

COVID-19 et maladie thromboembolique veineuse

M. Ammi, A. Mammeri, A. Tebaibia

Service de médecine interne. EPH ELBIAR Alger ; Faculté de médecine, Université Alger1
Adresse mail: ammimoh80@yahoo.fr

INTRODUCTION

L'infection à Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), appelée Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) a pris naissance en Chine en décembre 2019.

Elle est à l'origine de pneumonies potentiellement mortelles.

L'infection est déclarée pandémie par l'OMS le 11 mars 2020.

L'infection engendrée par le SARS-CoV-2 se résume dans la plupart des cas à un syndrome grippal mais 5 à 10 % des patients développent un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) nécessitant une hospitalisation ⁽¹⁾.

Une atteinte multi viscérale pourrait y être associée augmentant ainsi le taux de mortalité. Les anomalies biologiques qui l'accompagnent témoignent un état inflammatoire et prothrombotique très significatif, qui, en plus des dommages vasculaires locaux, augmenteraient le risque d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse.

L'association COVID 19 et maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est responsable d'une morbi-mortalité sévère ^(2,3).

Incidence de la MTEV au cours de la COVID-19 Plusieurs études ont rapporté l'incidence de la MTEV chez les patients atteints de COVID-19.

Dans une étude rétrospective réalisée en Chine ⁽⁴⁾, parmi 81 patients atteints d'une forme grave de COVID-19 et admis aux soins intensifs, 20 patients (25 %) ont développé une MTEV aiguë ; aucun des patients n'avait reçu de prophylaxie contre la MTEV.

Dans une étude italienne ⁽⁵⁾, une MTEV a été notée chez 3,8% des 327 patients hospitalisés en service de médecine sachant que 83,8% de cette population avaient une anticoagulation au moins à dose préventive. Dans un registre observationnel de 772 patients COVID-19 suivis aux hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS) ⁽⁶⁾ 60 patients (7,8%) avaient présenté un événement thromboembolique veineux au cours de l'hospitalisation dont 43 embolies pulmonaires (EP).

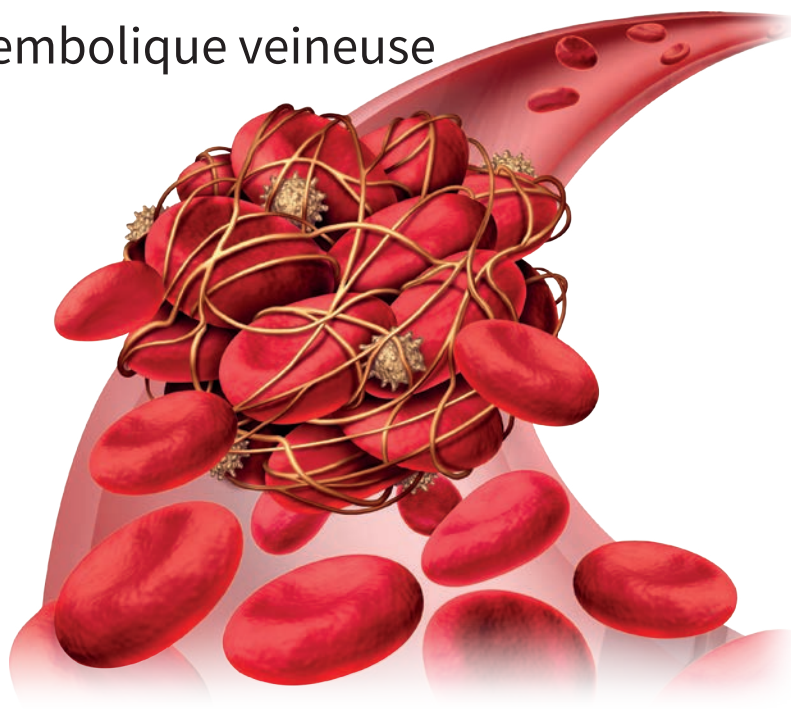
En effet, plusieurs experts suggèrent que la MTEV est sous-diagnostiquée chez les patients atteints de COVID-19 graves. En faire le diagnostic est très important, car le SDRA chez ces patients est en soi une étiologie potentielle de vasoconstriction pulmonaire hypoxique, d'hypertension pulmonaire et d'insuffisance ventriculaire droite.

