

Veille scientifique n°2 : on vous dit tout - ou presque - sur la Covid-19

Dr. Joséphine Bertin¹, Dr. Philippe Marrimpoeay²

Pôle de Recherche Clinique et Programmes Thérapeutiques LNA Santé

¹ josephine.bertin@lna-sante.com

² philippe.marrimpoeay@lna-sante.com

Edito

La COVID-19 se caractérise avant tout par une atteinte des voies respiratoire avec 20% des personnes infectées qui présentent une forme sévère de la maladie conduisant à une hospitalisation. Au-delà des troubles respiratoires, la COVID-19 a aussi de fréquentes conséquences vasculaires. Plus de 33% des patients atteints de la COVID-19 avec des symptômes sévères présentent des niveaux critiques de caillots sanguins¹. Principalement dûe à des anomalies de la coagulation, cette complication contribue à la sévérité de la pathologie et au risque de mortalité. Ces anomalies sont présentes dans les microvaisseaux pulmonaires mais pas uniquement. En effet, l'autopsie de patients atteints de COVID-19 a révélé la présence de caillots dans les vaisseaux des poumons mais aussi du cœur, du foie et des reins².

Anomalies de la coagulation associées à la COVID-19

Symptômes cliniques

La coagulopathie induite par la COVID-19 est un processus complexe, différent de la coagulopathie induite par un sepsis. De ce fait, la modulation des différents paramètres traduisant ces phénomènes est différente. Il apparait donc nécessaire d'étudier plus précisément la variation des paramètres liés à la coagulation selon la phase de la maladie et selon ses formes (sévéres ou non). Ceci nous permettra d'identifier des facteurs pronostiques et de repérer en amont les patients qui présentent des risques de développer des formes graves.

D-Dimères

Les D-Dimères résultent de la dégradation de la fibrine des caillots (Figure 1). Leur présence dans le sang est normale, mais à taux faible. Un taux élevé signe l'existence d'une activation de la coagulation et la formation de caillots. Chez les patients atteints de la COVID-19, l'augmentation de D-Dimères est un facteur de mauvais pronostic³⁻⁶. Zhou et al. ont étudié que chez les patients survivants, seulement 24% avaient un taux de D-Dimères > 1mg/L alors que chez les non-survivants ce pourcentage est de 81%⁶. Cette donnée est confirmée par l'équipe de Tang et al. qui a observé un taux de D-Dimères >3mg/L chez 85% des non survivants². Ce mois-ci, ce facteur de mauvais pronostic a été confirmé chez une population âgée (≥75 ans) par l'équipe de Yu et al. avec une augmentation de D-Dimères chez 94.4% des non-survivants (42.3% chez les survivants)⁷.

Cette augmentation de D-Dimères est associée à un risque élevé de thrombose veineuse, complication fortement observée chez les patients hospitalisés^{8,9}. Dujardin et al. ont même précisé, qu'associée à une CRP élevée, l'augmentation de D-dimères était un bon biomarqueur prédictif de thrombose veineuse chez les patients avec une COVID-19 sévère.

Le taux de D-Dimères semble être un outil particulièrement pertinent à la fois pour le diagnostic des formes sévères de la COVID-19 et pour la prédiction de risque de thrombose veineuse¹⁰.

Fibrinogène

Le fibrinogène est produit en quantité importante dans le foie en réponse à l'activation des interleukines 1 et 6 (Figure 1). Cette protéine est impliquée dans la formation de la fibrine, dernière étape de la voie de signalisation responsable de la coagulation¹¹. La quantité de fibrinogène est déjà un paramètre suivi dans le diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée (souvent appelée CIVD) selon l'*International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)¹².

Le niveau de fibrinogène est élevé chez les patients critiques avec un niveau moyen de 4.55g/L, tous patients confondus^{10,13}. En revanche, en fin de maladie, juste avant le décès du patient nous observons une diminution drastique du niveau de fibrinogène (< 1g/L)². Ces données sont confirmées par la méta-analyse de Zhang et al³. Le niveau de fibrinogène ne semble donc pas corrélé au décès des patients. Ranucci et al. ont en revanche observé une corrélation entre les niveaux d'IL6 et de fibrinogène¹⁴.

L'ensemble de ces données laisse penser que le fibrinogène n'est pas le paramètre le plus pertinent à suivre en particulier en tant que signe précoce de progression de la maladie.

