

## Thrombose et SARS-Cov-2 : messages pratiques

K. SERRAJ\*, S. HAMAZ,  
H. ALAOUI BENNESSER,  
H. BACHIR, M. BARRIMI,  
A. BOUAYAD, A. EL OUMRI

### Résumé

La thrombose est une complication majeure aux conséquences pronostiques très péjoratives au cours de l'infection au SARS-Cov-2. Cette dernière est en effet de plus en plus considérée comme une situation à haut risque thrombotique avec toutes les implications que cela doit avoir au plan de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. En pratique, tout patient infecté par le SARS-Cov-2 doit faire l'objet d'une stratification systématique du risque thrombotique en fonction de critères liés au terrain, à la maladie et aux moyens thérapeutiques utilisés, d'une recherche active de thrombose veineuse et/ou artérielle en cas de signes cliniques ou biologiques évocateurs, et enfin d'une démarche prophylactique codifiée selon le niveau de risque thrombotique identifié pour chaque malade.

Mots clefs : SARS-Cov-2 ; thrombose ; risque ; thromboprophylaxie

## Thrombotic consequences of infection with SARS-COV-2

### Abstract

Thrombosis is a major complication of SARS-Cov-2 infection, with a significant negative prognostic impact. SARS-Cov-2 infection is more and more considered as a situation with a high thrombotic risk with all the implications that this must have in terms of the diagnostic and therapeutic management of patients. In practice, thrombosis should be sought in the presence of suggestive clinical symptoms or biological signs like elevated d-dimers. A stratification of the thrombotic risk should also be carried out systematically according to criteria related to the patient, the disease and the treatment, as well as a prophylactic approach depending on the level of thrombotic risk.

Key words : SARS-Cov-2; thrombosis; risk; thromboprophylaxis

Service de Médecine Interne, Laboratoire d'Immuno-Hématologie. Thérapie Cellulaire. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Oujda. Maroc

\* @ : serrajkhalid@yahoo.fr

## Introduction

L'infection au SARS-Cov-2 est une virose émergente ayant fait son apparition en décembre 2019. Son caractère inconnu tant sur le plan épidémiologique que clinique et pronostique rend sa prise en charge extrêmement difficile et largement empirique. On commence toutefois avec l'augmentation du nombre des cas et l'expérience clinique grandissante à démystifier de plus en plus les ambiguïtés initialement rencontrées par les cliniciens et les chercheurs. Au plan physiopathologique, nous sommes passés du concept simpliste d'un tropisme alvéolaire viral direct nécessitant simplement un traitement antiviral à un schéma plus complexe mais de plus en plus établi, celui d'une participation à la fois virale, immunologique et thrombotique des lésions observées chez les patients [1]. Quels sont les éléments physiopathologiques vasculaires à connaître en matière d'infection SARS-Cov-2 ? Quelles constatations cliniques ? Et enfin quelles implications thérapeutiques pratiques sur la prise en charge ? Telles sont les principales interrogations auxquelles nous essayerons de répondre dans cet article.

## Thrombose et coronavirus

Le rôle thrombogène des coronavirus notamment le SARS-Cov-1 et le MERS-Cov est déjà connu et plus ou moins caractérisé. Dans une série de 206 patients infectés par le SARS-Cov-1, 30 % des patients en réanimation avaient développé une maladie thromboembolique veineuse. Des accidents cérébraux ischémiques et des cas de pertes fœtales ont été également rapportés. Biologiquement, les patients atteints par le SARS-Cov-1 ont fréquemment présenté un allongement du temps de Quick, une thrombopénie ou à l'inverse une thrombocytose, une élévation des D-Dimères ou encore des anticorps anti-phospholipides acquis [2]. Au plan physiopathologique, l'infection au SARS-Cov-1 s'accompagne d'une élévation de la thrombopoïétine et du taux de thromboxane ayant comme conséquences une vasoconstriction, une dysfonction endothéliale et une hyperagrégabilité

plaquettaire [2, 3]. Les données autopsiques font enfin état d'embolies pulmonaires, de thromboses multifocales et de phénomènes vasculitiques micro-vasculaires [4].