Une dégradation supplémentaire du fonctionnement du système vasculaire cardio-pulmonaire due à une EP peut avoir des conséquences extrêmement graves et irréversibles ⁽⁷⁾.

Physiopathologie Au cours de la COVID-19, l'endothélium est la cible directe et indirecte du SARS-CoV-2. Ce dernier possède la capacité de pénétrer à l'intérieur de ses cellules hôtes via l'interaction entre sa glycoprotéine transmembranaire, appelée protéine S, et son récepteur fonctionnel, l'angiotensine convertant enzyme 2 (ACE2) ⁽⁸⁾.

Cette liaison de la protéine virale active le système rénine-angiotensine (SRA) qui produit l'angiotensine 2, un peptide vasoconstricteur et pro-inflammatoire (figure 1). Il en résulte une intense inflammation locale se propageant aux cellules endothéliales et provoquant une endothélie qui a été objectivée au cours d'analyses autopsiques ^(9,10).

L'activation du système rénine-angiotensine (SRA) favorise aussi l'adhésion et l'agrégation plaquettaires et augmente le risque d'embolie pulmonaire, d'hypertension ⁽¹¹⁾.



Il s'y associe fréquemment des troubles de l'hémostase tel une thrombopénie modérée, une élévation des D-dimères ; les critères d'une coagulopathie intra vasculaire disséminée (CIVD) sont souvent retrouvés dans les formes cliniques sévères. L'ensemble de ces modifications semble corroborer l'hypothèse d'une coagulopathie associée au COVID-19 prédisposant aux événements thrombotiques ⁽¹²⁾.

Néanmoins, il est encore incertain de savoir s'il s'agit d'un effet direct du SARS-CoV2 ou une conséquence de l'orage cytokinique secondaire à la réponse immunitaire systémique que l'on peut rencontrer dans d'autres infections virales.

DIAGNOSTIC DE LA MTEV EN CAS DE COVID-19

Comme pour les autres étiologies des thromboses, les tests diagnostiques cliniques (probabilité clinique : score de WELLS, ...) et para cliniques sont les mêmes devant un patient COVID-19 ⁽¹⁴⁾.

Un examen de dépistage doit être rapidement envisagé en cas de symptômes typiques de thrombose veineuse profonde (TVP), d'hypoxémie disproportionnée par rapport à l'atteinte pulmonaire de la COVID et aux pathologies respiratoires préexistantes ou d'apparition d'une dysfonction ventriculaire droite aiguë inexpliquée.

Des niveaux élevés de D-dimères sont fréquents chez les patients atteints de COVID-19, et ne justifient pas un dépistage systématique de MTEV aiguë en l'absence de signes cliniques.

Un réel problème diagnostique peut se poser chez ces patients atteints car les examens d'imagerie utilisés pour diagnostiquer une MTEV peuvent être d'accès difficile en raison du risque de transmission de l'infection ou en raison de l'instabilité du patient. En effet, les patients atteints d'un SDRA grave doivent être placés en décubitus ventral.

l'échocardiographie permet la recherche d'une éventuelle aggravation d'une dysfonction ventriculaire droite ou, plus rarement, la présence d'un thrombus dans l'artère pulmonaire.

