

COAGULOPATHIES, RISQUE THROMBOTIQUE ET ANTICOAGULATION DANS LA COVID-19

PÉTERS P (1), SPRYNGER M (2), LANCELLOTTI P (3), OURY C (4)

RÉSUMÉ : Les observations cliniques indiquent qu'une grande proportion des patients atteints de la COVID-19 développent des coagulopathies plus ou moins sévères et associées à un taux élevé de morbidité et de mortalité. Ces troubles de la coagulation seraient liés à l'inflammation systémique et aux lésions endothéliales causées par l'infection par le SARS-CoV-2 («Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2»). Leur incidence augmente avec la sévérité de la COVID-19. Ils se traduisent par un risque accru de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) ou artérielles ou par le développement d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) aux stades cliniques les plus avancés. Les Organisations médicales de Thrombose et Hémostase, parmi lesquelles la Société Belge de Thrombose et Hémostase (BSTH), ont formulé des recommandations pour la prophylaxie et le traitement des MTEV associées à la COVID-19 chez le patient hospitalisé, ambulatoire, et le patient sous traitement anti-thrombotique au moment du développement de la maladie. Ces recommandations ont été rédigées afin de répondre à un besoin médical urgent, de manière adaptée aux soins de santé propres à chaque système local; elles reposent, essentiellement, sur un niveau de preuve limité et sont, dès lors, susceptibles d'évoluer avec une meilleure connaissance de la COVID-19 et la disponibilité des données des essais cliniques en cours.

MOTS-CLÉS : COVID-19 - Coagulation - D-dimères - Thrombo-inflammation - Coagulation intravasculaire disséminée - Maladie thromboembolique veineuse

COAGULOPATHIES, THROMBOTIC RISK AND ANTICOAGULATION IN COVID-19

SUMMARY : Clinical observations indicate that COVID-19 often provokes coagulopathies, which have been associated with high morbidity and mortality rates. These coagulopathies likely result from Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection-elicited systemic inflammation and endothelial damage. Patients with severe COVID-19 are at high risk of venous and arterial thromboembolic diseases; they can also develop disseminated intravascular coagulation in the most advanced stages of the disease. Medical Organisations on Thrombosis and Hemostasis, among which the Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis (BSTH), have formulated recommendations for the prophylaxis and treatment of COVID-19-related venous thromboembolism in ambulatory and hospitalised patients, as well as for the anticoagulation of COVID-19 patients in need of long-term anticoagulation for unrelated cause. These recommendations provide every hospital and primary care physicians with an easy-to-use clinical guidance; they mainly rely on limited level of evidence and are likely to evolve with knowledge of COVID-19 pathophysiology and availability of data from ongoing clinical trials.

KEYWORDS : COVID-19 - Coagulation - D-dimers - Thrombo-inflammation - Disseminated intravascular coagulation - Venous thromboembolism

INTRODUCTION

Depuis l'émergence du nouveau coronavirus, SARS-CoV-2 («Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2») (1), dans la région de Wuhan, en Chine, à la fin du mois de décembre 2019, le virus s'est rapidement propagé au niveau mondial. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) déclarait la pandémie le 11 mars 2020. A l'heure de la rédaction de cet article, le nombre de cas confirmés de COVID-19, la maladie causée par le SARS-CoV-2, s'élève à 27.120.608 cas et le virus a causé la mort de 883.590 patients (John Hopkins Centre for Systems Science and Engineering, <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). Les patients atteints de la

maladie se présentent avec de la fièvre dans 83 à 98 % des cas, une toux sèche (76 à 82 %), de la fatigue ou des myalgies (11 à 44 %) (1, 2). D'autres symptômes sont également décrits, tels que maux de tête, mal de gorge ou diarrhée. La maladie peut évoluer rapidement en un syndrome respiratoire aigu sévère et environ 25 % des patients doivent être admis aux soins intensifs (USI), 10 % d'entre eux requièrent une assistance respiratoire. Les patients les plus sévèrement atteints ont souvent des élévations des troponines et des peptides natriurétiques pouvant témoigner d'une atteinte cardiaque concomitante (3). En Belgique, au pic de l'épidémie mi-avril, plus de 1.250 patients étaient hospitalisés aux USI (<https://covid-19.sciensano.be/fr/covid-19-situation-epidemiologique>); la COVID-19 a causé le décès de 9.906 patients (donnée du 7 septembre 2020).

