



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


REVUE GENERALE

Coagulopathie chez les patients COVID-19 : quelle prise en charge thérapeutique ?

Coagulopathy in COVID-19 patients: what therapeutic management?

Nadji HANNACHI^a, Laurence CAMOIN-JAU^{a,b}
^aAix Marseille Univ, IRD, APMH, MEPHI, IHU Méditerranée infection, Marseille, France.

^bLaboratoire d'Hématologie, CHU de La Timone, APMH, Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France.

Article reçu le 03-06-2020 ; accepté le 06-06-2020

MOTS CLÉS

Mot clé 1 ; COVID-19.
 Mot clé 2 ; Coagulopathie.
 Mot clé 3 ; Thrombose.
 Mot clé 4 ; Héparine.

Résumé

Dans ces deux dernières décennies, le monde a connu deux épidémies dues à des virus appartenant au genre des betacoronavirus, la première en 2003, qualifiée de Syndrome Respiratoire Aigu Sévère, la deuxième en 2012, responsable du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient. En décembre 2019, une troisième épidémie s'est déclarée, due à un nouveau virus des betacoronavirus (SARS-COV2), démarrant de la ville de Wuhan en Chine. Le 11 Mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé a qualifié cette maladie de pandémie mondiale. A ce moment de la rédaction, 2,421,018 cas ont été déclarés, avec 165,890 décès. En plus du syndrome de détresse respiratoire aigu, il a été remarqué que les patients en état avancé de la maladie présentaient des troubles de la coagulation, responsables de complications thromboemboliques fatales. Dans cette revue, nous abordons particulièrement la question des complications hémostatiques dues aux SARS-COV2, avec une vue actualisée sur la physiopathologie, les complications biologiques associées, ainsi que le traitement anticoagulant proposé à ce moment.

© 2020 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Keyword 1; COVID-19.
 Keyword 2; Coagulopathy.

Abstract

In the past two decades, the world has known two epidemics due to viruses belonging to the genus of betacoronaviruses, the first in 2003, described as

Keyword 3; Thrombosis.
Keyword 4; Heparin.

Severe Acute Respiratory Syndrome, the second in 2012, responsible for the Middle East Respiratory Syndrome. In December 2019, a third epidemic was declared, due to a new betacoronavirus virus (SARS-COV2), starting from the city of Wuhan in China. On March 11, 2020, the World Health Organization qualified this disease to be a global pandemic. At the time of writing, 2,421,018 cases have been reported, with 165,890 deaths. In addition to the acute respiratory distress syndrome, it has been noted that patients with advanced disease have coagulation disorders, which are responsible for fatal thromboembolic complications. In this review, we focus particularly on the hemostatic complications due to SARS-COV2, with an updated view on the pathophysiology, associated-biological complications, as well as the anticoagulant treatment proposed at this time.

© 2020 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant : L. CAMOIN-JAU
Adresse e-mail : Laurence.CAMOIN@ap-hm.fr

Introduction :

Le SARS-CoV-2, identifié en janvier 2020 en Chine, est un nouveau coronavirus, responsable d'une maladie nommée COVID-19 par l'OMS [1]. Il est qualifié de pandémie mondiale depuis le 11 mars 2020.

La présentation clinique du COVID-19 comprend classiquement de la fièvre, des myalgies, de la toux et de la dyspnée [2]. Moins fréquemment, des maux de tête, des troubles digestifs à type de diarrhée, de nausées et de vomissements ont été décrits [3]. Dans les formes graves, les patients peuvent rapidement évoluer et présenter un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un choc septique et une acidose métabolique. Une incidence accrue des complications thrombotiques a également été observée, y compris une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Anomalies du bilan de coagulation :

Bien que l'apparition de cette infection soit récente, plusieurs équipes ont déjà décrits des modifications biologiques observées chez ces patients. Les travaux de Zhou et al., publiés dans la prestigieuse revue Lancet réalisés sur une cohorte de 191 patients, révèle qu'une élévation significative des taux de ferritine, de lactate déshydrogénase (LDH), d'Interleukine 6 et des D-Dimères a été observée chez les patients décédés. Une thrombopénie et une lymphopénie ont également été retrouvées chez ces patients. Cependant, l'analyse multivariée a révélé que parmi tous les paramètres biologiques analysés, seul un taux de D-Dimères supérieure à 1 µg/mL était associé à une augmentation de la mortalité [4]. Cette augmentation des D-dimères associée à une évolution péjorative a été confirmée depuis dans de nombreuses études [5, 6].

Outre la présence de D-dimères à un titre élevé, les patients infectés par le COVID-19 présentent des troubles de la coagulation avec notamment une augmentation du temps de Quick, une augmentation du temps de céphaline activée et une diminution des plaquettes [7].

