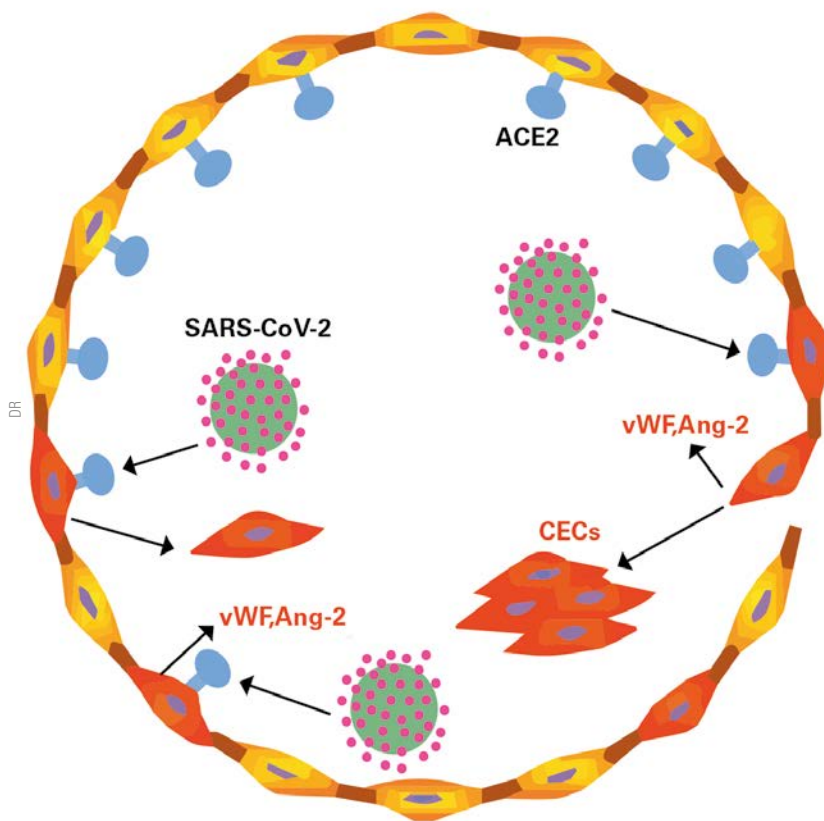


# Covid-19 : une maladie vasculaire associée à une coagulopathie

## AGRESSION ENDOTHÉLIALE LIÉE À L'INFECTION PAR LE SARS-CoV-2



**La Covid-19 est une pathologie vasculaire infectieuse avec un impact significatif sur le système hématopoïétique et l'hémostase. Cette pathologie provoque une atteinte respiratoire associée à une réponse anti-inflammatoire intense entraînant une lymphopénie et une coagulopathie. Ses conséquences hématologiques sont accrues par des facteurs de risque thrombotiques, en particulier chez les patients gravement atteints.**

**E**n décembre 2019, la Chine a signalé le premier groupe de cas de syndrome respiratoire aigu sévère dû à un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2). La maladie s'est rapidement propagée en une pandémie (Covid-19) entraînant plus de 900 000 décès dans le monde au 11 septembre 2020. L'atteinte respiratoire, sous forme de syndrome de détresse respiratoire aiguë atypique (SDRA), a été initialement rapportée comme la principale défaillance vitale des patients Covid-19<sup>1</sup>. Rapidement, l'atteinte pulmonaire s'est avérée atypique : discordance entre profondeur de l'hypoxémie et compliance pulmonaire conservée, associée à une forte activation de la coagulation suggérée par une élévation importante du taux de D-dimères associée à une mortalité accrue<sup>1,2,3</sup>, une activation endothéliale<sup>4</sup> et une prévalence inattendue de thromboses veineuses et artérielles. Les patients atteints de pneumonie Covid-19, bien que répondant à la définition européenne du SDRA, présentent une forme atypique de ce syndrome dont la principale caractéristique est la dissociation entre une compliance pulmonaire relativement bien préservée et la gravité de l'hypoxémie pratiquement jamais observé dans des SDRA d'autres étiologies<sup>4</sup>.

La Covid-19 est associée à une réponse inflammatoire intense impliquant de nombreuses cytokines dont l'IL-6, l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ <sup>1,3</sup>. Ainsi, des perturbations de la numération et formule sanguine ont été rapportées, dont une lymphopénie et une discrète thrombopénie<sup>1,3</sup>. Cette lymphopénie affecte toutes les sous-populations lymphocytaires. Il est décrit, chez les patients sévères, une diminution des lymphocytes T (en particulier CD8), des cellules NK dysfonctionnelles et une augmentation des marqueurs d'épuisement, notamment PD-1<sup>5</sup>. Il est suggéré que les formes sévères

de Covid-19 seraient liées à une réponse altérée IFN de type I (caractérisée par l'absence d'IFN- et une faible production et activité d'IFN- )<sup>5</sup> et associée à une charge virale sanguine persistante, ainsi qu'une réponse inflammatoire exacerbée.