A noter que l'importante différence entre les SARS-Cov-1 et 2 réside dans la topographie des atteintes vasculaires quasi-exclusivement pulmonaire pour le SARS-Cov-1, volontiers multi-viscérale pour le SARS-Cov-2. Ceci serait lié à une physiopathologie probablement plus complexe de ce dernier. Les données concernant le MERS-COV sont beaucoup plus limitées. On sait toutefois qu'il existe une thrombopénie chez le tiers des patients, des cas de coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) fatale et des micro-thromboses pulmonaires chez les patients infectés [2-4].

## Thrombose et SARS-Cov-2

### Données cliniques et paracliniques

L'histoire naturelle clinique de l'infection au SARS-Cov-2 comporte une phase d'incubation de 7 à 14 jours, une phase respiratoire fébrile de 5 à 7 jours, puis une 3<sup>ème</sup> phase entre J7 et J12. Cette dernière est marquée habituellement soit par une évolution favorable progressive soit par une aggravation clinique avec passage en réanimation. Une des principales questions était donc d'élucider les mécanismes physiopathologiques de cette détérioration et qui s'avèrent de plus en plus en lien avec des désordres immunologiques et hémostatiques qu'avec le virus lui-même. Cliniquement et dès les premiers jours de la pandémie Covid-19, plusieurs cas cliniques d'embolie pulmonaire, mais aussi d'embolies systémiques de type ischémie distale, coronaropathie et accidents cérébraux ischémiques ont été observés [5-7]. Ce caractère répétitif intrigant et cette incidence inhabituellement élevée de thromboses veineuses et artérielles chez les patients Covid-19 notamment aux soins intensifs a poussé par la suite à explorer spécifiquement le déterminisme vasculaire de l'infection au SARS-Cov-2 cette fois sur des cohortes de patients [8]. Ainsi, deux cohortes chinoise et néerlandaise avaient retrouvé des prévalences

respectives de thromboses veineuses profondes de 25 et 27 %, dont 81 % étaient d'emblée associées à une embolie pulmonaire. Une 3<sup>ème</sup> série française de patients infectés par le SARS-Cov-2 au stade de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avait retrouvé un risque relatif d'embolie pulmonaire de 15,2 par rapport aux patients avec SDRA sur des étiologies autres que le SARS-Cov-2 [9]. Dans une cohorte canadienne, 10 % des patients sévères ont développé une thrombose sous thromboprophylaxie pharmacologique bien conduite [10]. Enfin, des cas de CIVD ont été rapportés dans une étude chinoise en moyenne 4 jours après l'admission en unité de soins intensifs, ainsi que des thromboses artérielles sur artères saines, des thromboses sur des filtres d'hémodialyse et des engelures témoignant d'une microvascularite [11]. Au plan biologique, Ling et al. avaient montré chez des patients infectés en réanimation à la fois une augmentation du taux des D-dimères et des cytokines pro-inflammatoires à la 2<sup>ème</sup> semaine après le début des symptômes avec paradoxalement une décroissance concomitante de la charge virale [12]. Ceci plaide en faveur d'une origine beaucoup plus thrombotique et inflammatoire que virale de la détresse respiratoire et systémique observée chez les patients. Le taux des D-dimères se révèle de plus en plus impactant au plan pronostique et thérapeutique avec un risque élevé d'aggravation radiologique, de SDRA et de mortalité au 28<sup>ème</sup> jour. Environ 43 % des patients non sévèrement atteints et 60 % des patients sévères auraient un taux supérieur à 500 ng/ml. La thrombopénie est le 2<sup>ème</sup> désordre biologique après les D-Dimères, observé dans 36 % des cas. Sa présence aurait également une signification pronostique avec un OR de 5,13 de maladie sévère selon une méta-analyse de Lippi et al. [13, 14].

