

Covid-19 et embolie pulmonaire : une association fortuite ou lien de causalité ?

Covid-19 and pulmonary embolism: A fortuitous association or causal link?

Manel Ben Halima^{1,2}, Bassem Rekkik^{1,2}, Slim Boudiche^{1,2}, Fathia Megaieth^{1,2}, Rim Ben Rejab², Sana Ouali^{1,2}, Nourredine Larbi^{1,2}, Mohamed Sami Mourali^{1,2}

1-Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

2-Service des explorations fonctionnelles et de réanimation cardiologique. Hôpital la Rabta

Résumé

La Covid-19, une maladie respiratoire virale causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, peut prédisposer les patients à des complications thrombotiques.

L'embolie pulmonaire (EP), la thrombose veineuse profonde (TVP), l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'infarctus du myocarde sont des exemples de complications décrites chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, dont la fréquence est en croissance.

Des publications récentes proposent l'inflammation excessive, la dysfonction endothéliale, l'hypoxie, l'immobilisation et la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) comme facteurs contribuant à un état pro-thrombotique. Cet article fournit un aperçu de la littérature concernant la pathogenèse, l'épidémiologie, la prise en charge et le pronostic des patients atteints de la Covid-19 qui développent une maladie thrombotique, particulièrement une embolie pulmonaire.

Mots-clés

Covid-19 – Thromboses
– Embolie pulmonaire-
coagulopathie- traitement
anticoagulant

Summary

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a viral respiratory illness caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), may predispose patients to thrombotic complications. Pulmonary embolism (PE), deep vein thrombosis (DVT), ischemic stroke and myocardial infarction are examples of complications described in patients infected by SARS-CoV-2, with increasing frequency. Recent publications propose excessive inflammation, endothelial dysfunction, hypoxia, immobilization and diffuse intravascular coagulation as contributors to a prothrombotic state. This article provides a comprehensive overview of the pathogenesis, epidemiology, management and outcomes of patients with Covid-19 who develop thrombotic disease, particularly Pulmonary embolism.

Keywords

Covid-19 – Thrombosis
– Pulmonary embolism –
Coagulopathy –
Antithrombotic therapy

Correspondance

Manel Ben Halima

Service des explorations fonctionnelles et de réanimation cardiologique. Hôpital la Rabta

manel.benhalima@yahoo.fr

INTRODUCTION

La Covid-19 (COroNaVirusDisease 19) désigne la maladie provoquée par le nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, une souche qui a fait son apparition au mois de décembre 2019 à Wuhan (1-2). Depuis, la Covid-19 s'est répandue en mode pandémique et constitue actuellement un problème de santé à l'échelle mondiale avec des répercussions sanitaires, sécuritaires, économiques et sociales (3)

Des données, publiées ces dernières semaines et derniers jours, montrent que la Covid-19 ne se manifeste pas seulement dans les formes graves par des atteintes respiratoires telles qu'une pneumonie, une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire (SDRA). La Covid-19 se caractérise de plus en plus par des atteintes diffuses touchant de nombreux tissus et organes, secondaires à une dysfonction endothéliale systémique (endothélite) avec une atteinte sévère de la microcirculation (4). Il apparaît désormais qu'il s'agit d'une maladie de système avec un état pro-thrombotique (5-6), à l'origine de complications thromboemboliques (embolie pulmonaire (EP), thromboses veineuses profondes (TVP), accident vasculaire cérébral (AVC) et infarctus du myocarde (IDM)) dont la fréquence est en croissance (5-9).

Cet article passera, en premier, en revue les différentes études suggérant l'association significative entre Covid-19 et EP en soulignant l'incidence de l'EP chez les patients atteints de Covid-19. Deuxièmement, cette mise au point identifiera les mécanismes physiopathologiques possibles de cette association. Enfin, à travers cette mise au point, on examinera les particularités de la prise en charge des patients qui développent des complications thromboemboliques, en soulignant le rôle du traitement anticoagulant et son impact sur la prévalence et la récurrence des thromboses.

En attendant des études plus robustes, la littérature actuelle établit déjà un lien convaincant entre Covid-19 et EP.

ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

Nous avons revu les articles publiés (MEDLINE avec l'interface Pubmed) entre 2019 et 20 Mai 2020. Une recherche électronique a été réalisée à l'aide des mots clés suivants : «pulmonary embolism» ou «thromboembolic disease» ou « thrombosis» ou «coagulopathy» AND (et) «Covid-19» ou «SARS-CoV2 infection». Les données existantes concernant les complications thromboemboliques proviennent

principalement des analyses rétrospectives de petites cohortes, et à ce jour nous manquons de larges études prospectives.

COVID-19 ET EP : ASSOCIATION FORTUITE OU LIEN DE CAUSALITÉ ?

