

Risque thrombotique veineux induit par le SARS-CoV-2: prévalence, recommandations et perspectives

Dr ALESSANDRO CASINI^a, Pr PIERRE FONTANA^a, Drs FRÉDÉRIC GLAUSER^a, HELIA ROBERT-EBADI^a, Pr MARC RIGHINI^a et Dr MARC BLONDON^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 951-4

Depuis le début de l'épidémie de SARS-CoV-2, des faisceaux d'évidences suggèrent que les patients souffrant de COVID-19 sont à risque augmenté d'événements thrombotiques. L'activation de la coagulation secondaire au sepsis associée à des facteurs de risques thrombotiques classiques pourrait contribuer à cet état prothrombotique. Les marqueurs de la coagulation semblent stratifier le risque de détérioration clinique et de mortalité. Le risque de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) semble très élevé, notamment chez les patients sévèrement atteints. Dans ce contexte, de nombreuses sociétés savantes ont émis des recommandations pour la prévention de la MTEV. Nous proposons une mise à jour des connaissances actuelles sur les données épidémiologiques disponibles et sur les recommandations pour la prévention de la MTEV dans le COVID-19.

Venous thrombotic risk related to SARS-CoV-2: prevalence, recommendations and perspectives

Since the SARS-CoV-2 pandemic outbreak, growing evidence suggests that patients suffering from COVID-19 are at increased risk of thrombotic events. The sepsis-related activation of the coagulation combined with a high prevalence of common thrombotic risk factors could contribute to this prothrombotic state. Coagulation biomarkers could help in the identification of patients at risk of complications and mortality. The incidence of venous thromboembolic events appears to be increased, especially in severe COVID-19 patients. Based on that knowledge, several societies have provided recommendation on the prevention of venous thromboembolism. In this narrative review, we summarize available epidemiologic data on venous thromboembolism and recommendations on thromboprophylaxis in COVID-19.

INTRODUCTION

Le virus SARS-CoV-2 est responsable de la pandémie COVID-19, qui a touché la Suisse de plein fouet depuis mars 2020. Les symptômes respiratoires sont au premier plan, avec une évolution potentielle en syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) menant à de nombreuses hospitalisations en milieu de soins intensifs (SI) pour des soutiens respiratoires invasifs.¹

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) complique fréquemment les hospitalisations médicales aiguës, en particulier chez les patients aux SI. Sur la base de l'essai clinique PROTECHT et d'une cohorte prospective Canadienne,^{2,3} 7 à 10% des patients aux SI développent une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou une embolie pulmonaire (EP), malgré une thromboprophylaxie pharmacologique. Ceci est le reflet du cumul de facteurs de risque thrombotique majeurs, comme l'alitement complet, l'état infectieux et les cathéters veineux centraux. Nous avons observé, comme plusieurs autres centres en Europe, une forte tendance thrombotique parmi les patients atteints de COVID-19 sévère. Il s'agit non seulement de MTEV, mais aussi de thromboses artérielles, de filtre d'hémodialyse, d'équipements d'oxygénation par membrane extracorporelle et de microthromboses pulmonaires.⁴ Ceci a conduit à la publication de données émergentes dans ce domaine, et surtout à une intensification de la thromboprophylaxie dans de nombreuses unités de SI, de manière empirique et pragmatique.

Le but de cette revue narrative est une mise à jour des connaissances actuelles sur le risque thrombotique, les hypothèses physiopathologiques de cet état prothrombotique et les recommandations pour la prévention pharmacologique de la MTEV.