COVID-19 ET RISQUE THROMBOTIQUE

Une grande proportion des patients atteints de la COVID-19 développent des troubles de la coagulation plus ou moins sévères, secondaires à l'infection par le SARS-CoV-2. Les patients présentent un risque accru de mala-

(1) Laboratoire de Thrombose-Hémostase, Service d'Hématologie biologique, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
(3) ULiège, Service de Cardiologie, GIGA Cardiovasculaire, CHU Liège, Belgique.
(4) FRS-FNRS, GIGA-Sciences Cardiovasculaires, ULiège, Belgique.

dies thrombo-emboliques veineuses (MTEV) et artérielles (infarctus du myocarde, attaque vasculaire cérébrale). La formation de caillots dans les circuits extracorporels ou dans les voies d'accès vasculaires est aussi fréquemment observée. Ce risque thrombotique élevé serait la conséquence d'une inflammation systémique excessive due à une réponse immunitaire non contrôlée, d'une activation plaquettaire, d'un dysfonctionnement et lésions des endothélia et d'une activation de la coagulation accompagnée d'une hypo-fibrinolyse (4). L'immobilisation prolongée et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels contribuent également au risque thromboembolique.

Ainsi, des MTEV, embolies pulmonaires ou thromboses veineuses profondes, ont été rapportées chez 25 à 69 % des patients admis dans les unités de soins intensifs (USI), lesquelles étaient responsables d'une forte morbidité et mortalité (5-9). Le taux d'embolie pulmonaire aux USI serait supérieur au taux habituel observé chez les patients non atteints de la COVID-19 (10, 11).

Dans les cas les plus graves, les patients présentent une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un état caractérisé par une activation systémique de la coagulation avec formation de caillots dans les vaisseaux sanguins de petit et moyen calibres et défaillance multiviscérale subséquente, une condition associée à un taux de mortalité élevé (12). De manière générale, la CIVD s'accompagne d'une consommation rapide des plaquettes et des facteurs de coagulation qui peut être responsable de la survenue d'hémorragies profuses. Seule une minorité de patients présente des saignements sévères si le compte plaquettaire reste supérieur à $50 \times 10^3/\mu\text{l}$. Des algorithmes simples basés sur des paramètres hématologiques de routine sont disponibles pour permettre le diagnostic de la CIVD (ISTH overt DIC score, [Tableau I](#)) (13, 14). La pierre angulaire du traitement de la CIVD consiste essentiellement à en traiter la cause sous-jacente.

Dans la COVID-19, l'infection virale associée à une défaillance respiratoire répond aux critères de définition du sepsis établis par le consensus international Sepsis-3 (15). Il est communément décrit que près de 35 % des cas de sepsis conduisent à une CIVD (16, 17). Les premiers chiffres indiquent que plus de 70 % des patients décédés suite à la COVID-19 avaient développé une CIVD (18).

