l'érythropoïétine (EPO) (entraînant la production de davantage de globules rouges) et de VEGF (entraînant la production de davantage de vaisseaux sanguins). Cependant, certains gènes sont régulés à la baisse, notamment le FT et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) [44].

Dans un poumon sain, il existe un équilibre entre la coagulation de l'hôte et la fibrinolyse, ce qui permet de contrôler finement les dépôts de fibrine et leur influence sur la viabilité de l'épithélium pulmonaire. Il est désormais bien établi que l'activateur du plasminogène urokinase (uPA) lié à son récepteur (uPAR) augmente l'efficacité de la fibrinolyse à la surface des cellules épithéliales, éliminant ainsi les dépôts anormaux de fibrine au niveau pulmonaire [45]. L'altération de cette fonction fibrinolytique pendant l'inflammation pulmonaire (ACE2 est aussi exprimé par de nombreuses cellules alvéolaires) entraîne une accumulation anormale de fibrine dans les espaces alvéolaires en raison de l'augmentation de l'activité procoagulante [46]. Ainsi, des données de liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) de patients atteints de SDRA ont révélé la présence de fibrine et l'augmentation des niveaux de PAI-1, qui est un inhibiteur de uPA, responsable d'une diminution de l'activité fibrinolytique dans les espaces alvéolaires [47]. Des niveaux augmentés de PAI-1 ont été mesurés dans le sang de patients infectés par le SARS-CoV durant l'épidémie de 2002-2003 [48]. Une capacité réduite à cliver et à éliminer les dépôts de fibrine est délétère pour le patient car la présence d'exsudats, composés de fibrine et de matière protéique, bloque les échanges gazeux normaux [49].

Un autre facteur qui pourrait contribuer à la thrombose est la présence d'un ACC, habituellement pourvoyeur de thrombose veineuse et artérielle. Bien que les mécanismes

pathogènes par lesquels l'ACC favorise les thromboses sont probablement nombreux, ils demeurent à ce jour non complètement élucidés. Les anticorps anti-phospholipides interfèrent ainsi avec les protéines de la coagulation et de la fibrinolyse (protéine C, prothrombine, plasmine), induisent une activation cellulaire (cellules endothéliales, monocytes, plaquettes) et du complément, et favorisent la production de cytokines pro-inflammatoires [50]. Ces mécanismes déréguleraient la balance hémostatique et conduiraient à un état prothrombotique.

Certains virus sont connus pour activer la cascade de coagulation, principalement en favorisant l'expression du FT à partir des cellules endothéliales (HSV et virus de la dengue) ainsi qu'à partir des macrophages et les cellules sanguines circulantes (virus Ebola) [51]. Les manifestations cliniques des virus de la dengue et d'Ebola sont une CIVD avec des stigmates hémorragiques [52]. Les patients atteints de COVID-19 n'ont cependant habituellement pas ce phénotype de CIVD.

Quelles sont les recommandations ?

Dans ce contexte procoagulant des formes sévères de COVID-19 et malgré l'absence d'études prospectives, des propositions ont été rédigées par de nombreuses sociétés savantes pour aider les cliniciens [53–56].

Des propositions ont notamment été émises par le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose) [57], qui s'articulent autour de 4 axes : l'évaluation du risque de thrombose, la surveillance biologique de l'hémostase, la prescription du traitement anticoagulant, les mesures annexes au traitement anticoagulant pour prévenir le risque thrombotique.

Il en ressort que l'ensemble des patients hospitalisés en Réanimation relèvent du « risque thrombotique élevé » ou du « risque thrombotique très élevé ».

Il en découle l'instauration d'une anticoagulation de type héparinothérapie préventive « renforcée », voire « curative ».

Ainsi, les patients à risque thrombotique élevé relèvent selon le GFHT d'une héparinothérapie préventive « renforcée » du type :

- enoxaparine 4 000 UI/12h SC ou 6 000 UI/12h SC si 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/24h.