Peu d'études font état de l'incidence des thromboses, notamment l'EP chez les patients infectés par la Covid-19. Les premières études descriptives de patients atteints de Covid-19 rapportaient déjà des cas d'EP chez ceux qui s'étaient aggravés cliniquement et avaient décompensé sur le plan respiratoire. Dès Février, une étude menée à Wuhan par le chercheur Tang (10), rapportait que sur 21 patients décédés, 15 présentaient vraisemblablement une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Toutefois la CIVD n'est pas la seule forme de thrombose observée dans les cas graves de la maladie.

Depuis, nombreuses d'études sont parues, décrivant de plus en plus des cas d'EP chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 avec une incidence d'EP variable entre 16 et 30% (5,11-16).

Cette prédisposition à développer des complications thromboemboliques a été soulignée par des médecins néerlandais qui ont étudié 184 patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs pour une pneumonie Covid-19 prouvée (5). Tous les patients ont reçu un traitement thrombotique à visée préventive. L'incidence des événements thrombotiques s'est révélée très élevée de l'ordre de 31% dont 27% étaient liés à une EP ou une TVP. L'EP était l'incident thrombotique le plus fréquent.

La fréquence de survenue de ces complications thromboemboliques a également été évaluée par des médecins strasbourgeois dans quatre unités de soins intensifs de deux hôpitaux (11). Meziani et al. (11) ont rapporté un risque élevé de complications thromboemboliques, malgré la mise en route d'un traitement anticoagulant préventif ou thérapeutique, mettant en jeu le pronostic vital chez des patients Covid-19 présentant un SDRA. Sur les 150 patients inclus dans cette étude prospective, 64 ont présenté de telles complications, principalement une EP confirmée chez 25 patients (16.7%). Cet événement était sensiblement plus fréquent chez les patients atteints de Covid-19 que dans un groupe de patient présentant un SDRA sans lien avec le coronavirus. Le diagnostic d'EP a été établi dans la moitié des cas 5 jours après l'admission en soins intensifs.

Un constat analogue a été fait par Ohana et al. (12) qui ont étudié 106 angioscanners thoraciques réalisés chez des patients atteints de Covid-19 hospitalisés aux

hôpitaux de Strasbourg en Mars 2020. Ce taux d'EP était plus élevé (30%) que celui habituellement rencontré chez des patients hospitalisés en soins intensifs mais sans relation avec le SARS-CoV-2 (1.3%).

Une étude Française rétrospective menée par l'équipe du Dr Delabrousse au CHU de Besançon (13), s'est intéressée à 100 patients ayant eu un angioscanner thoracique, dans un contexte d'infection sévère par le SARS-CoV-2 (ventilation mécanique ou co-morbidités), 23% des patients avaient une EP. Une corrélation a été constatée entre la présence d'EP et l'aggravation de l'état des patients infectés avec un recours plus fréquent à la ventilation mécanique. Ces constatations ont conduit les auteurs à un changement de paradigme vers l'utilisation systématique d'un angioscanner plutôt qu'un scanner thoracique en cas de suspicion de complications pulmonaires. Les résultats de cette étude ont conduit également à une modification des pratiques thérapeutiques où tous les patients infectés entrant en réanimation étaient désormais mis sous anticoagulants à titre préventif, voir même à des doses curatives en cas de facteurs de risque thromboemboliques associés.

Une série de cas Lilloise (14) menée par Poissy et al. a montré également une prévalence élevée d'EP chez les patients hospitalisés pour Covid-19 en soins intensifs. Sur les 107 patients admis pour une pneumonie liée au SARS-CoV-2 entre le 27 Février et le 31 Mars 2020, 22 patients (20.6%) souffraient d'EP, et cela malgré la mise en route d'un traitement anticoagulant préventif. Ce taux apparaît bien plus élevé en comparaison à des patients hospitalisés également en soins intensifs un an plus tôt sur la même période, pour une infection grippale sévère non liée au SARS-CoV-2 (20.6% vs 6.1%) et ceci malgré un score de gravité similaire à l'entrée en soins intensifs.

Une autre étude Française, publiée par Revel et al. (15) a montré également une incidence élevée d'EP (24%) chez les 135 patients atteints de Covid-19 et qui ont été hospitalisés entre le 1^{er} Mars et le 16 Avril 2020 dans 2 hôpitaux à Paris (Cochin et Georges-Pompidou). Tous ces patients recevaient au préalable une anticoagulation à titre préventif.

Song et al. (16) ont conduit de leur côté aux USA une étude rétrospective incluant 328 patients atteints de Covid-19 ayant eu des angioscanners thoraciques, et cela pendant la période allant du 16 mars au 18 avril 2020. 72 patients (22%) avaient une EP. Les patients obèses avaient 2.7 fois plus de risque de développer une EP.