Temps de prothrombine ou Taux de prothrombine (TP)

Le taux de prothrombine permet de mesurer la vitesse de coagulation du sang. Il mesure l'efficacité de plusieurs facteurs qui interviennent dans la voie extrinsèque de la coagulation (facteurs VII, V, X et prothrombine). Ce taux est exprimé en pourcentage ou en secondes.

TP est majoritairement normal ou proche de la normale. Seulement 5% des patients étudiés présentent un TP allongé^{6,15,16}. En effet dans les cas sévères on observe un allongement de 1.9s². **L'allongement du temps de prothrombine est un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de COVID-19¹⁷.**

Temps de céphaline activée ou activated partial thromboplastin time (TCA)

Contrairement au sepsis conventionnel, le TCA est souvent normal chez les patients atteints de la COVID-19 avec seulement 6% des patients présentant un allongement du TCA^{3,15}. Alors que l'allongement du TP est un facteur de mauvais pronostic, l'allongement du TCA ne semble pas corrélé avec la sévérité de la pathologie ou la mortalité^{2,16}.

Nombre de plaquettes

Zhang et al. n'ont pas pu démontrer une variation significative du nombre de plaquettes dans leur méta-analyse. Effectivement, contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, le nombre de plaquettes est souvent normal ou faiblement réduit. On observe une thrombopénie dans seulement 12-36% des patients avec un nombre inférieur à 100x10⁹/L dans seulement 5% des cas^{2,5,15,16}. Si on analyse plus précisément la population qui présente ce symptôme, on peut cependant observer que la thrombopénie est associée à un risque 5 fois plus élevé de développer une forme grave de la COVID-19 et de mourir^{6,18-20}.

La diminution du nombre de plaquettes est un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de COVID-19.

Mécanismes cellulaires mis en jeu

ACE2 et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

En présence du virus SARS-Cov-2, différents mécanismes cellulaires sont activés qui peuvent entraîner des dérégulations dans la voie de la coagulation. Une des premières hypothèses d'action serait une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) via la fixation de SARS-Cov-2 sur le récepteur ACE2 qui entraîne la diminution de l'expression de celui-ci à la membrane. En effet, il a été démontré que SARS-CoV-2 entrerait dans la cellule via un phénomène d'endocytose clathrine