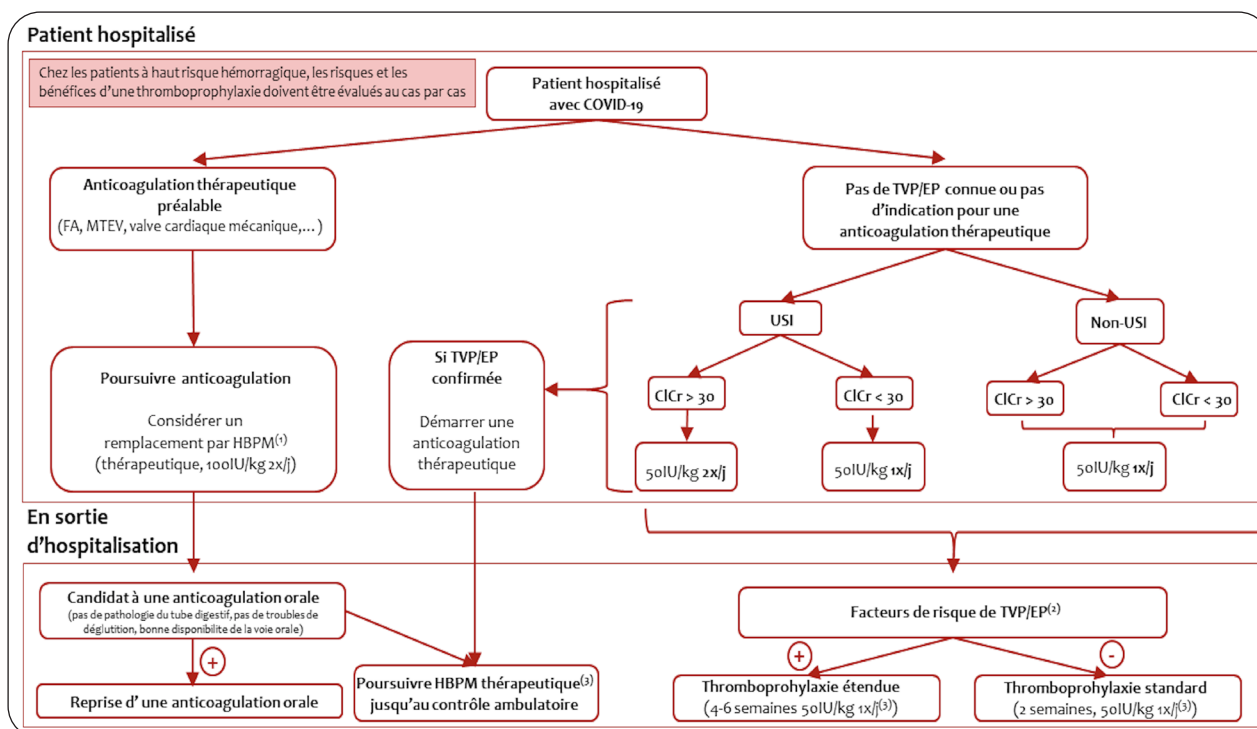
Outre les embolies pulmonaires, plusieurs études anatomo-pathologiques ante- et post-mortem montrent que les poumons sont le siège d'une thrombose généralisée, caractérisée par la présence de thrombi artériels non occlusifs et de nombreux micro-thrombi dans les capillaires alvéolaires (19, 20). Les micro-thrombi, riches en plaquettes et fibrine, contiennent aussi des neutrophiles, ce qui révèle un phénomène de thrombo-inflammation (c'est-à-dire la formation d'un thrombus facilité par le contexte inflammatoire) (21, 22). Des dépôts de fibrine extra-vasculaires sont aussi observés, dus aux brèches et dommages vasculaires non réparés. Dans une étude récente, nous avons montré que les neutrophiles infiltrés dans le tissu pulmonaire pourraient non seulement contribuer aux thromboses pulmonaires, mais aussi aux dommages alvéolaires diffus et à la fibrose, caractéristiques de la COVID-19 (23).

Puisqu'il existe un risque réel d'évolution rapide de la maladie vers une coagulopathie sévère, il s'est rapidement avéré nécessaire de formuler des recommandations afin de mieux l'appréhender et, le cas échéant, la traiter. A ce titre, les premières études cliniques émanant de l'expérience chinoise ont très vite suscité la rédaction d'un guide intérim par la Société Internationale de Thrombose Hémostasie (ISTH) pour l'identification et la prise en charge des troubles de la coagulation associés à la COVID-19 (24). Ensuite, des recommandations ont été rédigées par «l'American Society of Hematology» (4) et le «Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis SSC de l'ISTH» (25).

En parallèle, la Société Belge de Thrombose-Hémostasie («Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis», BSTH) a émis des recommandations à l'échelle nationale pour la thromboprophylaxie et le traitement des MTEV associées à la COVID-19 chez le patient hospitalisé, le patient ambulatoire, et le patient nécessitant un traitement anti-thrombotique à long terme pour une autre cause ([Figures 1 et 2](#)) (26).