COAGULOPATHIE DU COVID-19

Les mécanismes physiopathologiques pouvant prédisposer à la survenue d'événements thrombotiques sont probablement multifactoriels.⁵ Les patients avec COVID-19 peuvent combiner plusieurs facteurs de risque thrombotiques (un âge potentiellement élevé, une mobilisation réduite, un état infectieux et une décompensation respiratoire). D'autre part, la tempête de cytokines proinflammatoires à valence procoagulante, le SDRA, l'hypoxie, et peut-être l'action directe du virus sur les cellules endothéliales, engendrent une activation majeure de la coagulation, avec taux de facteurs VIII et de von Willebrand extrêmement élevés.^{4,6,7} Ceci peut parfois aboutir à une coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD).⁸ Enfin, la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (anticorps antiphospholipides) semble être particulièrement fréquente chez les patients avec COVID-19 présentant un SDRA,⁴ même si la pertinence clinique de cette observation, et notamment le lien avec un éventuel état prothrombotique, n'est pas élucidée.

^aService d'angiologie et d'hémostase, HUG et Faculté de médecine, 1205 Genève alessandro.casini@hcuge.ch

Plusieurs cohortes rétrospectives chinoises ont exploré cette coagulopathie, caractérisée au niveau biologique essentiellement par une augmentation des marqueurs de la dégradation de la fibrine tels que les D-dimères (**tableau 1**). Dans la série de Guan et al, 43,2% (195/451) des patients non sévèrement atteints et 59,6% (65/109) des patients présentant une maladie sévère avaient un taux de D-dimères supérieur à 500 ng/ml à l'admission.⁹ Le taux basal des D-dimères et/ou leur évolution au cours de la maladie étaient associés à un mauvais pronostic. Dans l'étude rétrospective de Tang et al, parmi les 449 patients présentant un COVID-19 sévère (fréquence respiratoire > 30/min, SaO₂ < 93%, PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg), le taux de D-dimères était fortement corrélé à la mortalité à 28 jours.¹⁰ De manière similaire, Zhou et al ont rapporté qu'un taux augmenté de D-dimères était fortement associé avec le risque de développer un SDRA et le risque d'évoluer vers un décès.¹¹ Il est intéressant de noter qu'en comparant le taux de D-dimères entre un groupe de patients souffrant d'un COVID-19 sévère avec MTEV (n = 20) et sans MTEV (n = 61), un seuil de 1500 ng/ml aurait permis d'avoir une valeur prédictive négative de 94,7% (sensibilité de 85% et spécificité de 88,5%).¹² Si l'augmentation des D-dimères semble être un marqueur constant de l'activation de la coagulation dans le COVID-19, il est important de souligner que les temps de coagulation sont finalement relativement peu altérés.¹³ L'absence d'hypofibrinogénémie et l'absence de baisse sévère de la numération plaquettaire suggèrent que la coagulopathie liée au COVID-19 est plutôt une coagulopathie induite par le sepsis qu'une véritable CIVD.^{14,15} L'absence de saignements significatifs dans cette population conforte cette hypothèse.⁴ La balance de l'hémostase chez les patients avec COVID-19 semble donc tournée vers un état prothrombotique, comme le suggère aussi l'évaluation par des test globaux de l'hémostase.^{16,17}

TABLEAU 1 Corrélation entre le taux de D-dimères et l'évolution clinique

Études évaluant la corrélation entre le taux de D-dimères et l'évolution clinique de patients hospitalisés avec un COVID-19

*: pour D-dimères > 1000 ng/ml vs < 500 ng/ml; ND: non disponible; OR: odds ratio; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë; SI: soins intensifs

Auteur	Taux médian de D-dimères, ng/ml (déviations standard)		
Tang et al. ¹⁰	Survivants (n = 315)	Non survivants (n = 134)	
	1994 (900-944)	4700 (1420-21000)	p < 0,001
Tang et al. ¹³	Survivants (n = 162)	Non survivants (n = 21)	
	610 (350-1290)	2120 (770-5270)	p < 0,001
Zhou et al. ¹¹	Survivants (n = 137)	Non survivants (n = 54)	
	600 (300-1000)	5200 (1500-21000)	p < 0,0001 OR: 20,04 (6,52-61,56)*
Wu et al. ¹	Sans SDRA (n = 117)	Avec SDRA (n = 84)	
	520 (330-930)	1160 (460-537)	p < 0,001
Huang et al. ³¹	Sans SI (n = 28)	SI (n = 28)	
	500 (300-800)	2400 (600-14400)	p < 0,004
Chen et al. ³²	Guéris (n = 161)	Décédés (n = 113)	
	600 (300-1300)	4600 (1300-21000)	ND