Le scanner thoracique haute résolution, outre sa valeur diagnostique et sa très grande sensibilité, a permis aussi de mieux comprendre le déterminisme exact des lésions observées. Il a été en effet constaté en plus des images classiques de verre dépoli bilatéral, des dilatations vasculaires sous segmentaires au niveau des zones touchées ainsi que des phénomènes thrombo-inflammatoires chez plus de 3 patients sur 4. Enfin dans une étude rétrospective faite sur 25 patients, l'angioscanner pulmonaire fait systématiquement

avait retrouvé une embolie pulmonaire avérée chez 40 % des patients [15].

## Aspects physiopathologiques

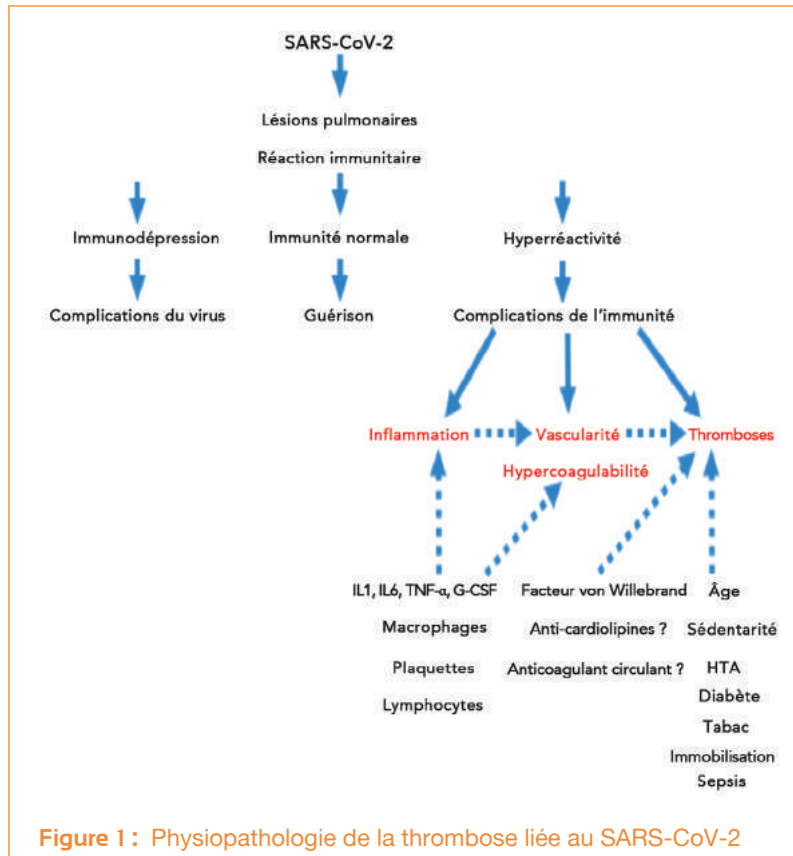
A la lumière de ce que nous venons de développer, il est de plus en plus évident qu'il existe un franc déséquilibre hémostatique prothrombotique au cours de l'infection au SARS-Cov-2. En effet, la thrombopénie et l'élévation des D-dimères ne sont pas uniquement la traduction de l'inflammation systémique mais aussi d'une activation spécifique de la cascade de coagulation. Le degré de cette activation dépasse largement ce que voudrait le sepsis et les facteurs de risques liés au terrain.

Il serait très difficile à seulement quelques mois du début d'une infection émergente jusque-là inconnue d'expliquer avec certitude les mécanismes physiopathologiques de la thrombose au cours de l'infection au SARS-Cov-2. On sait toutefois que les patients sévères présentent de manière vérifiée et constante un véritable "orage cytokinique" avec une augmentation des interleukines 2, 6 et 7, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A et TNF- $\alpha$  expliquant l'évolution fréquente vers un authentique syndrome hémophagocytaire secondaire [16]. Au-delà des conséquences hyper-inflammatoires, ce climat cytokinique est connu pour ses effets prothrombotiques directs à travers l'élévation du facteur Von Willebrand, l'activation des *Toll-Like* récepteurs et du facteur tissulaire et la stimulation des interactions entre d'un côté les macrophages, monocytes, plaquettes et lymphocytes et de l'autre côté les cellules endothéliales, lesquelles semblent être directement activées également par le virus lui-même sur des modèles expérimentaux [17].