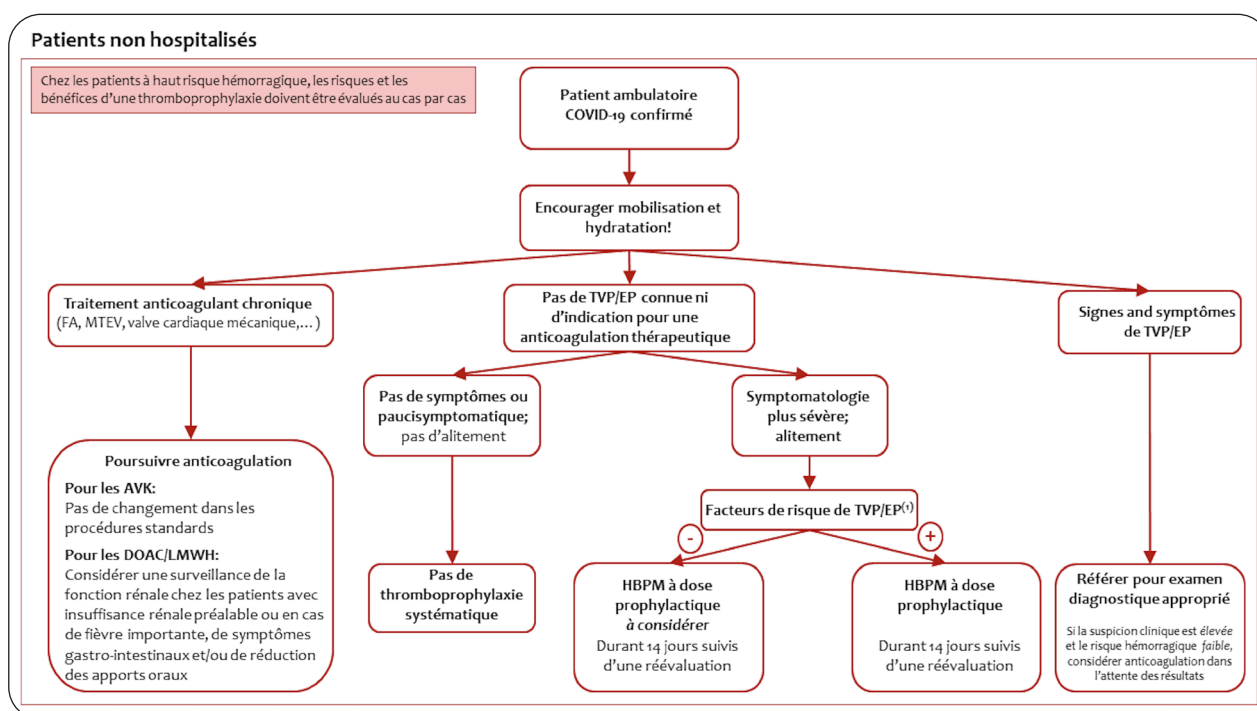
Ces recommandations ont été rédigées afin de répondre à un besoin médical urgent, de manière adaptée aux soins de santé propres à chaque système local; elles reposent, essentiellement, sur un niveau de preuve limité et sont, dès lors, susceptibles d'évoluer avec une meilleure connaissance de la COVID-19 et la disponibilité des données des essais cliniques en cours.

Figure 1. Anticoagulation du patient hospitalisé pour cause de COVID-19 et après sortie de l'hôpital. D'après Vanassche et coll. (26).



(1) Considérer un remplacement par une HBPM dans les conditions suivantes: patient sévèrement malade, symptômes gastro-intestinaux, procédures invasives planifiées, INR instable et/ou interactions médicamenteuses. (2) Séjour en USI, thrombophilie connue, obésité, immobilisation, insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, âge >70 ans, antécédent personnel ou familial de TVP/EP, cancer actif et/ou chirurgie majeure dans les 3 derniers mois. (3) Si possible considérer un traitement par DOAC (anticoagulants oraux directs) (indication, voie orale disponible) ou HBPM en auto-injection.

Figure 2. Anticoagulation du patient atteint de la COVID-19, non hospitalisé. D'après Vanassche et coll. (26).



(1) Facteurs de risque de TVP/EP : thrombophilie connue, obésité, insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, âge > 70 ans, antécédent personnel ou familial de TVP/EP, cancer actif et/ou chirurgie majeure dans les 3 derniers mois.

PARAMÈTRES DE L'HÉMOSTASE À L'ADMISSION

La majorité des patients hospitalisés pour COVID-19 présentent des taux élevés de D-dimères, de produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène qui reflètent à la fois un processus thrombotique, suivi de l'activation de la fibrinolyse, et une inflammation systémique, causée par l'infection (24, 27). Les facteurs responsables des complications secondaires aux infections sont des composants microbiens capables de provoquer une réponse immunitaire importante et la production de cytokines inflammatoires. Il a été décrit que la progression de la COVID-19 vers un état critique s'accompagne d'une augmentation importante du taux de cytokines systémiques, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α et INF- γ assimilée à une tempête de cytokines telle que celle décrite dans le sepsis (28, 29). En accord avec le lien bien connu entre les processus thrombotiques et inflammatoires, le taux de D-dimères montre une corrélation positive avec le niveau d'inflammation systémique (30).