RISQUE THROMBOTIQUE VEINEUX

Le risque de MTEV dans le contexte du COVID-19 reste mal défini, mais semble très élevé parmi les patients en état critique. Dans une cohorte rétrospective chinoise de 81 patients aux SI, 20 patients (25%) ont présenté une TVP confirmée par échographie.¹² A noter toutefois qu'un dépistage des thromboses veineuses était en place, toutefois non systématique, que le type de thrombose n'était pas précisée et que la thromboprophylaxie était étonnamment absente. Dans une cohorte de 184 patients néerlandais hospitalisés aux SI, la probabilité cumulée de MTEV, sans dépistage systématique mais avec thromboprophylaxie, était de 27% (IC 95%: 17-37) à environ 2 semaines de suivi. L'EP était la complication la plus fréquente (n = 25, 81%).¹⁸ Finalement, une cohorte prospective française de SDRA, également dans plusieurs unités de SI, rapporte une proportion de MTEV de 17% malgré une thromboprophylaxie systématique. En comparant à une cohorte historique de patients souffrant d'un SDRA non lié au COVID-19, le risque d'EP semble largement supérieur chez les patients avec SDRA secondaire au COVID-19 (OR: 15,2).⁴

Dans l'ensemble, des données émergentes suggèrent un risque de MTEV anormalement élevé chez les patients COVID-19 traités aux SI. Il n'existe, en revanche pas d'estimation du risque thrombotique veineux chez les patients avec COVID-19 ambulatoires ou hospitalisés en milieu de soins non critiques.

PRÉVENTION DE LA MTEV EN GÉNÉRAL

La thromboprophylaxie pharmacologique par héparine de bas poids moléculaire (HBPM), héparine non fractionnée ou fondaparinux diminue d'environ 50% l'incidence de MTEV liée aux hospitalisations médicales, avec un coût hémorragique acceptable.¹⁹ Les études randomisées de thromboprophylaxie aux SI montrent un bénéfice similaire.²⁰ Il n'y a pas d'études évaluant des doses intensifiées (augmentées) d'anticoagulation en prévention hospitalière de MTEV, mais l'hypothèse d'une efficacité plus importante associée à un risque hémorragique augmenté est très plausible. En règle générale, une stratification du risque de MTEV est nécessaire à l'admission, en utilisant un score de prédiction clinique (score de Genève simplifié par exemple),²¹ qui combine les facteurs de risque les plus importants (antécédent de MTEV, immobilité, état infectieux/inflammatoire, décompensation respiratoire/cardiaque, obésité, thrombophilie, cancer, âge avancé). Aux SI, une thromboprophylaxie est recommandée de manière systématique, en raison du risque élevé de MTEV.

AUTRES EFFETS BÉNÉFIQUES POSSIBLES DES HÉPARINES

En dehors de leur effet antithrombotique, les héparines pourraient avoir des vertus anti-inflammatoires et antivirales.⁵ Dans le SDRA, l'activation de la cascade du complément favorise une réaction inflammatoire majeure induisant des lésions des cellules endothéliales et épithéliales alvéolaires ainsi qu'une augmentation de l'inhibiteur de l'activation du plasminogène,²² résultant finalement dans des thromboses de la microcirculation pulmonaire.²³ Le traitement d'héparine pourrait alors

TABLEAU 2 Recommandations du groupe de travail sur l'hémostase de la Société Suisse d'Hématologie