De manière paradoxale, il a été rapporté que la thrombopénie restait modérée et n'était pas associée à une augmentation significative de la mortalité [5]. Les patients présentent donc une coagulopathie qui s'inscrit dans le cadre de la définition du « Sepsis-Induced Coagulopathy » (SIC) proposée par L'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) qui identifie une phase plus précoce de la CIVD. Les critères diagnostiques du SIC sont simples et au nombre de 3 : la numération plaquettaire, le taux de prothrombine exprimé en INR (International Normalized Ratio) et le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) dont le score égale ou supérieur à 2 de ce dernier représente une caractéristique déterminante du syndrome de septicémie [8, 9] (**Tableau 1**).

Tableau 1. Score SIC selon le système de notation de l'ISTH

INR: International Normalized Ratio. ISTH: International Society of Thrombosis and Haemostasis. SCI: Sepsis-Induced Coagulopathy. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. TP: Taux de Prothrombine [8].

	Score	Valeurs
Taux de plaquettes (G/L)	1	100-150
	2	<100

TP-INR	1	1.2-1.4
	2	>1.4
Score SOFA	1	1
	2	≥2

Mécanismes de la coagulopathie induite par le COVID-19 :

La survenue des troubles de l'hémostase dans ce contexte de pneumonie grave à COVID-19 n'est pas surprenante. Une forte augmentation de cytokines (IL-2R, IL-6, IL-10, et TNF- α) a été décrite dans les formes sévères de COVID-19 [10]. Cette libération massive de cytokines induit l'activation des cellules endothéliales qui se traduit notamment par l'expression du Facteur Tissulaire qui déclenche la cascade de coagulation. Il est clairement établi dans d'autres modèles infectieux, notamment viraux, que la dysfonction endothéliale induite par l'exacerbation de la réponse inflammatoire provoque une augmentation de la génération de thrombine et une baisse de la fibrinolyse qui induit un état d'hypercoagulation [11]. De plus, l'hypoxie induite par l'atteinte respiratoire peut provoquer également des thromboses en augmentant la viscosité sanguine, mais aussi par l'augmentation des facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie (HIF) [12].

L'activation de la coagulation est essentielle pour lutter contre les infections virales. En effet, le système immunitaire piège les virus en formant un réseau de fibrine, ce qui limite leur diffusion. Cependant, la réponse inflammatoire exagérée observée dans les formes les plus sévères de COVID-19, donnant lieu à un « orage cytokinique », induit un état d'hyper-coagulabilité majeur qui peut entraîner la survenue de thromboses locales pulmonaires. Les premières analyses anatomo-pathologiques ont montré la présence de lésions alvéolaires diffuses avec un infiltrat inflammatoire composé de macrophages et de lymphocytes T CD4+ disposé autour des capillaires thrombosés des travées interstitielles pulmonaires [13]. Ainsi, la formation de micro-thrombi dans la micro-circulation capillaire pulmonaire semble participer à la pathogénèse du tableau respiratoire observé chez les patients atteints d'une infection à SARS-CoV-2 [14]. Ces micro-thromboses surviennent dans un contexte de réponse immune exacerbée, le terme d'immuno-thrombose peut être proposé dans cette infection COVID-19 [15].

Cet état d'hypercoagulabilité pourrait expliquer une activation de la fibrinolyse. L'association des

deux processus pourrait induire une CIVD et expliquer la présence d'un taux élevé de D-Dimères. Au regard de ces données, l'utilisation d'anti-coagulants pourrait réduire le cercle vicieux inflammation-coagulation observé chez les patients présentant une forme sévère.

Anticoagulation chez les patients COVID-19 :

La survenue de coagulopathie pourrait justifier l'introduction d'une héparinothérapie. L'étude de Tang et al. a montré une diminution significative de la mortalité chez les patients présentant un score SIC élevé (≥ 4) et traités par héparinothérapie. Le bénéfice en termes de mortalité est donc observé uniquement chez des patients présentant les formes les plus sévères [16].

Les patients pris en charge en réanimation sont exposés à un risque accru de maladie thrombo-embolique veineuse. Klok et al. décrivent près de 30% d'événements thrombo-emboliques chez les patients admis en réanimation pour une infection COVID-19, dont 80 % étaient des cas d'embolies pulmonaires [17]. Des résultats proches ont également été rapporté dans une autre étude [18]. A ce jour, il est difficile d'évaluer si les patients COVID-19 admis en réanimation présentent une majoration du risque thrombo-embolique par rapport à des patients médicaux admis également en réanimation pour des infections thoraciques dues à d'autres pathogènes. Cependant, il est évident que les patients COVID-19 présentent plusieurs critères de la triade de Virchow qui expliquent cette majoration du risque thrombotique : un état inflammatoire aigu conduisant à un état d'hypercoagulabilité, une immobilisation et une activation ou lésion des cellules endothéliales due à la liaison du virus à son récepteur spécifique, le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE II), ou encore des mécanismes d'auto-immunité [19, 20, 21].