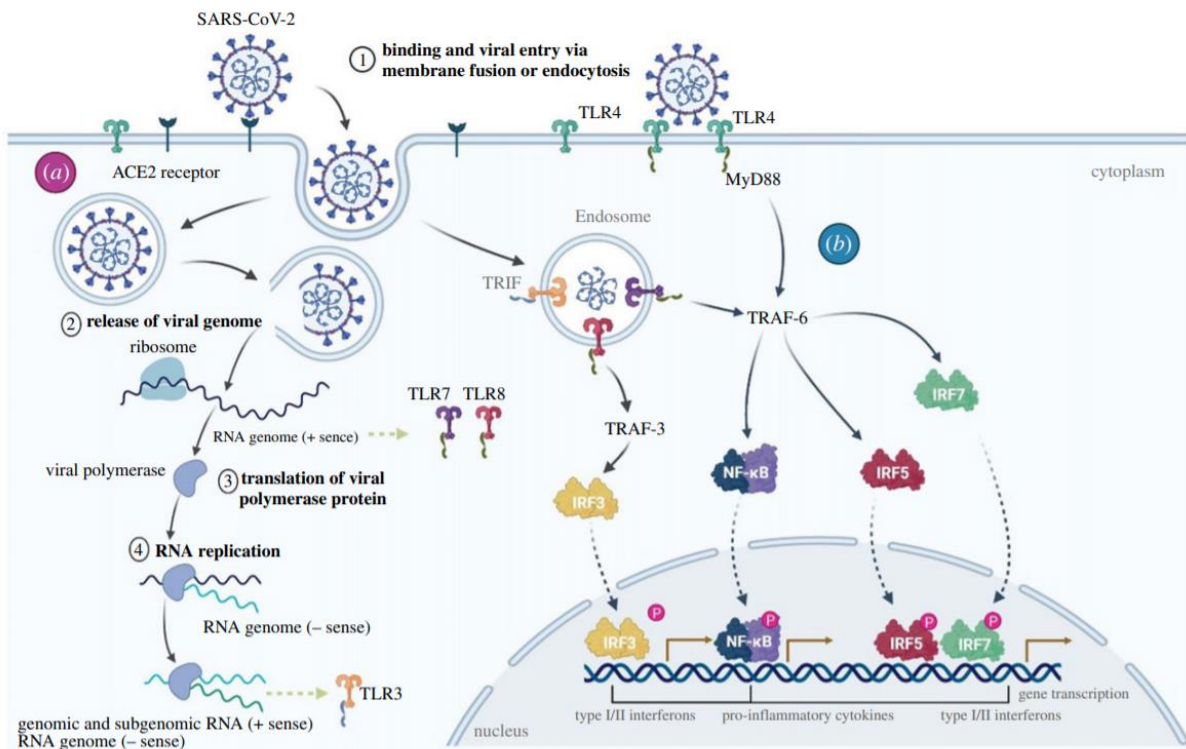


Figure 2 : Entrée du virus, réplication et activation de l'immunité innée d'après Fara et al²⁸. De multiples voies induites par les récepteurs TLR (Toll-like-Receptors) sont impliquées dans la pathogenèse du SRAS-CoV-2. L'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 et la réplication ultérieure peuvent déclencher le système immunitaire en engageant de multiples TLR. La protéine S active TLR4, l'ARNs active TLR7 et dsRNA peut conduire à l'activation de TLR3. Après l'activation des TLR, les IRF et les voies de signalisation dépendantes de NF-κB sont activées, ce qui conduit à des interférons de type I/II et des cytokines pro-inflammatoires.

Traitements

L'ISTH recommande que tous patients hospitalisés reçoivent un traitement par héparine de bas poids moléculaire à des doses prophylactiques^{35,36}. En effet, l'héparine a un rôle d'anticoagulant en liant et en activant l'antithrombine³⁷. De plus, il semblerait que SARS-CoV-2 utiliserait aussi l'héparine comme ancrage pour infecter les cellules. L'utilisation d'héparine diminuerait donc le nombre de cellules infectées^{38,39}. Enfin, les cytokines ont la possibilité de se lier à l'héparine. Cette fixation permet de conserver les cytokines proches de leur lieu de relargage et favorise leur fonction paracrine. L'héparine pourrait donc aussi interférer dans le syndrome de libération des cytokines⁴⁰.

Il semble cependant qu'à ces doses, il n'y ait pas d'avantage de survie. De même, l'étude de Paranjpe et al. sur 2273 patients hospitalisés à des doses thérapeutiques ne montre pas d'effets chez les patients atteints de COVID-19 en général⁴¹. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser l'héparine à des doses thérapeutiques en routine mais ce traitement semble efficace lorsque l'on cible les patients avec des niveaux élevés de D-dimères^{10,35,42,43}. Des études sont actuellement en cours afin de déterminer les doses les plus pertinentes à utiliser chez ces patients. Les D-dimères pourraient être des marqueurs prédictifs de réponse aux anticoagulants¹⁰.

L'utilisation de l'héparine semble donc pertinente pour des patients présentant des troubles de la coagulation. C'est pourquoi l'ISTH a travaillé sur un algorithme pour la gestion de la coagulopathie dans la COVID-19 en prenant en compte l'utilisation de l'héparine de bas poids moléculaire (Figure 3). Il manque cependant des études claires indiquant quand et à quelle dose utiliser l'héparine comme traitement thérapeutique. En effet, l'héparine pourrait être utilisée en prévention des cas graves, en phase aigüe mais aussi après hospitalisation pour les patients à haut risque¹⁰.