CIVD: coagulopathie intravasculaire disséminée; ECMO: oxygénation par membrane extracorporelle; HBPM: héparine de bas poids moléculaire; HNF: héparine non fractionnée; IV: intraveineux SC: sous-cutané

Indications

- Tous les patients avec COVID-19 hospitalisés devraient recevoir une thromboprophylaxie
- Une HBPM devrait être administrée chez les patients avec une clairance de la créatinine > 30 ml/min
- Une HNF SC ou IV devrait être administrée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min
- Une augmentation de la posologie devrait être envisagée chez les patients > 100 kg
- En cas d'augmentation significative du taux des D-dimères et/ou d'aggravation clinique, l'augmentation de l'HBPM ou de l'HNF à des doses intermédiaires ou thérapeutiques peut être envisagée

Monitoring

- Il ne faut pas monitorer l'activité anti-Xa de l'HBPM, sauf quand indiqué (ex. insuffisance rénale)
- Le taux de l'antithrombine ne devrait pas être monitoré, sauf dans des situations particulières (ex. CIVD, résistance à l'héparine)
- Le temps de prothrombine, le taux des D-dimères, la numération plaquettaire, les LDH, les ALAT et la créatinine doivent être suivis régulièrement
- Une thrombopénie induite à l'héparine doit être suspectée en cas de baisse de la numération plaquettaire ou de résistance à l'héparine
- En cas d'ECMO artérioveineuse ou vénéveineuse, il est suggéré de viser une activité anti-Xa HNF dans les valeurs thérapeutiques

(Adapté de réf.26).

apporter un bénéfice supplémentaire chez les patients avec SDRA.²⁴

SUGGESTIONS POUR LES PATIENTS AVEC COVID-19

La plupart des patients hospitalisés pour une infection COVID-19 sont considérés à haut risque, en raison de l'infection, de l'alitement, de la décompensation respiratoire fréquente voire des comorbidités. Toutefois, de nombreuses questions restent ouvertes et sont à l'origine de recommandations très hétérogènes, tant entre les hôpitaux qu'entre les sociétés savantes.^{8,25-29}

La tendance générale, en tout cas en Suisse et dans la plupart des pays européens, est une thromboprophylaxie systématique en cas d'hospitalisation pour une infection COVID-19, pour autant que le risque hémorragique le permette. Chez les patients les plus sévèrement atteints, hospitalisés aux SI ou accumulant des facteurs de risque cliniques et/ou biologiques (obésité, taux de D-dimères augmentés, hyperfibrinogénémie), une intensification des doses d'héparine peut être envisagée, sur une base empirique. Le **tableau 2** reprend les points essentiels des recommandations du groupe de travail sur l'hémostase de la Société Suisse d'Hématologie et le **tableau 3** les suggestions concrètes de doses de thromboprophylaxie aux Hôpitaux Universitaires de Genève. Ces propositions ont été émises sur la base des données disponibles au moment de la publication. Quant au dépistage systématique des TVP chez tous les patients avec COVID-19 aux SI, celui-ci n'est ni recommandé localement ni par les documents de consensus internationaux.²⁷

TABLEAU 3 Recommandations pragmatiques de thromboprophylaxie aux HUG

Recommandations pragmatiques de thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients avec COVID-19 hospitalisés aux Hôpitaux Universitaires de Genève GFR: glomerular filtration rate (selon Cockcroft); HNF: héparine non fractionnée; IV: intraveineux SC: sous-cutané

Patients hospitalisés en médecine interne			
GFR	Poids < 50 kg	Poids 50-99,9 kg	Poids ≥ 100 kg
≥ 30ml/min	Énoxaparine 20 mg 1 x/jour SC	Énoxaparine 40 mg 1 x/jour SC	Énoxaparine 60 mg 1 x/jour SC
< 30ml/min	HNF 5000 UI 2 x/jour SC	HNF 5000 UI 2 x/jour SC	HNF 5000 UI 3 x/jour SC
Patients hospitalisés aux soins continus ou aux soins intensifs			
GFR	Poids < 100 kg	Poids ≥ 100 kg	
≥ 30ml/min	Énoxaparine 40 mg 2 x/jour SC	Énoxaparine 60 mg 2 x/jour SC	
< 30ml/min	HNF 5000 UI 3 x/jour SC ou HNF 15 000 UI/24h IV	HNF 10 000 UI 2 x/jour SC ou HNF 20 000 UI/24h IV	

(Adapté de réf.33).