Une éventuelle participation de la dérégulation du système rénine angiotensine et des antiphospholipides acquis de type anticardiolipines et anticoagulants circulants a été également évoquée, une théorie qui demeure néanmoins bien plus hypothétique que les mécanismes précédents [18]. Concernant les facteurs liés au terrain, il est clair que la sédentarité, la consommation du tabac qui a connu une augmentation substantielle durant le

confinement sont des facteurs à la fois de thrombose veineuse et de maladie artérielle. A noter à ce sujet que 30 % des patients atteints par le SARS-Cov-2 sont hypertendus, 19 % diabétiques et 15 % porteurs

d'une maladie coronarienne [19]. La figure 1 résume l'ensemble des mécanismes physiopathologiques incriminés dans la genèse de la thrombose chez les patients infectés par le SARS-Cov-2.



## Implications pratiques

Au vu de la fréquence élevée et de la gravité des complications thrombotiques de l'infection au SARS-Cov-2, il conviendrait de privilégier autant que faire se peut les scanners thoraciques injectés permettant d'emblée de rechercher une embolie pulmonaire à l'admission mais aussi d'avoir une imagerie complète de référence. Tout patient présentant par ailleurs une aggravation respiratoire, hémodynamique ou cardiaque droite, des D-Dimères élevés à l'admission

ou une augmentation rapide des D-dimères doit bénéficier sans délai d'une imagerie dans le sens d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) en fonction du contexte clinique. Un taux de D-dimères inférieur à 1500 ng/ml a été proposé pour éliminer une thrombose veineuse profonde chez les patients infectés avec une valeur prédictive négative de 94,7 %. Il est aussi recommandé de suspendre toute thérapie hormonale contraceptive chez les patientes

à risque thrombotique intermédiaire ou élevé et de remplacer le cas échéant l'aspirine par le clopidogrel en raison des effets potentiellement délétères des anti-inflammatoires chez les patients Covid-19 [20].

En ce qui concerne la thromboprophylaxie pharmacologique, l'héparine est théoriquement la plus appropriée vu son recul mais aussi le risque potentiel d'une éventuelle interaction médicamenteuse entre les antiviraux et les anticoagulants oraux. Une étude récente ayant pris pour critère de jugement principal la mortalité à 1 mois avait montré la réduction de celle-ci de 20 % sous enoxaparine chez les patients avec D-dimères élevés et un score *Sepsis Induced Coagulopathy* (SIC) supérieur à 4. La sévérité des patients a été définie par la présence d'une fréquence respiratoire  $\geq 30$  cycles/min, une saturation en O<sub>2</sub>  $\leq 93$  % au repos ou d'une PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg. L'effet bénéfique de l'énoxaparine dans cette étude a été expliqué par la place connue historiquement des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en matière de thromboprophylaxie mais aussi par leurs propriétés antivirales et anti-inflammatoires chez les patients en SDRA [20, 21].

Si la place des HBPM a rapidement fait l'unanimité dans la gestion de l'infection au SARS-Cov-2, la question est en revanche restée posée et très controversée quant à la pertinence d'une majoration posologique chez les patients à risque thrombotique très élevé. Les similitudes physiopathologiques entre la microangiopathie du SARS-Cov-2 et la grande majorité des autres microangiopathies aiguës, où la dose préventive classique est reconnue comme à la fois suffisante et efficace, plaide contre cette majoration. De plus, la fragilité vasculaire observée chez les patients en réanimation peut rendre l'anticoagulation à dose élevée plus hémorragisante que bénéfique. Cette incidence augmentée de saignement a d'ailleurs bel et bien été observée par des équipes italiennes qui ont vite attiré l'attention quant à la nécessité de toujours mettre en balance le bénéfice/risque des anticoagulants chez les patients infectés par le SARS-Cov-2. Les critères adoptés pour la stratification du risque thrombotique des patients atteints par le SARS-