Bibliographie

1. Levi, M., Thachil, J., Iba, T. & Levy, J. H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* **7**, e438–e440 (2020).
2. 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. JTH* **18**, 844–847 (2020).
3. Zhang, X., Yang, X., Jiao, H. & Liu, X. Coagulopathy in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging* **12**, (2020).
4. Xiong, M., Liang, X. & Wei, Y.-D. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br. J. Haematol.* **189**, 1050–1052 (2020).
5. Guan, W.-J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1708–1720 (2020).
6. Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 1054–1062 (2020).
7. Yu, Z. *et al.* Clinical characteristics on admission predict in-hospital fatal outcome in patients aged ≥ 75 years with novel coronavirus disease (COVID-19): a retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* **20**, 514 (2020).
8. Middeldorp, S. *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost. JTH* **18**, 1995–2002 (2020).
9. Creel-Bulos, C. *et al.* Trends and diagnostic value of D-dimer levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Med. Baltim.* (2020) doi:10.1097/MD.00000000000023186.
10. Hadid, T., Kafri, Z. & Al-Katib, A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* (2020) doi:10.1016/j.blre.2020.100761.
11. Hayiroğlu, M. İ., Çınar, T. & Tekkeşin, A. İ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev. Assoc. Medica Bras. 1992* **66**, 842–848 (2020).
12. Levi, M., Toh, C. H., Thachil, J. & Watson, H. G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* **145**, 24–33 (2009).
13. Han, H. *et al.* Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* **58**, 1116–1120 (2020).
14. Ranucci, M. *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost. JTH* **18**, 1747–1751 (2020).
15. Chen, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 507–513 (2020).
16. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 497–506 (2020).
17. Wang, L., He, W.-B., Yu, X.-M., Hu, D.-L. & Jiang, H. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World J Clin Cases* (2020) doi:10.12998/wjcc.v8.i19.4370.
18. Lippi, G., Plebani, M. & Henry, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **506**, 145–148 (2020).
19. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* **46**, 846–848 (2020).
20. Liu, Y. *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* **63**, 364–374 (2020).
21. Bayati, A., Kumar, R., Francis, V. & McPherson, P. SARS-CoV-2 uses clathrin-mediated endocytosis to gain access into cells | bioRxiv. (2020) doi:https://doi.org/10.1101/2020.07.13.201509.

22. D'Ardes, D. *et al.* COVID-19 and RAS: Unravelling an Unclear Relationship. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, (2020).
23. Lazzaroni, M. G. *et al.* Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.* 100745 (2020) doi:10.1016/j.blre.2020.100745.
24. Lanza, K. *et al.* Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979 **134**, 1259–1264 (2020).
25. Miesbach, W. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19. *TH Open Companion J. Thromb. Haemost.* **4**, e138–e144 (2020).
26. Oz, M., Lorke, D. E. & Kabbani, N. A comprehensive guide to the pharmacologic regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), the SARS-CoV-2 entry receptor. *Pharmacol. Ther.* 107750 (2020) doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107750.
27. Sarzani, R., Giulietti, F., Di Pentima, C., Giordano, P. & Spannella, F. Disequilibrium between the classic renin-angiotensin system and its opposing arm in SARS-CoV-2-related lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **319**, L325–L336 (2020).
28. Fara, A., Mitrev, Z., Rosalia, R. A. & Assas, B. M. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol.* **10**, 200160 (2020).
29. Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C. & Melguizo-Rodríguez, L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* **54**, 62–75 (2020).
30. Wan, S. *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020.02.10.20021832 (2020) doi:10.1101/2020.02.10.20021832.
31. Tanaka, T., Narazaki, M. & Kishimoto, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **6**, a016295 (2014).
32. Levi, M., van der Poll, T. & Schultz, M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Semin. Immunopathol.* **34**, 167–179 (2012).
33. Stouthard, J. M. *et al.* Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb. Haemost.* **76**, 738–742 (1996).
34. Stirling, D., Hannant, W. A. & Ludlam, C. A. Transcriptional activation of the factor VIII gene in liver cell lines by interleukin-6. *Thromb. Haemost.* **79**, 74–78 (1998).
35. Fei, Y., Tang, N., Liu, H. & Cao, W. Coagulation Dysfunction. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **144**, 1223–1229 (2020).
36. Zhou, M., Zhang, X. & Qu, J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front. Med.* **14**, 126–135 (2020).
37. Thachil, J. *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost. JTH* **18**, 1023–1026 (2020).
38. Mycroft-West, C. *et al.* The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding | bioRxiv. (2020) doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093.
39. Vicenzi, E. *et al.* Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg. Infect. Dis.* **10**, 413–418 (2004).
40. Rs, M. & Cc, R. Characterization of the heparin-binding properties of IL-6. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* vol. 165 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11067924/> (2000).
41. Paranjpe, I. *et al.* Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* **76**, 122–124 (2020).
42. Kluge, S. *et al.* Recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19 : Version 3 S1 guideline. *Anaesthetist* (2020) doi:10.1007/s00101-020-00879-3.
43. Tang, N. *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost. JTH* **18**, 1094–1099 (2020).

44. Eljilany, I. & Elzouki, A.-N. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc. Health Risk Manag.* **16**, 455–462 (2020).