Il s'agit des patients avec les critères suivants :

- IMC > 30 kg/m² avec facteurs de risques surajoutés (cancer ou antécédents thrombotiques), sous oxygénation nasale haut débit (ONHD) ou ventilation artificielle
- ECMO (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 > 3 000 ng/ml)
Alors que les patients à risque thrombotique très élevé relèvent selon le GFHT d'une héparinothérapie curative du type :

- Héparine de bas poids moléculaire (HBPM), par exemple enoxaparine à la dose de 100 UI/kg/12h SC sans dépasser 10 000 UI/12h.
- ou par héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 500 UI/Kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min).

Le monitoring de l'anticoagulation proposé est le **tableau 1**.

Il est par ailleurs proposé d'arrêter tout traitement prothrombotique, telle qu'une contraception médicamenteuse. Quant à la compression pneumatique intermittente, il s'agit d'une option à discuter.

Enfin, il est préconisé de ré-évaluer régulièrement la durée et l'intensité de la thromboprophylaxie en fonction de l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 et de la présence de facteurs de risque.

Toutefois, la plupart des sociétés savantes préconisent un traitement anticoagulant à dose préventif chez l'ensemble des patients, y compris chez la plupart des patients de réanimation [58].

Conclusion

Le SARS-Cov-2 est à l'origine d'une coagulopathie à haut risque thrombotique, différente de la CIVD habituellement rencontrée dans les sepsis bactériens. Cet état prothrombotique est à l'origine de complications majeures ayant de graves conséquences sur la morbidité, mais aussi sur la mortalité. De manière inquiétante, ces thromboses semblent survenir même chez les patients déjà sous thromboprophylaxie médicamenteuse voire même sous anticoagulation curative. Des biomarqueurs facilement dosables en routine (notamment les D-Dimères et le Fibrinogène) semblent être prédictifs des événements

thrombotiques, et peuvent donc contribuer à une prescription optimisée du traitement anticoagulant. Les modalités d'administration d'une anticoagulation prophylactique ou curative, et le type de molécule à privilégier restent encore à définir pour optimiser la prise en charge de ces patients, mais doivent probablement être renforcées par rapport aux posologies usuelles.

Conflits d'intérêts

Hamid Merdji, Laurent Sattler et Sibylle Cunat déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Ferhat Meziani et Julie Helms déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Affiliations

¹Université de Strasbourg (UNISTRA), Faculté de Médecine Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil Service de Médecine Intensive-Réanimation

1, place de l'Hôpital, F-67091 Strasbourg cedex (France)

²INSERM, UMR 1260, Nano-médecine Régénérative FMTS, Strasbourg, France

³Laboratoire d'Hématologie, Unité Hémostase Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

⁴ImmunoRhumatologie Moléculaire, INSERM UMR_S1109, LabEx TRANSPLANTEX, Centre de Recherche d'Immunologie et d'Hématologie Faculté de Médecine, Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) OMICARE Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg (UNISTRA), Strasbourg, France

Références

1. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E (2020) Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? Eur Heart J. 41: 1858. DOI : [10.1093/eurheartj/ehaa254](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254)
2. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al (2020) Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. 2020;142: 184-6. DOI : [10.1161/circulationaha.120.047430](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047430)
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 579: 270-3. DOI : [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7)

Tableau 1 - Monitoring de l'anticoagulation selon les propositions du GFHT (2020).

Objectif	Monitoring de l'anticoagulation par surveillance de l'activité anti-Xa
Héparinothérapie préventive « renforcée »	<ul style="list-style-type: none"> • HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoXaparine) • HNF : objectif 0,3 à 0,5 UI/ml
Héparinothérapie curative	<ul style="list-style-type: none"> • HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoXaparine) • HNF : objectif 0,5 à 0,7 UI/ml

4. Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S, et al (2011) Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 146: 980-91. DOI : [10.1016/j.cell.2011.08.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.015)
5. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL (2002) Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res*. 104: 118-23. DOI : [10.1006/jsre.2002.6415](https://doi.org/10.1006/jsre.2002.6415)
6. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L (2020) The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 24: 353. DOI : [10.1186/s13054-020-03062-7](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7)
7. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al (2020) Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 173: 268-277. DOI : [10.7326/m20-2003](https://doi.org/10.7326/m20-2003)
8. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al (2020) Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 477: 359-72. DOI : [10.1007/s00428-020-02886-6](https://doi.org/10.1007/s00428-020-02886-6)
9. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al (2020) Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. 296: E189-E91. DOI : [10.1148/radiol.2020201561](https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561)
10. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 191: 145-7. DOI : [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013)
11. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al (2020) Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 41: 3058-68. DOI : [10.1093/eurheartj/ehaa500](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500)
12. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al (2020) Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 191: 9-14. DOI : [10.1016/j.thromres.2020.04.024](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024)
13. Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, et al (2020) High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 18: 1743-6. DOI : [10.1111/jth.14869](https://doi.org/10.1111/jth.14869)
14. Guagliumi G, Sonzogni A, Pescetelli I, et al (2020) Microthrombi and ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in COVID-19. *Circulation*. 142: 804-9. DOI : [10.1161/circulationaha.120.049294](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049294)
15. Su H, Yang M, Wan C, et al (2020) Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 98: 219-27. DOI : [10.1016/j.kint.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003)
16. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al (2020) Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 18: 1517-9. DOI : [10.1111/jth.14844](https://doi.org/10.1111/jth.14844)
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 382: 1708-20. DOI : [10.1056/nejmoa2002032](https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032)
18. Zhou F, Yu T, Du R, et al (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 395: 1054-62. DOI : [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
19. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 46: 1089-1098. DOI : [10.1007/s00134-020-06062-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x)
20. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al (2020) The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 18: 1747-51. DOI : [10.1111/jth.14854](https://doi.org/10.1111/jth.14854)
21. Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395: 497-506. DOI : [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
22. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al (2020) D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 18: 1324-9. DOI : [10.1111/jth.14859](https://doi.org/10.1111/jth.14859)
23. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 18: 844-7. DOI : [10.1111/jth.14768](https://doi.org/10.1111/jth.14768)
24. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al (2020) Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 382: e38. DOI : [10.1056/nejmc2007575](https://doi.org/10.1056/nejmc2007575)
25. Cline AM, Radic MZ (2004) Apoptosis, subcellular particles, and autoimmunity. *Clin Immunol*. 112: 175-82. DOI : [10.1016/j.clim.2004.02.017](https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.02.017)
26. Giannakopoulos B, Krilis SA (2013) The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 368: 1033-44. DOI : [10.1056/nejmra112830](https://doi.org/10.1056/nejmra112830)
27. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al (2020) Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 18: 1738-42. DOI : [10.1111/jth.14850](https://doi.org/10.1111/jth.14850)
28. Pavoni V, Ghanesello L, Pazzi M, et al (2020) Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis*. 50: 281-6. DOI : [10.1007/s11239-020-02130-7](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02130-7)
29. Helms J, Severac F, Merdji H, et al (2020) Performances of disseminated intravascular coagulation scoring systems in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 10: 92. DOI : [10.1186/s13613-020-00704-5](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00704-5)
30. Martin-Rojas RM, Perez-Rus G, Delgado-Pinos VE, et al (2020) COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. *Eur J Haematol*. 105: 741-50. DOI : [10.1111/ejh.13501](https://doi.org/10.1111/ejh.13501)
31. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dziki WH, et al (2020) COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 136: 489-500. DOI : [10.1182/blood.2020006520](https://doi.org/10.1182/blood.2020006520)
32. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH (2020) Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 7: e438-e40. DOI : [10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
33. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, et al (2001) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 86: 1327-30. PDF en ligne consulté le 13/01/2021. PDF : https://www.isth.org/resource/group/1188b45f-809f-4e2d-b3ef-c6836c51440b/official_communications/definitionofdic.pdf
34. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, et al. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care*. 2016;20: 287
35. Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al (2017) New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 7: e017046. DOI : [10.1136/bmjopen-2017-017046](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046)