Selon une étude chinoise menée sur 1.099 patients atteints de la COVID-19, 46,4 % de ceux-ci avaient des taux de D-dimères ≥ 500 $\mu\text{g/l}$. Ce pourcentage était de 43 % dans les cas les moins sévères et de 60 % dans les cas les plus sévères de la maladie (31). Dans l'étude de Tang et coll., consacrée aux troubles de la coagulation, des D-dimères élevés étaient associés à un taux de mortalité accru (18). Les valeurs moyennes de D-dimères étaient de 2120 $\mu\text{g/l}$ (extrêmes : 770-5270 $\mu\text{g/l}$) chez les patients décédés tandis qu'elles étaient de 610 $\mu\text{g/l}$ (extrêmes : 350-1290 $\mu\text{g/l}$) chez les survivants. En accord avec ces données, l'étude de Huang et coll. (28) montre des taux de D-dimères plus élevés chez les patients admis aux soins intensifs (moyenne : 2.400 μ [extrêmes : 600-14.400]) en comparaison aux autres patients (500 $\mu\text{g/l}$ [300-800]). Une troisième étude confirme cette association entre les taux de D-dimères à l'admission des patients COVID-19 et un mauvais pronostic (32).

Contrairement aux D-dimères, le temps de Quick n'était que modestement prolongé chez les patients décédés de l'étude Tang et coll. (18) (15,5 sec [14,4-16,3] *versus* 13,6 sec [13,0-14,3] chez les survivants) pour des valeurs normales comprises entre 11,5 et 14,5sec. Selon Huang et coll., ces valeurs étaient comprises entre 11,2 et 13,4 sec pour les patients admis aux soins intensifs et entre 9,8 et 12,1 sec pour les autres patients (28). Il est important de noter que de si

faibles différences ne seraient pas identifiées si le temps de Quick était rapporté selon l'INR.

La thrombopénie associée à la COVID-19 reste, le plus souvent, légère (33) et, dès lors, contrairement aux D-dimères, sa valeur pronostique reste incertaine. Dans l'étude de Huang et coll. (28), parmi 41 patients, seuls 5, % d'entre eux montraient un compte plaquettaire inférieur à $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ et aucune différence n'était observée entre les patients admis aux soins intensifs et les autres. Un compte plaquettaire inférieur à $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ était observé chez 36,2, % des patients parmi lesquels 57,7 % avaient atteint un état critique (31). Une méta-analyse de 9 études indique que le compte plaquettaire était diminué chez les patients présentant un état plus sévère de la maladie (34). Une autre étude indique que le compte plaquettaire au niveau le plus bas mesuré au cours de l'hospitalisation prédirait la mortalité à l'hôpital (35). Le maintien d'un compte plaquettaire normal chez la plupart des patients serait dû au climat cytokinique systémique et l'augmentation subséquente de la production de thrombopoïétine par le foie. Une analyse phénotypique des plaquettes montre un état activé en l'absence d'une thrombopénie, ce qui pourrait contribuer au risque thrombotique lié à la COVID-19 (36).

ÉVOLUTION DES PARAMÈTRES DE L'HÉMOSTASE ET COMPLICATIONS SÉVÈRES DE LA COVID-19

En accord avec la pratique commune dans la plupart des USI, il est d'usage de suivre l'évolution des paramètres d'hémostase afin de mettre en évidence une détérioration éventuelle de la condition. En accord avec les dernières recommandations de l'ISTH pour la CVID, l'ajout du fibrinogène aux marqueurs mentionnés ci-dessus peut se montrer utile (37). Cependant, ces recommandations ne peuvent s'appliquer telles quelles à la COVID-19.

Par exemple, une diminution des taux de fibrinogène peut être une indication de CVID, mais l'état inflammatoire systémique associé à la COVID-19 peut aussi l'augmenter. Tang et coll. (18) décrivent le développement d'une CVID après 4 jours passés en USI chez 71,4 % des patients décédés. Cette étude décrit également une augmentation des D-dimères et du temps de Quick et une diminution du taux de fibrinogène aux jours 10 et 14 chez les patients décédés.

Par ailleurs, comme l'augmentation des D-dimères est fréquente dans la COVID-19,

leur intérêt dans le diagnostic de MTEV est donc pauvre. Cependant, une majoration des D-dimères observée en même temps qu'une détérioration du statut respiratoire, ou encore d'un œdème et/ou d'un érythème d'un membre inférieur, peut indiquer le développement d'un événement thromboembolique veineux.