Des rapports post-mortem très récents ont en effet confirmé cet état d'hypercoagulabilité associé à l'infection par le SARS-CoV-2, avec principalement des microthrombi pulmonaires. Une première étude,

décrivant les résultats d'examen autopsiques complets réalisés sur une série de patients décédés de la maladie Covid-19, a été menée par des légistes et des anatomo-pathologistes du centre médical universitaire de Hambourg-Eppendorf en Allemagne (17). Les autopsies ont été complétées par la réalisation d'un scanner et une analyse histologique complète. Ces travaux, qui ont porté sur douze patients consécutifs morts du Covid-19, visaient à déterminer la cause du décès et à décrire les lésions. Cette étude a révélé une fréquence élevée de maladie thromboembolique veineuse : Une embolie pulmonaire massive a été la cause de décès dans un tiers des cas, Une thrombose veineuse profonde sans EP associée a été constatée dans trois autres cas. Cette étude autopsique confirme que la coagulopathie constitue une complication fréquente dans les formes sévères de Covid-19. Un constat analogue a été fait par d'autres études autopsiques qui ont également mis en évidence une incidence très élevée des événements thrombotiques avec dans certains cas des microthromboses pulmonaires liées à une inflammation pulmonaire diffuse à laquelle s'associe un dysfonctionnement des cellules endothéliales (18).

Cette association établie entre Covid-19 et EP a été rapportée par plusieurs études mais les données épidémiologiques actuelles sont encore pauvres ne permettant pas de mettre en évidence un lien de causalité définitif, mais plutôt une association. Néanmoins, il semble exister un lien physiopathologique pouvant expliquer cette association.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ENTRE COVID-19 ET EP

Les formes pulmonaires de la Covid-19 s'accompagnent très fréquemment d'un syndrome d'hypercoagulopathie avec un risque majeur de formation de caillots (jusqu'à 25% des cas dans les formes sévères), non seulement dans les veines (TVP, EP), mais aussi dans les artères (IDM et AVC).

Les mécanismes impliqués lors de la Covid-19 dans la survenue de thromboses ne sont pas encore bien élucidés. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées : Ce risque thrombo-embolique élevé semble être d'origine multifactorielle associant l'inflammation excessive, la dysfonction endothéliale, l'hypoxie, l'immobilisation et la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) (7). C'est probablement la contribution de ces facteurs multiples, plutôt qu'un mécanisme unique, qui prédispose les patients atteints de covid-19 à développer cet état pro-thrombotique.

Endothélium- inflammation :

Des analyses menées par une équipe suisse ont suggéré que l'infection par le SARS-CoV-2 induit directement (via une toxicité directe virale) ou indirectement (via une inflammation excessive) une dysfonction de l'endothélium vasculaire (7,19,20), augmentant alors le risque de vasoconstriction et de micro-thromboses. Il est donc plausible que l'infection par le SARS-CoV-2 se manifeste par une endothélite systémique avec une atteinte sévère de la microcirculation.

On a pu récemment comprendre le mécanisme de lésion du SARS-CoV-2 grâce aux résultats d'autopsie (17,18) qui ont été publiés récemment. Le SARS Cov-2 possède un tropisme vasculaire en attaquant la cellule endothéliale. Il se fixe aux cellules grâce à sa protéine spike (déterminant immunologique majeur du virus) et pourrait pénétrer dans les cellules endothéliales via les récepteurs ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) et être à l'origine d'un phénomène d'endothélite (21,22).

Les lésions cellulaires provoquées par le virus ressemblent à une vascularite diffuse touchant essentiellement la paroi vasculaire des poumons (7,19-22).

La Covid-19 s'associe particulièrement à un syndrome inflammatoire marqué. Le développement d'une réponse inflammatoire excessive serait également la cause de cette endothélite (7,23,24). Il semble que la coagulation et l'inflammation soient intimement liées dans la Covid-19 : La dysfonction des cellules endothéliales induite par l'inflammation provoque une augmentation de la génération de thrombine et une baisse de la fibrinolyse qui induit un état d'hyper-coagulation. Cette atteinte inflammatoire de l'endothélium est à l'origine du dysfonctionnement systémique de la microcirculation sanguine dans plusieurs organes.

Il est possible également que la libération massive de molécules inflammatoires (interleukine 2, interleukine 6, 7, granulocyte colony-stimulating factor et tumor necrosis factor alpha) par les cellules immunitaires («orage cytokinique») soit responsable du déclenchement de l'activation directe de la «cascade de coagulation» (7,23,24).

L'endothélium vasculaire joue un rôle capital dans la régulation du tonus des vaisseaux sanguins et le contrôle de l'hémostase : Dans les conditions normales, les cellules endothéliales exercent une fonction anticoagulante prédominante. En réponse à l'inflammation, les cellules endothéliales libèrent le contenu de granules de stockage contenant le «facteur Willebrand», élément nécessaire au bon fonctionnement

des plaquettes. De même, elles sécrètent le «facteur tissulaire», une molécule impliquée dans la coagulation (25).

Autres facteurs : hypoxie, désordres immunitaires, facteurs de risque communs

La formation de thromboses pulmonaires est favorisée également par l'hypoxémie associée au syndrome de détresse respiratoire (SDRA) que l'on observe dans les formes sévères de la maladie Covid-19. Cette hypoxie, en augmentant la viscosité sanguine et également les facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie pourrait expliquer une partie de ce sur-risque thromboembolique (7,26).