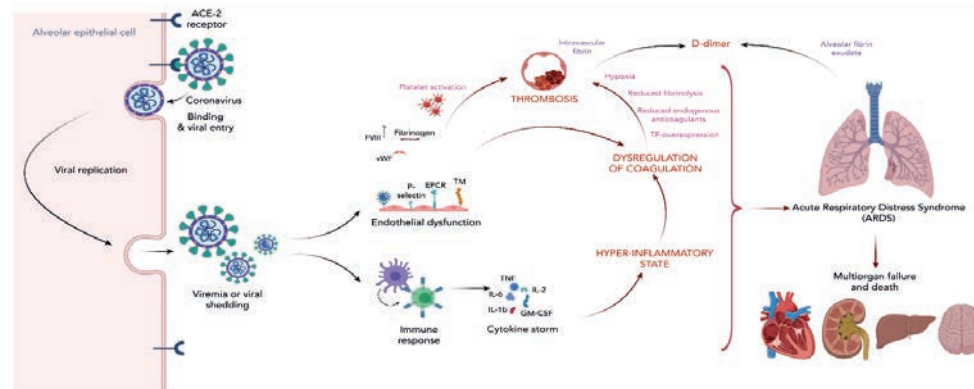
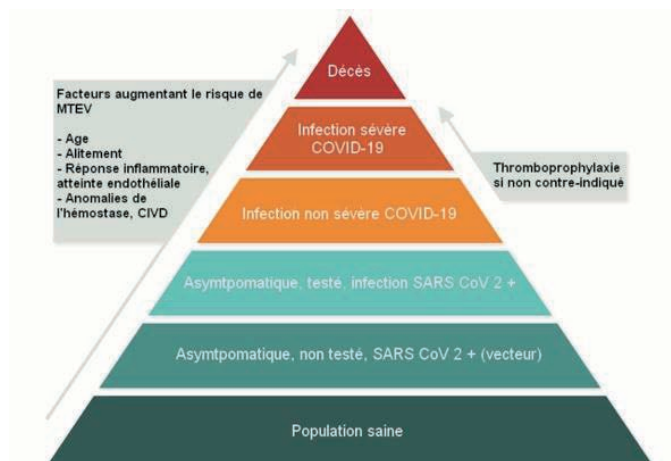


Figure 1 : Mécanismes possibles de la coagulopathie induite par le SARS-CoV2 (13)

PROPHYLAXIE DE LA MTEV

Tout événement médical aigu conduisant à une réduction de la mobilité comporte un risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde. L'infection COVID constitue un état inflammatoire et infectieux qui favorise la MTEV. L'âge supérieur ou égal à 75 ans, l'existence d'antécédents thromboemboliques veineux, l'obésité, un cancer actif, une insuffisance cardiaque ou respiratoire sont également des facteurs de risque de TVP qui s'ajoutent au risque propre à l'infection virale. Ce même risque a été également documenté en médecine ambulatoire où il est proche de celui observé en milieu médical hospitalier. Des mesures de prophylaxie peuvent donc être discutées chez des patients COVID-19 ambulatoires ⁽¹⁴⁾.



Prophylaxie d'une MTEV en cas de COVID-19

STRATIFICATION DU RISQUE DE MTEV

Afin de cibler les patients les plus à risque, plusieurs outils sont disponibles pour évaluer la probabilité de survenue d'une MTEV au cours d'une hospitalisation : le score de Caprini, le score IMPROVE et le score Padoue⁽¹⁵⁾, mais aucun de ces scores n'a jusqu'ici été validé dans la COVID-19. Une étude chinoise⁽¹⁶⁾ utilisant le score Padoue a retrouvé que 40% des patients hospitalisés pour COVID19 étaient à haut risque de MTEV, sans donner d'indication sur leur incidence. Dans une autre étude⁽¹⁷⁾, une augmentation du score IMPROVE était associée de manière indépendante à la survenue d'une MTEV au cours de l'hospitalisation pour une forme modérée de COVID-19.