De plus, il a également été décrit une myélopoïèse d'urgence, se traduisant dans le sang par une majorité de polynucléaires neutrophiles immatures et dysfonctionnels, ainsi qu'une diminution des monocytes non classiques circulants associée à des taux élevés de calprotectine<sup>6</sup>.

### Coagulopathie et atteinte endothéliale

Dans ce contexte de réponse inflammatoire intense, l'activation de la coagulopathie peut être liée à des mécanismes de thrombo-inflammation. De plus, les patients Covid-19 présentent pour la plupart plusieurs facteurs de risque thrombotiques : âge élevé, obésité, mobilisation réduite et décompensation respiratoire. Une élévation fréquente des taux de fibrinogène et de D-dimères a été rapportée dans de nombreuses séries, et est associée aux formes sévères de Covid-19 et/ou évoluant vers le décès<sup>1, 2</sup>.

Au début de l'épidémie chinoise, les auteurs ont évoqué une prévalence élevée de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) chez leurs patients avec des taux de D-dimères très élevés<sup>2</sup>. Rapidement, les premières séries européennes ont démontré que l'hyperfibrinogénémie, les taux d'antithrombine et de monomères de fibrine, ainsi que l'absence de thrombopénie profonde dans la majorité des cas<sup>7</sup>, n'étaient pas en faveur d'une CIVD chez les patients, mais plutôt d'une coagulopathie spécifique à la Covid-19. Le virus a potentiellement une action directe sur les cellules endothéliales via son récepteur endothélial ACE2 qui serait responsable d'une activation secondaire de la coagulation. Les taux de D-dimères très élevés au cours de la Covid-19 pourraient être le reflet de la micro et/ou macrothrombose disséminées, ainsi que d'anomalies de la fibrinolyse<sup>8, 9</sup>. Plusieurs séries ont rapporté une fréquence élevée d'anticoagulant cir-

culant de type lupique<sup>10, 11</sup> chez les patients Covid-19 sans significativité clinique *a priori*. Cette coagulopathie associée à la Covid-19 peut donc être à l'origine de thromboses intravasculaires probablement précoces, et non détectables, constituant une défense mécanique et immune (immunothrombose) participant à limiter la dissémination virale. En parallèle, il a été mis en évidence une atteinte vasculaire importante chez les patients Covid-19 à l'admission à l'hôpital dont témoignent des taux de cellules endothéliales circulantes (CECs) élevés<sup>7, 12</sup>, ainsi que les taux d'angiopoïétine-2<sup>13</sup> et de facteur von Willebrand<sup>14</sup> (tous deux sécrétés par les cellules endothéliales activées (*voir figure page précédente*), qui sont associés respectivement au risque d'admission en réanimation et de décès.

Enfin, il est suggéré que l'étendue des lésions pulmonaires soit corrélée à l'intensité de la réaction inflammatoire qui active fortement et spécifiquement la coagulation chez les patients Covid-19<sup>15</sup>. Ainsi, l'association des anomalies de perfusion pulmonaires à la coagulopathie et à l'atteinte endothéliale forme la triade de Virchow nécessaire à la formation de thrombose. Ces concepts questionnent le bénéfice des traitements anticoagulants et de leur posologie chez les patients Covid-19 hospitalisés en soins intensifs ou non.

### Prévalence élevée des événements thromboemboliques veineux et artériels

Rapidement, lors de l'épidémie européenne, de nombreuses équipes ont rapporté une incidence importante d'épisodes thromboemboliques veineux chez les patients Covid-19 hospitalisés (*voir tableau page suivante*).

Il s'agit essentiellement d'épisodes d'embolie pulmonaire (EP), plus rarement de thromboses veineuses des membres inférieurs (TVP). L'ensemble de ces données montre une prévalence importante de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) comprise entre 10 % et 30 % selon les populations étudiées (patients



Le virus a potentiellement une action directe sur les cellules endothéliales via son récepteur endothélial ACE2 qui serait responsable d'une activation secondaire de la coagulation. La coagulopathie associée à la Covid-19 peut être à l'origine de thromboses intravasculaires probablement précoces, et non détectables, constituant une défense mécanique et immune participant à limiter la dissémination virale

**PRÉVALENCE ÉLEVÉE DES ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES EN EUROPE**

Référence	Nombre de patients COVID-19	Embolie pulmonaire n (%)	Thromboses veineuses profondes n (%)	Thromboses artérielles n (%)
Léonard <i>et al</i>	106*	32 (30.0)	-	-
Revel <i>et al</i>	135*	32 (24.0)	-	-
Poissy <i>et al</i>	107**	36 (33.6)	1 (4.7)	-
Klok <i>et al</i>	184**	25 (13.5)	3 (1.6)	3 (1.6)
Helms <i>et al</i>	150**	25 (16.7)	3 (2.0)	4 (2.6)
Littjøs <i>et al</i>	26**	6 (23.0)	12 (46.0)	-
Middeldrop <i>et al</i>	188	35 (18.6)	28 (14.9)	-
Lodigiani <i>et al</i>	388	10 (2.8)	6 (4.4)	-
Fauvel <i>et al</i>	1240	103 (8.3)	-	-

\* : séries radiologiques \*\* : patients de réanimations exclusivement

De nombreuses équipes européennes ont rapporté une incidence importante d'épisodes thromboemboliques veineux chez les patients Covid-19 hospitalisés.