36. Levi M (2007) Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 35: 2191-5. DOI : [10.1097/01.ccm.00000281468.94108.4b](https://doi.org/10.1097/01.ccm.00000281468.94108.4b)
37. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, et al (2020) Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis.* 1-13 DOI : [10.1007/s10456-020-09753-7](https://doi.org/10.1007/s10456-020-09753-7)
38. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 395: 1417-8. DOI : [10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
39. Tu WJ, Cao J, Yu L, et al (2020) Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intensive Care Med.* 46: 1117-20. DOI : [10.1007/s00134-020-06023-4](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06023-4)
40. Pedersen SF, Ho YC (2020) SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 130: 2202-5. DOI : [10.1172/jci137647](https://doi.org/10.1172/jci137647)
41. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al (2020) Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* DOI : [10.1038/s41581-020-00357-4](https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4)
42. Grimm B, Kuebler WM (2017) The endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* (1985). 123: 1635-46. DOI : [10.1152/jappphysiol.00120.2017](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00120.2017)
43. Gupta N, Zhao YY, Evans CE (2019) The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 181: 77-83. DOI : [10.1016/j.thromres.2019.07.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013)
44. West JB (2017) Physiological Effects of Chronic Hypoxia. *N Engl J Med.* 376: 1965-71. DOI : [10.1056/nejmra1612008](https://doi.org/10.1056/nejmra1612008)
45. Hattori N, Sisson TH, Xu Y, et al (1999) Participation of urokinase-type plasminogen activator receptor in the clearance of fibrin from the lung. *Am J Physiol.* 277: L573-9. DOI : [10.1152/ajplung.1999.277.3.L573](https://doi.org/10.1152/ajplung.1999.277.3.L573)
46. Bertozzi P, Astedt B, Zenzius L, et al (1990) Depressed bronchoalveolar urokinase activity in patients with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 322: 890-7. DOI : [10.1056/nejm199003293221304](https://doi.org/10.1056/nejm199003293221304)
47. Idell S, James KK, Levin EG, et al (1989) Local abnormalities in coagulation and fibrinolytic pathways predispose to alveolar fibrin deposition in the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 84: 695-705. DOI : [10.1172/jci114217](https://doi.org/10.1172/jci114217)
48. Wu YP, Wei R, Liu ZH, et al (2006) Analysis of thrombotic factors in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients. *Thromb Haemost.* 96: 100-1. DOI : [10.1160/th05-12-0827](https://doi.org/10.1160/th05-12-0827)
49. Hoste EA, Roossens CD, Bracke S, et al (2005) Acute effects of upright position on gas exchange in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med.* 20: 43-9. DOI : [10.1177/0885066604271616](https://doi.org/10.1177/0885066604271616)
50. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA (2010) Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 376: 1498-509. DOI : [10.1016/s0140-6736\(10\)60709-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60709-x)
51. Antoniak S, Mackman N (2014) Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood.* 123: 2605-13. DOI : [10.1182/blood-2013-09-526277](https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-526277)
52. Basler CF (2017) Molecular pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Semin Immunopathol.* 39: 551-61. DOI : [10.1007/s00281-017-0637-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0637-x)
53. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziakas G, et al (2020) Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 120: 937-48. DOI : [10.1055/s-0040-1710019](https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019)
54. Thachil J, Tang N, Gando S, et al (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 18: 1023-6. DOI : [10.1111/jth.14810](https://doi.org/10.1111/jth.14810)
55. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al (2020) Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 158: 1143-63. DOI : [10.1016/j.chest.2020.05.559](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559)
56. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al (2020) 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.* 75: 2950-73. DOI : [10.1016/j.jacc.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031)
57. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al (2020) Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care.* 24: 364. DOI : [10.1186/s13054-020-03000-7](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03000-7)
58. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, et al (2020) Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care.* 24: 559. DOI : [10.1186/s13054-020-03273-y](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03273-y)