Ainsi, il est vivement recommandé d'introduire une thrombo-prophylaxie chez les patients atteints de COVID-19. La dose correcte des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est une question majeure qui fait l'objet de nombreux échanges au sein des communautés médicales. Tout d'abord, en raison de possibles interactions médicamenteuses, les anticoagulants oraux prescrits au long court doivent être substitués par une héparinothérapie curative. Il convient de définir les facteurs de risque (FdR) thromboemboliques majeurs surajoutés, propres à chaque patient : cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois), l'existence d'antécédents personnels récents d'événements thromboemboliques (<2ans) et un Indice de masse

Corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m². En parallèle, les FdR thrombotiques liés la prise en charge de l'infection, notamment le type de ventilation, doivent également être analysés. Les sociétés savantes françaises, GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire) et GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose), proposent de définir 4 niveaux de risque : risque faible, risque intermédiaire, risque élevé et risque très élevé (**Tableau 2**) [22]. Brièvement, Les patients non hospitalisés sans facteur de risque surajoutés ne reçoivent pas d'héparinothérapie. Les patients hospitalisés à risque intermédiaire recevront une dose d'anticoagulant à dose préventive. En cas de risque élevé, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée. Enfin, chez les patients présentant un risque thrombotique très élevé, une héparinothérapie à dose curative sera instaurée.

Conclusion

Les patients présentant des formes sévères d'infection à COVID-19 développent des anomalies complexes de l'hémostase qui sont associés à des évolutions péjoratives. Les coagulopathies observées sont les conséquences de l'importante exacerbation de la réponse inflammatoire. Chez les patients hospitalisés avec COVID-19, la prévention de la maladie thromboembolique par une HBPM est l'option de choix, mais il est vraisemblable que les posologies validées en médecine soient fréquemment insuffisantes, notamment dans les formes sévères et en cas d'obésité.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Tableau 2. Tableau récapitulatif des propositions données par le GIHP-GFHT pour le traitement des complications thromboemboliques chez les patients hospitalisés pour le COVID-19.

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle
IMC <30kg/m ²			
IMC ≥ 30 kg/m ² sans FDR			
IMC ≥ 30 kg/m ² avec FDR			
Thromboses itératives de cathéter ou de titre d'EER Syndrome inflammatoire marqué Hypercoagulabilité ECMO	X		
Traitement anticoagulant à long cours			
Risque intermédiaire	HBPM à dose prophylactique Fondaparinux		
Risque élevé	Enoxaparine 4000 UI/ 12h. Enoxaparine 6000 UI/12 h si poids > 120 Kg HNF 200 UI/Kg/24h si Cl < 30 mL/min		
Risque très élevé	HBPM dose curative HNF 500 UI/Kg/24h si Cl < 30 mL/min	Réévaluation si Altération multiviscérale ou CIVD	

CIVD : Coagulation Intravasculaire disséminée. CL : Clairance de la créatinine. ECMO : Oxygénation par Membrane ExtraCorporelle. EER : Epuration Extra-Rénale. FDR : Facteurs de risque. HBPM : Héparine de bas poids moléculaire. HNF : Héparine non fractionnée. IMC : Indice de masse corporelle [22].

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 20;382(8):727-33.
2. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb28;
3. Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, Wang Z-P, Liang Y, Huang T-B, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Mar 12;

4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 28;395(10229):1054–62.
5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost*. 2020;18(4):844–7.
6. Arachchillage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost*. 2020 Apr15;
7. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Apr13;
8. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J ThrombHaemost*. 2019 Nov;17(11):1989–94.
9. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019; 23: 374.
10. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 Apr13;
11. 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 Jan 30;9(1):19.
12. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *ThrombRes*. 2019 Sep;181:77–83.
13. Fox S-E, Akmatbekov A, Harbert J-L, Li G, Brown J-Q, Heide RSV. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv* 2020.04.06.20050575; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
14. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Preprints* 2020, 2020020407
15. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec2;7(1):117.
16. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J ThrombHaemost*. 2020 Mar 27;
17. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *ThrombRes*. 2020 Apr10;
18. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost*. 2020. 10.1111/jth.14830.
19. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020 Apr15;
20. 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. 10.1056/NEJMc2007575.
21. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic Risk and Anticoagulant Therapy in COVID-19 Patients: Emerging Evidence and Call for Action. *Br J Haematol*. 2020 Apr 18.
22. <https://sfar.org/download/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase/?wpdmdl=25834&refresh=5e99c22e952111587135022>. Consulté le 20/4/2020