Par conséquent, il est utile de mesurer les D-dimères, le temps de Quick, le compte plaquettaire et le taux de fibrinogène comme outils pronostiques de l'évolution de la maladie. En cas de détérioration de ces paramètres, la prise en charge du patient doit être adaptée et des approches thérapeutiques doivent être envisagées au cas par cas. Si, à l'inverse, ces paramètres évoluent dans le sens d'une amélioration, il est de mise de réévaluer les traitements en regard de l'évolution de la condition clinique.

PRISE EN CHARGE DES COAGULOPATHIES ASSOCIÉES À LA COVID-19

Plusieurs études montrent une association entre des taux élevés de D-dimères et la mortalité des patients COVID-19 (18, 28, 38-40). Dès lors, au vu de l'effet bénéfique de l'inhibition de la génération de thrombine dans le sepsis (15, 41), il a été proposé que cette approche pourrait être appliquée à la prise en charge des coagulopathies sévères associées à la COVID-19. Le seul traitement, communément disponible et validé pour obtenir un tel effet, est l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) utilisée aux doses prophylactiques.

Une première étude indique que cette approche est associée à une diminution du taux de mortalité chez les patients COVID-19 (42). Parmi 449 patients inclus dans cette étude, 99 avaient reçu une HBPM en prophylaxie. Ce traitement a montré son efficacité pour limiter la mortalité des patients présentant un score SIC ≥ 4 («Sepsis-Induced Coagulopathy», **Tableau I**) (40 % *versus* 64,2 %) ou chez ceux montrant une augmentation des D-dimères atteignant six fois les valeurs normales au cours du suivi soit $> 3.000 \mu\text{g/l}$ (32,8 % *versus* 52,4 %). Par la suite, une étude rétrospective américaine a montré une mortalité hospitalière moindre lorsque les patients recevaient un traitement anticoagulant (43). Plus récemment, une étude rétrospective de la même équipe, réalisée sur 4.389 patients, montre une diminution de 50 % de la mortalité lorsque les patients reçoivent une thromboprophylaxie ou une anticoagulation thérapeutique endéans les 48 heures qui suivent

Tableau I. Systèmes de «scoring» des coagulopathies sévères. D'après Iba et coll. (41).

Paramètres	Score	ISTH overt DIC Range	SIC Range
Compte plaquettaire ($10^9/\mu\text{l}$)	2	< 50	< 100
	1	$\geq 50, < 100$	$\geq 100, < 150$
D-dimères	3	Augmentation importante	-
	2	Augmentation modérée	-
PT ratio	2	≥ 6	($> 1,4$)
	1	$\geq 3, < 6$	($> 1,2, \leq 1,4$)
Fibrinogène (g/ml)	1	< 100	-
Score SOFA	2	-	≥ 2
	1	-	1
Score total		≥ 5	≥ 4

DIC : disseminated intravascular coagulation; ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis; PT : prothrombin time; SIC : sepsis induced coagulopathy; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment.

l'admission en comparaison à ceux qui n'en reçoivent pas (44). Il est toutefois à noter que ces études ne précisent ni le type de traitement, ni l'indication précise de l'anticoagulation. Enfin, une étude d'un centre belge suggère qu'il serait favorable d'ajuster la dose prophylactique de HBPM par monitoring de l'activité anti-facteur Xa pour diminuer la survenue de MTEV (45).

Au vu de l'incidence élevée de MTEV associée à la COVID-19, qui peut survenir malgré la thromboprophylaxie, la BSTH souligne l'importance de surveiller tout signe clinique suspect de MTEV au diagnostic de la COVID-19 et pendant toute la durée de l'hospitalisation. La recherche d'une MTEV implique l'échographie Doppler 4 points et/ou un angio-scanner thoracique et veino-scan, appliqués d'office en USI ou au cas par cas hors USI. Cependant, il est à noter que ces techniques ne sont pas disponibles dans tous les centres de soins ou d'accès difficile en raison du risque de contagion.

Les recommandations émises par la BSTH prévoient une prophylaxie des MTEV par HBPM pour tout patient hospitalisé pour cause de COVID-19 selon les modalités présentées en **Figure 1** (26). Puisqu'une dose prophylactique fixe ne convient pas pour prévenir la MTEV chez les patients de poids extrêmes (46), il est recommandé d'adapter la dose prophylactique de HBPM au poids du patient.