**Références**

3. Debus B, Smadja DM. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Rev Rep*. 2020 May 12.
4. Diehl J-L, Peron N, Chocron R, Debus B, Guerot E, Hauw-Berlemont C, et al. Respiratory mechanics and gas exchanges in the early course of COVID-19 ARDS: a hypothesis-generating study. *Ann Intensive Care*. 2020 Jul 16; 10(1): 95.
5. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory. *Cell* [Internet]. 2020 Aug 5 [cited 2020 Sep 11];0(0). Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(20\)30993-4](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(20)30993-4)
6. Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet A-G, Dubuisson A, Derosa L, et al. Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020 Aug 5 [cited 2020 Sep 11];0(0). Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(20\)30993-4](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(20)30993-4)
7. Khider L, Gendron N, Goudot G, Chocron R, Hauw-Berlemont C, Cheng C, et al. Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH*. 2020 Jun 18.
13. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. 2020 May 27.

Les 35 références sont disponibles sur demande auprès de la rédaction de Biologiste infos : juliette.schenckery@parresia.fr

OR

lation diminuerait les lésions vasculaires des patients Covid-19<sup>7</sup>.

Par ailleurs, la posologie des traitements anticoagulants en prévention fait débat : un essai multicentrique français en cours évalue l'efficacité d'une posologie d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) intermédiaire ajustée au poids, comparativement à une posologie prophylactique conventionnelle, sur la survenue d'événements thromboemboliques veineux chez les patients atteints de Covid-19 hospitalisés (COVI-DOSE ; NCT04373707).

Même si la plupart des publications rapportent des événements thromboemboliques veineux, il existe quelques séries décrivant également des événements thrombotiques artériels chez des patients Covid-19<sup>25,26</sup>. Une récente méta-analyse<sup>27</sup> rapporte une incidence cumulée d'événements thrombotiques artériels et veineux de 17,8 %. En particulier, l'incidence des syndromes coronariens était de 3,3 %, des AVC de 1,8 %, et des ischémies de membre inférieur de 1,1 %. Il existe également une théorie imputant les EP à un mécanisme de thrombose artérielle *in situ* au sein de l'artère pulmonaire et non pas à une migration thromboembolique veineuse<sup>28</sup>.

**Recommandations de prise en charge des événements thrombotiques**

**Traitement préventif**

Le risque de MVTE dans ce contexte semble donc élevé, même s'il reste actuellement mal défini, en particulier chez les patients ambulatoires.

En revanche, la plupart des patients hospitalisés pour Covid-19 présentent des facteurs de risque de MVTE (infection, alitement prolongé, ventilation mécanique). L'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) suggère un monitoring de différents paramètres de la coagulation (TP, D-dimères, plaquettes et fibrinogène) et une anticoagulation préventive par HBPM chez tous les patients Covid-19 nécessitant une hospitalisation en l'absence de contre-indication<sup>29</sup>.

Chez les patients atteints de Covid-19 pris en charge en ambulatoire ou sortant d'un séjour hospitalier pour une infection à SARS-CoV-2, une thromboprophylaxie médicamenteuse systématique n'est pas recommandée. Néanmoins, elle est suggérée en cas de présence de facteurs de risques additionnels tels qu'un antécédent connu de MVTE ou un cancer évolutif, d'après les propositions de la Société française de médecine vasculaire (SFVM)<sup>30</sup>.

#### **Diagnostic**

Le dépistage systématique de la MVTE n'est pas recommandé par l'ISTH<sup>31</sup>. Les stratégies classiques devant une suspicion de TVP ou d'EP proposent d'évaluer les D-dimères devant une probabilité clinique faible, ce qui n'est pas applicable dans cette population du fait de la coagulopathie et des D-dimères élevés ; il faudrait donc définir un seuil de D-dimères adapté à cette pathologie<sup>32</sup>.

L'ISTH suggère donc de réaliser un angio-TDM pulmonaire ou une scintigraphie

ventilation/perfusion d'emblée devant une suspicion clinique d'EP<sup>33</sup>.

#### **Traitement curatif**

Concernant la prise en charge de ces événements thrombotiques, il n'y a actuellement pas de stratégies spécifiques à la prise en charge de la MVTE associée à la Covid-19, et les recommandations restent actuellement inchangées<sup>34</sup>. À noter que les antagonistes de la vitamine K ainsi que les AOD (anticoagulants oraux directs) présentent de nombreuses interactions avec les différents antiviraux évalués dans le traitement de la Covid-19<sup>35</sup>.

---

**Drs Nicolas Gendron, David M Smadja, AP-HP, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES-POMPIDOU, SERVICE D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE, PARIS - UNIVERSITÉ DE PARIS, UMR-S1140 ET LABORATOIRE DE RECHERCHES BIOCHIRURGICALES (FONDATION CARPENTIER).**

---