Des désordres immunitaires pourraient jouer également un rôle dans la survenue de thromboses. Des médecins chinois ont rapporté le cas de trois patients ayant développé des anticorps anti-phospholipides (27). Une autre substance anticoagulante circulante, le «lupus anticoagulant» (LA), a été détecté chez 31 des 34 patients infectés par le SARS-CoV-2 avec un temps de céphaline activée allongé (91%). Le lupus anticoagulant désigne des anticorps qui sont notamment détectés lors d'un remodelage de la membrane plasmique qui s'accompagne d'une exposition à des phospholipides normalement non accessibles au système immunitaire. Ces auto-anticorps, qui font partie des anticorps anti-phospholipides, ont la capacité à prolonger des tests de coagulation phospholipide-dépendants (28).

De même, il importe de déterminer si les anomalies de coagulation observées dans l'infection à SARS-CoV-2 soient associées à une atteinte hépatique dans la mesure où le foie intervient dans la production de nombreux facteurs de coagulation (10).

Ce risque thromboembolique très élevé semble assez caractéristique de l'infection Covid-19. Néanmoins, on retrouve les facteurs de risque classiques tels que l'âge avancé, l'obésité (29-31), l'immobilisation, le cancer actif, certains médicaments et l'infection en général (29).

Etiopathogénie :

L'imagerie thoracique révèle des embolies inhabituelles, liées à de petites obstructions veineuses diffuses, localisées à un niveau périphérique, qui témoignent d'un environnement très inflammatoire responsable de microthrombi in situ plutôt qu'à une hypercoagulabilité générale (13). A l'appui de cette hypothèse physiopathologique, une étude irlandaise (32) suggère que l'inflammation pulmonaire bilatérale diffuse observée dans la Covid-19 est associée à une nouvelle

atteinte pulmonaire spécifique baptisée «coagulopathie intravasculaire pulmonaire» (pulmonary intravascular coagulopathy ou PIC), afin de la différencier de la CIVD qui touche plusieurs organes. Une autre étude publiée par Menter et al. (33) sur l'analyse histopathologique post-mortem de poumons de patients Covid-19 montre également une souffrance endothéliale au niveau du poumon. Toutes ces observations sont en faveur d'une thrombose in situ au niveau pulmonaire chez les patients atteints de Covid-19 plutôt que des embolies provenant de la migration d'un thrombus des membres inférieurs vers les poumons.

Selon certains auteurs, le SDRA observé dans les formes sévères de Covid-19 pourrait résulter de troubles concomitants de la ventilation et de la perfusion (secondaire à la dysfonction endothéliale avec l'activation de la coagulation)

COVID-19 ET EP : QUELLE DÉMARCHÉ DIAGNOSTIQUE ?

Dosage des D-dimères :

Concernant le diagnostic de la maladie thromboembolique, un taux élevé de D-dimères (des molécules résultant de la destruction de fibrine, une protéine produite essentiellement lors de la coagulation du sang), constaté fréquemment chez les patients atteints de Covid-19 (7,34), n'est pas un bon marqueur diagnostique. L'augmentation des D-dimères est fréquente au cours de la maladie Covid-19 et s'aggrave avec sa sévérité et constitue ainsi un marqueur important de mortalité (1,2,9,10,35). L'augmentation des D-dimères n'est pas seulement un marqueur de sévérité de la pneumonie causée par le SARS-CoV-2, mais est associée à un risque plus élevé d'EP (15): La découverte de taux élevés des D-dimères chez les patients atteints de Covid-19 interroge sur la coexistence de thrombo-embolies veineuses notamment l'EP. Malgré une sensibilité très élevée aux maladies thrombo-emboliques, il n'est pas recommandé d'utiliser les D-dimères comme marqueur positif de thromboses en raison de son manque de spécificité (7,15).

Néanmoins, différentes études ont essayé de déterminer des valeurs seuils permettant de poser le diagnostic de maladies thrombo-emboliques. Ces valeurs étaient variables selon les différentes études (1,12,16,36,37).

Dans l'étude menée par Ohana et al. (12), un taux de D-dimères > 2660 µg/l avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 67% pour le diagnostic d'EP. Ce seuil de 2660µg/l est supérieur aux valeurs cut-off précédemment rapportées dans la littérature : 2400 dans l'étude menée par Ciu et al. (36) et 900 dans l'étude

conduite par Huang et al. (1) et est également supérieur aux valeurs seuils utilisés pour exclure l'EP chez les patients non hospitalisés en soins intensifs. Ces valeurs seuils élevés pourraient être liées à une activation de la coagulation secondaire aussi bien à la toxicité directe du SARS-CoV-2 qu'à l'orage cytokinique associé. Dans une autre étude menée par Tang et al. (37), un taux de D-dimères > 1500 ng/ml avait une sensibilité et une spécificité pour la détection des thromboses veineuses, respectivement de 85% et 88.5%. Dans l'étude conduite par Song et al. (16), la sensibilité et la spécificité pour un taux de D-dimères de 3110µg / l étaient respectivement de 78% et 81% pour le développement d'EP. Une augmentation des D-dimères de 6000µg / l avait un OR de 4,8 pour développer une EP (IC_{95%} 3.2-7.2; p = 0,001).