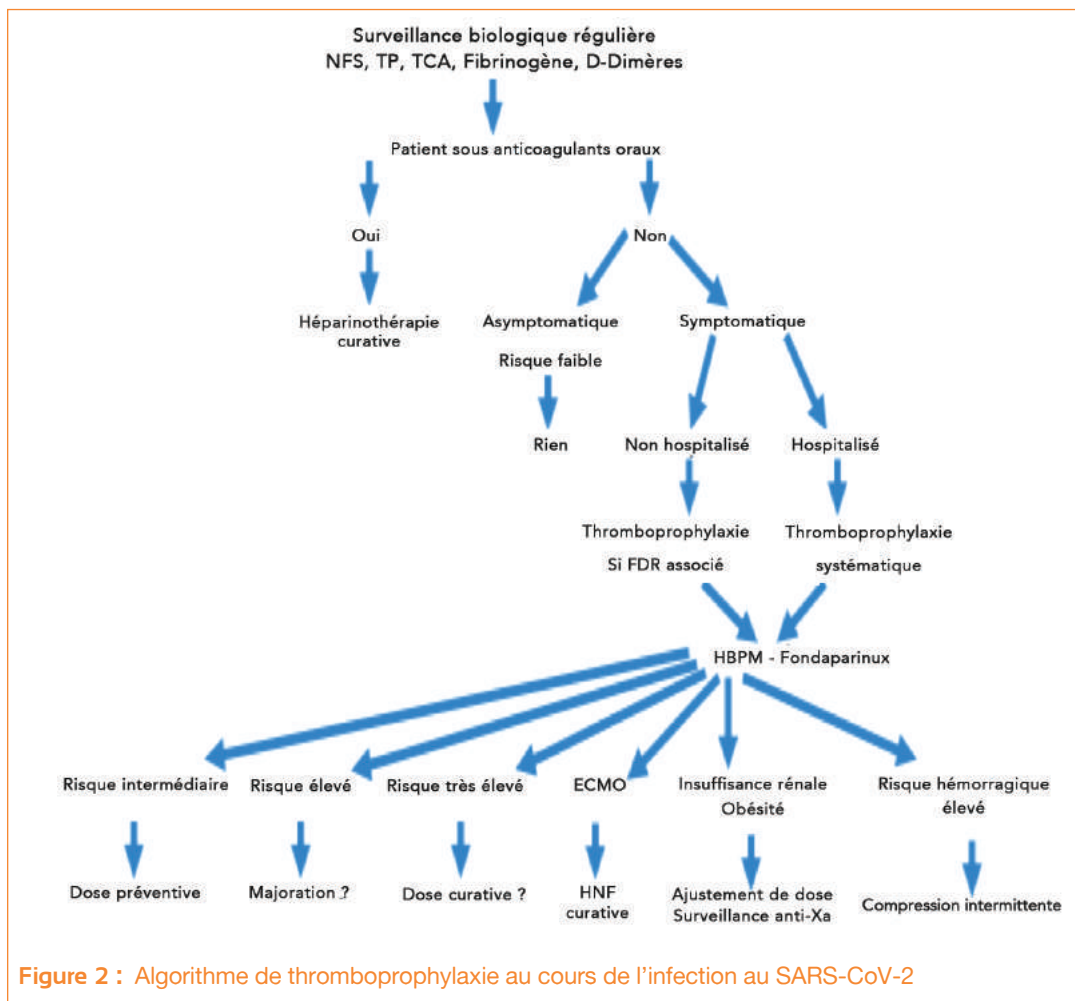
Cov-2 et une proposition de schéma pratique de thromboprophylaxie sont résumés dans les tableaux I et II et dans la figure 2 [22].