Il est à noter que chez les patients présentant un risque élevé de saignement (saignement

démontré antérieur, compte plaquettaire inférieur à $50 \times 10^3/\mu\text{l}$, dialyse, patient d'un âge très avancé et fragile), il convient d'évaluer attentivement les risques et les bénéfices de la thromboprophylaxie de manière personnalisée.

Il est fortement recommandé que les patients nécessitant un traitement anticoagulant à long terme pour une cause indépendante de la COVID-19 (fibrillation auriculaire, MTEV, valve cardiaque mécanique) poursuivent un traitement anticoagulant. Toutefois, à cause d'un risque possible d'interactions entre les traitements antiviraux ou les traitements immuno-modulateurs et les anticoagulants oraux directs (27, 47), et la difficulté de maintenir une INR stable chez les patients traités par un antagoniste de vitamine K, il convient de remplacer ces traitements par une HBPM à dose thérapeutique. La dose de HBPM thérapeutique doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale. Ainsi, chez les patients présentant une clairance de la créatinine selon Cockcroft (CrCl) $< 30 \text{ ml/min}$, une HBPM thérapeutique ajustée, ou la tinzaparine, est recommandée, tandis que les patients présentant une CrCl $< 15 \text{ ml/min}$ doivent recevoir de l'héparine non fractionnée avec monitoring de l'activité anti-facteur Xa. Il faut savoir que le monitoring de l'activité anti-facteur Xa pour les patients sous HBPM n'est pas disponible dans tous les centres et que sa mise en œuvre dépend, essentiellement, de l'expertise et de l'expérience locales.

Pour les patients des USI, la BSTH recommande d'administrer la dose prophylactique deux fois par jour pour les patients présentant une CrCl $> 30 \text{ ml/min}$. En cas de CrCl $< 30 \text{ ml/min}$, il est suggéré de maintenir la dose unique, tandis qu'une CrCl $< 15 \text{ ml/min}$ favorise l'utilisation de l'héparine non fractionnée avec monitoring de l'activité anti-facteur Xa. Une étude récente met en garde contre une augmentation empirique des doses prophylactiques en raison de saignements qui pourraient être plus fréquents qu'initialement décrits (48).

En cas de saignement, il convient de suivre les recommandations de l'ISTH pour la prise en charge des saignements associés au sepsis. Les transfusions appropriées de produits sanguins doivent être appliquées afin de maintenir un compte plaquettaire au-dessus de $50 \times 10^3/\mu\text{l}$, un taux de fibrinogène supérieur à 2 g/l et une augmentation du PT ratio inférieure à 1,5 (= [temps de Quick]patient/temps de Quick moyen normal). Chez les patients ne présentant pas de saignement, le compte plaquettaire devra être maintenu au-dessus de $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ et le taux de fibrinogène au-dessus de 2 g/l .

La BSTH formule également des recommandations en ce qui concerne l'approche à adopter après sortie de l'hôpital (Figure 1). La durée de la thromboprophylaxie reste, toutefois, peu documentée et sera appliquée de manière personnalisée sur base d'un suivi rapproché du patient et en tenant compte, à nouveau, de la balance bénéfice/risque.

En ce qui concerne le patient non hospitalisé, une thromboprophylaxie de 14 jours est recommandée uniquement dans le cas où le patient est symptomatique et alité et/ou qu'il présente des facteurs de risque supplémentaires (thrombophilie connue, antécédent de MTEV personnel ou familial, obésité, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, âge > 70 ans, cancer ou chirurgie majeure dans les 3 mois précédents) (Figure 2). Le patient sous traitement anticoagulant chronique pour une indication autre devra poursuivre son traitement.

Les recommandations de la BSTH incluent également des conseils pour les patientes enceintes et post-partum. Nous renvoyons le lecteur à l'article de référence pour plus de détails (26).

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Une thromboprophylaxie HBPM représente l'approche préférée pour prévenir le développement de complications thrombo-emboliques veineuses chez le patient atteint de la COVID-19. Cependant, il reste encore beaucoup d'inconnues quant à la dose optimale à appliquer. Il a été suggéré d'utiliser des doses intermédiaires ou des doses thérapeutiques. Cependant, le choix de la dose doit tenir compte du risque de saignement possible et doit être évalué au cas par cas. Seuls les résultats des études cliniques en cours nous apporteront les réponses appropriées.