Score Padoue (haut risque de MTEV si score ≥ 4)

Cancer actif	
Antécédent de MTEV (excepté les thromboses veines superficielles)	3
Réduction de mobilité depuis au moins 3 jours avec levé pour les soins corporels	3
Thrombophilie connue (déficit en antithrombine, protéine C ou S, facteur V Leiden, mutation G20210A du gène de la prothrombine mutation, SAPL)	3
Chirurgie ou traumatisme de moins d'un mois	3
Age supérieur à 70 ans	2
Décompensation cardiaque et ou respiratoire	1
Phase Aigüe infarctus du myocarde ou AVC ischémique	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obésité (BMI ≥ 30)	1
Traitement hormonal en cours	1

Improve (haut risque de MTEV si score ≥ 2)

Antécédent de MTEV	3
Thrombophilie connue	3
Cancer	1
Age supérieur à 60 ans	1

Scores d'appréciation du risque de thrombose veineuse

Prophylaxie de la MTEV chez des patients COVID-19 ambulatoires

Le risque thromboembolique des patients COVID pris en charge en ambulatoire n'est pas connu. Il peut être secondaire à une réduction de mobilité associée à la pneumopathie virale. De plus, les patients peuvent avoir d'autres facteurs de risque classiques : obésité, cancer actif, antécédent de MTEV ou de chirurgie majeure récente⁽¹⁸⁾. La présence de deux facteurs de risque, incluant l'immobilisation, peut être considérée comme une situation clinique proche de celle des patients hospitalisés en médecine, pour lesquels la thromboprophylaxie est recommandée.

C'est pourquoi les experts ont choisi, pour ces patients d'appliquer le modèle de thromboprophylaxie validé pour les patients non COVID-19⁽¹⁴⁾. On peut envisager une thromboprophylaxie chez les patients COVID-19 qui présentent en plus d'une réduction de mobilité importante au moins un facteur de risque parmi les suivants :

- IMC $> 30\text{kg/m}^2$;
- Age > 70 ans ;
- Cancer en cours de traitement
- Antécédent personnel de MTEV
- Chirurgie majeure de moins de 3 mois

Dans ces cas, il est préconisé une thrombo-prophylaxie de 7 à 14 jours par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) ou fondaparinux à dose standard (Ex : Daltéparine 5000 UIx1/jour ou Enoxaparine 4000 UIx1/jour ou Fondaparinux 2.5mg x1/j)⁽¹⁴⁾.

Prophylaxie de la MTEV chez des patients COVID-19 hospitalisés

Chez les patients qui présentent un facteur de risque de MTEV, une anticoagulation préventive doit être prescrite en l'absence de contre-indications, selon les recommandations usuelles (HBPM, héparine non fractionnée, ou compression pneumatique intermittente si contre indication à l'héparine). En cas de grossesse, une thromboprophylaxie est également nécessaire. Il est préférable d'opter pour une HBPM nécessitant une seule injection journalière afin de limiter l'exposition des soignants.

Le traitement peut consister en une injection d'Enoxaparine 4000 UI/24 h. Le fondaparinux 2,5 mg/24 h est une alternative si la clairance de la créatinine (clCr) est supérieure à 50 mL/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère (clCr < 30 mL/min) : Calciparine 0.2 mL x3 /jour ou de l'Enoxaparine 2000 UI/24 h si clCr entre 15- 30 mL/min.

En cas de risque thrombotique majoré, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000 UI/12 h ou 6000 UI/12 h si le poids dépasse 120 kg⁽¹⁹⁾.

Certains experts proposent une anticoagulation prophylactique chez des patients de réanimation, en dehors de manifestations thrombotiques avérées, chez lesquels le syndrome inflammatoire est particulièrement marqué (fibrinogène > 8 g/L ou D-dimères > 3000 mg/L)⁽²⁰⁾ Après la sortie de l'hôpital, bien qu'aucune donnée spécifique à la COVID-19 ne soit disponible, il est souhaitable d'employer une stratification individualisée du risque hémorragique et thrombotique, et de considérer une prophylaxie prolongée (jusqu'à 45 jours) pour les patients présentant un risque élevé de MTEV (par exemple, mobilité réduite, comorbidités, et pour certains auteurs, un taux de D-dimères > 2 fois la limite supérieure de la normale) avec un faible risque de saignement⁽⁷⁾.