Imagerie thoracique :

L'utilisation d'imagerie thoracique représente un défi dans le contexte des soins intensifs mis en place pour les patients infectés par le SARS-CoV-2 (15), en raison notamment de leur état instable, de la nécessité de leur maintenir allongés en position ventrale et du risque de contamination des autres patients non atteints par la Covid-19 mais ce risque pourrait être évité en créant une filière d'imagerie spécialement dédiée aux patients infectés par la Covid-19.

Un consensus de la société Européenne de Radiologie et de la société Européenne d'imagerie thoracique a suggéré la réalisation d'un angioscanner thoracique devant une aggravation de l'état respiratoire malgré une extension limitée de la maladie (15,38). La société Européenne de Cardiologie recommande également l'angio-tomodensitométrie thoracique lorsque les résultats scanographiques ne peuvent pas expliquer la gravité de l'insuffisance respiratoire (15,39).

L'angioscanner thoracique révèle généralement des embolies inhabituelles, liées à de petites obstructions veineuses diffuses, localisées à un niveau périphérique, qui témoignent d'un environnement très inflammatoire responsable de microthrombi in situ plutôt que d'une migration d'un thrombus des membres inférieurs vers les poumons (13).

Il n'est pas recommandé en routine de réaliser une scintigraphie myocardique de perfusion-ventilation chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 devant une suspicion d'EP (40-42). Cette imagerie ne doit être indiquée qu'en cas de contre-indication à l'angioscanner thoracique sans étude de ventilation associée afin de protéger le personnel soignant d'éventuelles contaminations (41).

Echographie cardiaque :

L'échocardiographie pourrait être une option pour évaluer les signes d'une aggravation potentielle de la dysfonction ventriculaire droite (43) mais dans la majorité des cas, les signes de souffrance cardiaque droite aigue n'ont pas été observés, vu le caractère périphérique des thromboses qui se révèlent toutefois être très hypoxémiantes.

COVID-19 ET EP : UNE ASSOCIATION MUTUELLEMENT DÉLÉTÈRE ?

Dans la majorité des études, La présence d'une coagulopathie est un marqueur de sévérité de l'atteinte des patients par le SARS-CoV-2, et est en corrélation avec une atteinte multi-systémique.

Tous les malades avec un certain degré de gravité doivent être testés immédiatement par certains paramètres biologiques : D-dimères, temps de prothrombine, le compte plaquettaire et le dosage de fibrinogène (7,10,44). L'augmentation des D-dimères est fréquente et s'aggrave avec la sévérité de la maladie et constitue ainsi un marqueur important de mortalité (1,2,9,10,35). En plus de ces paramètres, le dosage du fibrinogène donne des indications importantes. Des CIVD ont été décrites avec un taux de mortalité important (10,45). Conformément à ces résultats, le traitement anticoagulant s'est avéré être associé à une réduction de la mortalité chez les patients atteints sévèrement de la maladie Covid-19 avec des taux élevés de D-dimères ou avec des critères de coagulopathie induite (37).

Dans l'étude Française menée par Delabrousse et al. (13), la présence d'une EP chez 23% des patients atteints de Covid-19, était associée à une infection plus sévère, nécessitant plus souvent une prise en charge en soins intensifs, avec une ventilation mécanique plus fréquente (65% vs 25% en l'absence d'EP). Un constat analogue a été fait par Revel et al. (15), qui ont montré que la présence d'une EP était associée à plus d'hospitalisations en soins intensifs et à un recours plus fréquent à la ventilation mécanique, avec une durée moyenne d'hospitalisation plus longue.

Ces données contrastent fortement avec celles publiées dans une étude récente par Song et al. (16) où aucune différence significative en termes d'admission en soins intensifs, de nécessité de ventilation mécanique, de durée d'intubation et de décès n'a été constatée entre les patients avec ou sans EP associée.

Cette divergence concernant le pronostic au long cours des patients atteints de Covid-19 avec une EP associée pourrait être expliquée par l'absence de larges études

prospectives multicentriques avec un suivi longitudinal assez prolongé.