Chez les patients atteints de COVID-19 pris en charge en ambulatoire, ou sortant d'un séjour hospitalier pour une infection à SARS-Cov-2, une thromboprophylaxie médicamenteuse systématique n'est pas recommandée. Celle-ci est néanmoins suggérée en cas de présence de facteurs de risques additionnels tels qu'un antécédent connu de MTEV ou un cancer évolutif.³⁰ Les HBPM sont la molécule de choix. Il n'y a à l'heure actuelle pas de place pour la prescription des anticoagulants oraux directs dans ce contexte.

CONCLUSION

L'infection par le virus SARS-CoV-2 semble induire un état prothrombotique inhabituel, d'origine multifactorielle, dont le paroxysme est observé chez les patients les plus sérieusement atteints, aux SI. Une thromboprophylaxie très soignée et un seuil de détection bas des symptômes et signes d'appel de la MTEV sont nécessaires. Cette nouvelle problématique génère des nouvelles questions, motivant un élan de recherche clinique inédit, dont un essai randomisé et contrôlé aux HUG comparant différentes modalités d'anticoagulation chez les patients hospitalisés pour un COVID-19 (NCT04345848).

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les patients hospitalisés pour un COVID-19 ont un risque thrombotique augmenté
- Le taux de D-dimères à l'admission et son évolution durant l'hospitalisation pourraient permettre de stratifier le pronostic thrombotique et de mortalité
- Une thromboprophylaxie intrahospitalière systématique est nécessaire pour prévenir la survenue de maladie thromboembolique veineuse et une intensification de la posologie peut être envisagée chez les patients les plus sévèrement atteints
- De nombreuses sociétés savantes proposent des recommandations sur la thromboprophylaxie avec des mises à jour régulières

1 Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.

2 Group PifftCCCT, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011;364:1305-14.

3 Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005;33:1565-71.

4 Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020.*

5 Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.*

6 Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020.

7 Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.

8 Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in

COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.

9 **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.

10 *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.

11 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.

12 *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.

13 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.

14 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.

15 Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and dissemina-

ted intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019;17:1989-94.

16 *Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020.

17 Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020.

18 *Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020.

19 Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003747.

20 Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41:2088-98.

21 Blondon M, Righini M, Nendaz M, et al. External validation of the simplified Geneva risk assessment model for hospital-associated venous thromboembolism in the Padua cohort. *J Thromb Haemost* 2020;18:676-80.

22 Cicceri F, Beretta L, Scandroglio A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020;[Epub ahead of print].

23 Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020.

24 Camprubi-Rimblas M, Tantinya N, Guillamat-Prats R, et al. Effects of nebulized antithrombin and heparin on inflammatory and coagulation alterations in an acute lung injury model in rats. *J Thromb Haemost* 2020;18:571-83.

25 Marietta M, Agno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus* 2020.

26 Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherer A, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20247.

27 Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;27284.

28 COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. 2020.

29 GFHT/GIHP Proposition pour le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19. <https://site.geht.org/docutheque>. 2020.

30 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. https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/propositions_sfmv_covid_mtev.pdf. 2020.

31 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.

32 Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.

33 Thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients COVID-19 hospitalisés aux HUG. https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/thromboprophylaxie-pharmacologique-chez-les-patients_covid-19_hospitalises.pdf. 2020.

* à lire

** à lire absolument