Par ailleurs, au vu des interrelations existant entre les processus thrombotiques et l'inflammation (concept de «thromboinflammation») (49), il est à noter que des thérapies anti-inflammatoires vont tendre à limiter le développement de coagulopathies sévères et, *vice versa*, l'inhibition de la génération de thrombine pourra diminuer l'inflammation. De plus, les HBPM pourraient exercer un effet anti-inflammatoire bénéfique additionnel dans le contexte de l'inflammation systémique de la COVID-19 (50).

En outre, il conviendrait de déterminer si les variations génétiques connues pour être associées à des troubles de l'hémostase ou à une susceptibilité à développer une CIVD en condi-

tions critiques (mutation du facteur V de Leiden, de la protéine C, polymorphisme dans le gène codant pour PAI-1,...) sont associées à un risque accru de décès chez les patients atteints de la COVID-19. Une meilleure appréhension des risques est, en effet, cruciale au vu du nombre important de patients qui se présentent dans les hôpitaux avec des formes et niveaux de sévérité très variables de la COVID-19.

BIBLIOGRAPHIE

- del Rio C, Malani PN. COVID-19 - New insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA* 2020;doi:10.1001/jama.2020.3072
- Davenne E, Giot JB, Huynen P. Coronavirus et COVID-19 : le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege* 2020;**75**:218-25.
- Haeck G, Ancion A, Marechal P, et al. COVID-19 et maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liege* 2020;**75**:226-32.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease : implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2950-73.
- Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;**191**:145-7.
- Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 : an updated analysis. *Thromb Res* 2020;**191**:148-50.
- Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1421-4.
- Llitis JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1743-6.
- Middelorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1995-2002.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection : a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;**46**:1089-98.
- Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology* 2020;**296**:E189-E91
- Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018;**131**:845-54.
- Taylor Jr FB, Toh CH, Hoots KW, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2001;**86**:1327-30.
- Toh CH, Hoots WK, SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the scientific and standardisation committee on disseminated intravascular coagulation of the international society on thrombosis and haemostasis: a 5-year overview 1. *J Thromb Haemost* 2007;**5**:604-6.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;**315**:775-87.
- Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 2017;**149**:38-44.
- Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;**28**:227.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:844-7.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;**383**:120-8.
- Delvenne M, De Froidmont, Davenne E, et al. Lésions pulmonaires dans la COVID-19 sévère : confrontation anatomoclinique. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):S101-S108.
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020;**2**:e437-e45
- Leo N, Alexander L, Sophia B, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation* 2020;**142**:1176-1189.
- Radermecker C, Detrembleur N, Guiot J, et al. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial and vascular compartments in severe Covid-19. *J Exp Med* 2020;in press.
- 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**:1023-6.
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1859-65.
- Vanassche T, Orlando C, Vandenbosch K, et al. Belgian clinical guidance on anticoagulation management in hospitalised and ambulatory patients with COVID-19. *Acta Clin Belg* 2020;in press.
- Driggin E, Madhavan M V, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2352-71.
- 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.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;**382**:727-33.
- Yu B, Li X, Chen J, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia : a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020;**50**:548-557.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708-20.
- Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1324-9.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SS, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;**95**:E131-E4.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;**506**:145-8.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1469-72.
- Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in COVID-19 patients. *Blood* 2020;**136**:1317-1329.
- Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013;**11**:761-7.
- 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;**395**:1054-62.

39. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;**95**:834-47.
40. Giusti B, Gori AM, Alessi M, et al. Sars-CoV-2 induced coagulopathy and prognosis in hospitalized patients : a snapshot from Italy. *Thromb Haemost* 2020;**120**:1233-6.
41. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019;**17**:1989-94.
42. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1094-9.
43. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:122-4.
44. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19 : a single health system study. *J Am Coll Cardiol* 2020;**S0735-1097**:36408-1.
45. Stessel B, Vanvuchelen C, Bruckers L, et al. Impact of implementation of an individualised thromboprophylaxis protocol in critically ill ICU patients with COVID-19 : a longitudinal controlled before-after study. *Thromb Res* 2020;**194**:209-15.
46. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Ann Pharmacother* 2018;**52**:898-909.
47. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med* 2020;**15**:751-3.
48. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dziki WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020;**136**:489-500.
49. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019;**133**:906-18.
50. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *J Thromb Haemost* 2020;**117**:437-44.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Péters, Service d'Hématologie biologique, CHU Liège, Belgique.
Email : pierre.peters@chuliege.be