COVID-19 ET COAGULOPATHIE : IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES**Traitement anticoagulant :**

Le sur-risque de microthromboses est suffisamment connu pour que la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) présente le 25 Mars 2020 des recommandations pour le recours à un anticoagulant chez certains patients présentant des formes sévères de Covid-19 (44). Les recommandations actuelles préconisent la prescription d'un traitement anticoagulant en cas de pneumonie Covid-19, soit à dose préventive, mais aussi à dose curative, lorsque «l'orage cytokinique» s'annonce ou en cas de risque très élevé de complications thrombo-emboliques. Des experts internationaux ont publié également un consensus visant à améliorer la prise en charge des patients infectés par le SARS-Cov2 afin de réduire le risque de complications thrombotiques, notamment dans le contexte des soins intensifs (46,47). Parmi les mesures préconisées : le traitement préventif par anticoagulants des patients présentant des difficultés respiratoires, en privilégiant la voie parentérale.

Dans ce document de consensus, les experts estiment que le traitement préventif est à envisager selon le risque thromboembolique (évalué par les scores Caprini, IMPROVE, de Padoue (48-49). Il doit être administré de manière systématique en cas d'insuffisance respiratoire, de comorbidités telle que l'insuffisance cardiaque, ou de prise en charge en soins intensifs. L'administration d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (1 fois par jour) ou d'héparine non fractionnée (HNF : 2 fois par jour) est le traitement prophylactique standard recommandé, en suivant les recommandations actuelles (46-47): L'utilisation des HBPM pourrait être plus avantageuse que l'HNF afin de réduire le risque d'exposition du personnel soignant et la surutilisation des équipements de protection individuels. En cas de contre-indication au traitement anticoagulant, la compression pneumatique intermittente est à envisager (50). Après la sortie de l'hôpital, les anticoagulants (HBPM (7,51) ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO) (7,49)) doivent être maintenus. Bien qu'il n'existe aucune donnée spécifique à la Covid-19, il est raisonnable d'individualiser les scores de risque thrombotique et hémorragique, suivie d'une prophylaxie prolongée de 45 jours pour les patients à haut risque (mobilité réduite, comorbidités, cancer actif, D-dimères > 2 fois la limite normale supérieure) (7,49).

Etant donné que l'utilité du traitement par anticoagulant à visée thérapeutique contre les microthromboses n'est pas prouvée chez ces patients, la majorité des experts considèrent plus raisonnable de se restreindre à des doses prophylactiques. Toutefois, certains auteurs notamment Pr Delabrousse (13), Klock (5) et Tang N (37) considèrent que l'approche prophylactique n'est pas suffisante au vu des mécanismes physiopathologiques en jeu et que des doses curatives semblent être plus adaptées même si on n'est pas sûr de leurs efficacités : La stratégie préventive optimale demeure ainsi débattue chez les patients atteints de Covid-19 nécessitant le recours à d'autres investigations prospectives.

Cette divergence de stratégie préventive optimale et ce risque accru de microthromboses ont conduit le groupe Français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) et le groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) à élaborer un certain nombre de recommandations pour définir le niveau de risque de thrombose chez les patients hospitalisés ayant une infection Covid-19 et préciser les modalités du traitement anticoagulant (52). Une anticoagulation préventive est en effet recommandée chez tous les patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés (que ce soit en service conventionnel ou en réanimation). De même, le traitement préventif par HBPM est l'option de choix. Mais, il est vraisemblable que les posologies validées antérieurement soient fréquemment insuffisantes notamment dans les formes sévères et en

cas d'obésité. Une adaptation du traitement anticoagulant pour la prévention des thromboses a été proposée en fonction de la stratification du risque thrombotique. (Tableau 1)

En cas de thrombose avérée, l'anticoagulation à visée thérapeutique est la pierre angulaire du traitement (7,29,37,40,44,46,47,52), le consensus d'experts précise que le choix du traitement anticoagulant doit tenir compte des comorbidités et de la présence de troubles gastro-intestinaux. La voie parentérale doit être là aussi privilégiée vu l'absence de risque d'interaction avec les traitements envisagés pour lutter contre l'infection par le SARS-CoV-2, en optant de façon privilégiée pour l'HBPM. L'HNF peut être utilisée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ou avant des procédures invasives. Le traitement par les NACO peut être envisagé et préférable afin de limiter le contact des patients avec le personnel soignant pour le monitoring de l'INR sous anti-vitamine K (7,44,46,47,52).

Traitement interventionnel :

Il est important de noter que les données disponibles concernant la thrombolyse et le traitement interventionnel, chez les patients atteints de Covid-19 avec une EP associée, sont rares dans la littérature. Par conséquent, les indications de ces moyens thérapeutiques rejoignent celle de l'EP non associée au Covid-19 qui doivent être réservés en cas de mauvaise tolérance hémodynamique (29).