**Tableau I : Facteurs de risque de thrombose au cours de l'infection au SARS-CoV-2**

<b>Facteurs liés au terrain</b>
Indice de masse corporelle
Cancer actif récent
Antécédents personnels d'évènement thromboembolique
Age >70 ans
Alitement
Post-partum
Contraception orale combinée
<b>Facteurs liés au SARS-CoV-2</b>
Syndrome inflammatoire
Stigmates d'hypercoagulabilité
<b>Facteurs liés à la prise en charge</b>
Hospitalisation
Assistance respiratoire
ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle)
<b>Autres facteurs</b>
Thromboses répétitives de cathéter
Thromboses inhabituelles
Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale
ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

**Tableau II : Stratification du risque thrombotique au cours de l'infection au SARS-CoV-2**

<b>Risque faible</b>
Aucun Facteur
<b>Risque intermédiaire</b>
Hospitalisation et/ou FDR surajouté surajouté
<b>Risque élevé</b>
Assistance respiratoire
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> et/ou FDR surajouté
<b>Autres facteurs</b>
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> et FDR surajouté et assistance respiratoire
ECMO
Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles
Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale
Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité
ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation ; FDR : facteur de risque



## Conclusion

Dans l'état actuel des connaissances relatives au SARS COV-2, il est clair que la thrombose doit constituer un des piliers principaux de la prise en charge des patients, et ce à travers une stratification systématique du risque thrombotique, une thromboprophylaxie adéquate et une recherche active de thrombose devant toute manifestation clinique et/ou paraclinique évocatrice. Les ambiguïtés qu'il faudra par ailleurs élucider dans

l'avenir concernent essentiellement les mécanismes étiopathogéniques précis de la thrombose et la pertinence ou non d'envisager des modalités curatives et prophylactiques pratiques spécifiques dans le contexte d'une infection au SARS-Cov-2.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.



## Points essentiels

- La thrombose est une complication pronostique majeure au cours de l'infection au SARS-Cov-2.
- La prévalence du lupus anticoagulant est plus importante chez les patients infectés et pourrait à la fois expliquer le risque thrombotique accru et l'efficacité de l'hydroxychloroquine.
- Une stratification systématique du risque thrombotique et une recherche active de thrombose doivent être réalisées en cas de signes évocateurs.
- L'aggravation de l'atteinte respiratoire au cours de l'infection au SARS-Cov-2 est classiquement observée à la 2<sup>ème</sup> semaine après le début des symptômes.
- En cas d'aggravation clinique, l'examen scannographique du thorax doit être fait également à la recherche d'une embolie pulmonaire.
- L'anticoagulation fait désormais partie des moyens thérapeutiques prophylactiques et curatifs indispensables de l'infection au SARS-Cov-2.

## Références

1. Tu YF et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2657.
2. Madjid M et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
3. Matsuyama R et al. Clinical Determinants of the Severity of Middle East Respiratory Syndrome (MERS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Public Health.* 2016;16:1203.
4. Chong PY et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(2):195-20.
5. Morassi M et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.* 2020:1-8. doi: 10.1007/s00415-020-09885-2.
6. Beccara L et al. Arterial Mesenteric Thrombosis as a Complication of SARS-CoV-2 Infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7:001690.
7. Lax SF et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020:M20-2566.
8. Helms J et al; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020:1-10.
9. Casini A et al. Risque thrombotique veineux induit par le SARS-CoV-2: prévalence, recommandations et perspectives. *Rev Med Suisse.* 2020;16:951-4.
10. Beun R et al. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol.* 2020;10.1111/ijlh.13230. doi: 10.1111/ijlh.13230.
11. Phua J et al; Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8:506-17.
12. Ling L et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020. PMID: 32196410.
13. Lippi G et al. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2020. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022]
14. Tang N et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.*2020. doi: 10.1111/jth.14768.
15. Ye Z et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>.
16. Conti P et al. Induction of Pro-Inflammatory Cytokines (IL-1 and IL-6) and Lung Inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-Inflammatory Strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34:1.
17. Guo L, Rondina MT. The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2204.
18. Sung J, Anjum S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Associated With Antiphospholipid Antibodies and Four-Extremity Deep Vein Thrombosis in a Previously Healthy Female. *Cureus.* 2020;12(6):e8408.
19. Laroche JP. Covid-19 et médecine vasculaire. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2020;32:52-3.
20. Susen S et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase propositions du GIHP et du GFHT. <https://sfar.org/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase/> [visité le 15 juin 2020].
21. Oudkerk M et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiological Society of North America.* <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>.
22. Cattaneo M et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1055/s-0040-1712097.