TRAITEMENT CURATIF

La survenue d'un épisode thrombotique veineux chez un patient COVID-19 avéré ou suspect doit nécessiter l'hospitalisation afin de réaliser les examens du diagnostic (biologie et imagerie).

Il faut recourir à l'HBPM ou à l'HNF (si clCr < 30 mL/min) en raison de la demi-vie plus courte et du nombre limité d'interactions médicamenteuses de ces molécules. En outre, l'héparine aurait des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être un avantage supplémentaire dans l'infection COVID-19 caractérisée par un taux de cytokines pro-inflammatoires élevés. Un relais sera pris par un AVK ou un anticoagulant oral direct (AOD)⁽¹⁹⁾.

Les avantages des AOD comprennent l'absence de surveillance biologique, la facilité des prises et la gestion des patients ambulatoires. Cependant, il faut s'assurer de la normalité du bilan hépatique avant leur prescription.

La prescription d'anticoagulant oral expose à des interactions médicamenteuses qui doivent être rappelées. En effet, plusieurs médicaments sont à l'étude pour le traitement de l'infection COVID-19 et ces médicaments comportent potentiellement des interactions.

S'agissant d'un événement thromboembolique veineux survenu dans un contexte provoqué par l'infection, la durée du traitement anticoagulant après un épisode confirmé de MTEV chez un patient COVID est de 3 à 6 mois⁽¹⁴⁾.

CONCLUSION

Alors que la Covid 19 était considérée comme maladie infectieuse pulmonaire, les données cliniques se sont accumulées pour confirmer son caractère systémique et hypercoagulable, surtout dans les formes sévères. Une stratification du risque de MTEV ainsi qu'une anticoagulation prophylactique précoce selon une stratégie optimale et personnalisée pourraient améliorer le pronostic vital d'un grand nombre de patients.

MOTS CLÉS : MTEV , COVID-19

Conflits d'intérêt : aucun

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733.

2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. avr 2020 .
3. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*.26 2020;368:m1091.
4. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111
5. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9–14
6. Dominique Stephan^{1,2,3}, Mihaela Cordeanu^{1,2,3}, Corina Mirea², Gabrielle Salier², Marie Heitz^{1,2}, Hélène Lambach², Marion Pianezze², Anne-Sophie Frantz². L'épidémie COVID-19 aux hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS), focus sur la maladie veineuse thromboembolique. *La Lettre du Médecin Vasculaire* n°51 - Juin 2020 ; 13-20. 7- Léa Cacoub, Patrice Cacoub. COVID-19 et maladie thromboembolique veineuse, cardiologie pratique.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8
10. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–8
11. Tignanelli CJ, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Resp* <http://www.thelancet.com/respiratory>. [Published online March 26, 2020]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30153-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30153-3).
12. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
13. Noel C. Chan, Jeffrey I. et Weitz. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding, *Blood*, 2020,
14. L. Khider*, S. Soudet*, D. Laneelle et col ; Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 19 non hospitalisés.
15. Henke Peter K., Kahn Susan R., Pannucci Christopher J., Secemsky Eric A., Evans Natalie S., Khorana Alok A. et al. Call to Action to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e914- e931
16. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e362– 3
17. Trimaille A, Curtiaud A, Marchandot B, Matsushita K, Sato C, Leonard-Lorant I et al. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. *Thromb Res* 2020;193:166-169
18. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 9 sept 1999;341(11):793-800.
19. Stephan D, et al. Maladie veineuse thromboembolique et COVID-19. *Presse Med Form* (2020), 10.1016/j. lpmfor.2020.08.005
20. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Traitement antic- oagulant pour la prévention du risque throm- botique chez un patient hospitalisé avec covid-19 et surveillance de l'hémostase propositions du GIHP et du GFHT.