De rares cas D'EP massive chez des patients atteints de

Tableau 1 : Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez les patients Covid-19 hospitalisés (52)

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie à haut débit ou ventilation mécanique
IMC < 30 Kg/m2	HBPM à dose prophylactique standard (Ex: Enoxparine 4000UI/24h Sc ou 2000 UI si cl créat <30 ml/mn)		
IMC ≥ 30 Kg/m2 sans FDR *	Anticoagulation à dose prophylactique renforcée Enoxparine 4000 UI/12h Sc ou HNF 200 UI/kg/24h (si cl creat < 30ml/mn)		
IMC ≥ 30 Kg/m2 avec FDR *			
- Thromboses itératives des cathéters Syndrome inflammatoire marqué (fibrinogène>8g/l) Hypercoagulabilité (D-dimères > 3 ug/ml)		HBPM à dose curative Enoxparine 100 UI/Kg/12 h en Sc ou HNF 500 UI/Kg/24 h si cl créat <30 ml/mn	

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

*FDR : facteurs de risque de thrombose (cancer actif, antécédents de thromboses)
cl créat= Clairance à la créatinine

Covid-19, ont été rapportés dans la littérature, ayant nécessité soit une thrombolyse (55-57), soit un traitement percutané (58,59). Concernant le choix du traitement fibrinolytique, l'activateur tissulaire de plasminogène (t-PA : Actilyse*) a été utilisés dans tous les cas (55-57) avec des schémas thérapeutiques différents.

Chez les jeunes patients présentant une insuffisance ventriculaire droite aigue, des dispositifs d'assistance ventriculaire percutanée droite ou l'oxygénation par membrane extracorporelle (veino-veineuse) doivent être envisagés (60)

Perspectives thérapeutiques :

Plusieurs pistes thérapeutiques sont à l'étude visant à lutter contre la coagulopathie chez les patients atteints de Covid-19, qu'il s'agisse d'agents bloquant l'action de l'interleukine-1, une cytokine pro-inflammatoire, ou de molécules ayant un effet immunomodulateur, susceptibles d'être efficaces contre les conséquences délétères des taux élevés de cytokines produites par les cellules immunitaires. L'hypothèse physiopathologique de l'endothélite fournit également une base rationnelle pour combattre la maladie en utilisant des traitements visant à stabiliser l'endothélium.

COVID-19 ET COAGULOPATHIE : FUTURES PERSPECTIVES

Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour une meilleure compréhension des facteurs associés au risque de thrombose chez les patients infectés par le SARS-CoV-2.

REFERENCES

- 1- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- 2- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 ; 323 : 1061
- 3- World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation report - 46. Available Online: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2 (Accessed on March 12 2020)
- 4- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection : A report of five cases. *Transl Res* 2020 ; Apr 15. Doi : 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
- 5- Klok F, Kriep M, Van der Meer N et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 ; 191 : 145-147
- 6- Oudkerk M, Buller H, Kuijpers D et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of thromboembolic complications in COVID-19 : Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology* 2020 : 201629. [PMID : 32324101]
- 7- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;S0735-1097(20)35008-7.
- 8- Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia : a random association? *Eur Heart J* 2020 ; March 30 doi :10.1093/eurheartj/ehaa254. Accessed April 11, 2020
- 9- Chen J, Wang X, Zhang S et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. The SFAR website. <https://sfar.org/the-lancet-infectious-disease-findings-of-acute-pulmonary-embolism-in-covid-19-patients/> Published March 19, 2020. Assessed April 8, 2020.
- 10- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation

D'autres investigations sont nécessaires pour comprendre cette interaction entre Covid-19 et maladie thrombotique. Ces études, idéalement prospectives, multicentriques et multinationales, pourraient aider à élucider les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ainsi que le pronostic des patients atteints de Covid-19 associée à une EP et aider par conséquent à identifier la stratégie thérapeutique optimale.

CONCLUSION

La pandémie de la Covid-19 représente la crise de santé publique la plus importante du siècle. La covid-19, qui se manifeste dans ses formes graves par une symptomatologie respiratoire, se révèle également être une maladie de l'endothélium vasculaire, et est véritablement une maladie de système qui n'en finit pas de nous surprendre par la variété des symptômes qu'elle peut engendrer. Dans cette pathologie, l'interaction entre effets délétères d'une inflammation généralisée et troubles de la coagulation explique l'association fréquente entre EP et Covid-19, constatée dans plusieurs études, et qui doit alerter les cliniciens devant toute aggravation clinique.

L'utilisation du traitement anticoagulant constitue la pierre angulaire pour prévenir ces accidents thrombotiques chez les patients infectés à haut risque. Cependant, il existe des gaps concernant la meilleure stratégie préventive, pour cela une collaboration entre patients, cliniciens, chercheurs, organismes de financement et sociétés savantes doit être instaurée pour fournir une réponse efficace à la pandémie Covid-19.

- parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
- 11-Helms J, Tachquard C, Meziani F et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection : a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020 May 4 ; 1-10.
 - 12-Leonard-Lorant I, Delabranche X, Ohana M et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. April 2020.
 - 13-Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. April 2020.
 - 14-Poissy J, Goutay J, Caplan M et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients : Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020, April 24 : 1-6
 - 15-Bompard F, Monnier H, Revel MP et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *Eur Resp J* 2020 ; doi : 10.1183/13993003.01365-2020
 - 16-Poyiadi N, Cormier P, Song T et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology* 2020 May 14 ; 201955. Doi : 10.1148/radiol.2020201955. Online ahead of print
 - 17-Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 : a prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 2020
 - 18-Fox SE, Akmatbekova, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.06.20050575 [epub ahead of print]
 - 19-Varga Z, Flammer A, Zinkernagel A et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet's website*. April 2020
 - 20-Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Is COVID-19 an endothelial disease? *Preprints* 2020:2020040204 [epub ahead of print] doi:10.20944/preprints202004.0204.v1
 - 21-Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020.
 - 22-Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020.
 - 23-Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020.
 - 24-Chen G, Wu D, Ai-bin L et al. Clinical and immunological features in severe and moderate forms of coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* 2020 ; doi : 10.1172/JCI137244. Published April 13, 2020. Assessed April 15, 2020.
 - 25-Stocksclaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25(03):206-216
 - 26-Thacil J, Srivastava A et al. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in Covid-19 : Is it Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism ? *Semin Thromb Hemost* 2020 May 12. Doi : 10.1055/s-0040-1712155. Online ahead of print.
 - 27-Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
 - 28-Bowles L, Platton S, MacCallum P et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients With Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 5. Doi : 10.1056/NEJMc2013656.
 - 29-Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
 - 30-Zheng KI, Gao F, Wang XB, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020; 154244.
 - 31-Hunt BJ. Hemostasis at Extremes of Body Weight. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44:632-639.
 - 32-Fogarty H, Townsend L, O'Donnel JS. COVID 19 coagulopathy in Caucasian patients. *British J hematology* 2020, April 24.
 - 33-Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. Post-mortem examination of COVID 19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Intensive Care Med* 2020 May 4
 - 34-Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost In press*
 - 35-Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020
 - 36-Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F (2020) Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemostat* 2020. Doi : 10.1111/jth.14830
 - 37-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 Thromb Haemost* 2020.
 - 38-Revel M-P, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, Gleeson F, Brady A, European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur. Radiol.* 2020
 - 39-ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>, <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
 - 40-Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C, Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group, Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Diseases Group of the Chinese Thoracic Society, Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Chinese Association of Chest Physicians, National Cooperation Group on Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease, National Program Office for Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Deep Vein Thrombosis, China Grade Center, Evidence-based Medicine Center of School of Basic Medical Sciences of Lanzhou University. Prevention and Treatment of

- Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb. Haemost.* 2020
- 41-Lu Y, Yan SX, Lan X, Zhu X, Macapinlac HA. Nuclear medicine in responding to global pandemic COVID-19- American College of Nuclear Medicine member experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04799-7>.
- 42-Lu Y, Macapinlac et al. Perfusion SPECT/CT to diagnose pulmonary embolism during COVID-19 pandemic. *Eur J of Nucl Med Mol Imaging* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04851-6>
- 43-Bikdeli B, Lobo JL, Jimenez D et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc* 2018; 7:e009042.
- 44-Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1023-1026
- 45-Lew TW, Kwek TK, Tai D et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003; 290:374-80.
- 46-World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 27 may 2020. Accessible at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
- 47-World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. Accessible at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
- 48-Albertsen IE, Nielsen PB. Searching for High-Risk Venous Thromboembolism Patients Using Risk Scores: Adding to the Heap or Closing a Gap? *Thromb Haemost* 2018;118:1686-1687.
- 49-Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4:e59-e65.
- 50-Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2013; 128:1003-20.
- 51-Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
- 52-Susen S, Tacquard CA, Godon A et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez les patients hospitalisés avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase. Propositions du GIHP et du GFHT. 3 Avril 2020
- 53-Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta analysis. *JAMA* 2014;311:2414-21.
- 54-Giri J, Sista AK, Weinberg I et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e774 e801.
- 55-Faggiano P, Bonelli A, Paris S et al. Acute embolism in covid-19 disease : Preliminary report on seven patients. *Inter J Cardiology* 2020, May 26. 28517
- 56-Pola V, Bostanci GI. Sudden Death Due to Acute Pulmonary Embolism in a Young Woman With COVID-19 *J Thromb Thrombolysis* 2020 May 11;1-3. doi: 10.1007/s11239-020-02132-5. Online ahead of print.
- 57-Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clinical and Translational Medicine.* 2020, May 13
- 58-Galastrri FL, Valle LGM, Affonso BB. COVID-19 Complicated by Pulmonary Embolism Treated With Catheter Directed Thrombectomy *Vasa* 2020 May 28;1-5. doi: 10.1024/0301-1526/a000880. Online ahead of print
- 59-Qanadli SD, Gudmundsson L, Rotzinger DC et al. Catheter-directed thrombolysis in COVID-19 pneumonia with acute PE: Thinking beyond the guidelines *Thromb Res.* 2020 May 8 doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.007 [Epub ahead of
- 60-Ain DL, Albaghdadi M, Giri J et al. Extra-corporeal membrane oxygenation and outcomes in massive pulmonary embolism: Two eras at an urban tertiary care hospital. *Vasc Med* 2018;23:60-64.