

# Coagulation et Covid 19



Docteur DESPREZ Dominique  
CRC-MHC HUS  
Septembre 2021



- 1) Hypercoagulabilité
- 2) Syndrome hémorragique
- 3) Covid 19 et CRC-MHC

- 1) Hypercoagulabilité
- 2) Syndrome hémorragique
- 3) Covid 19 et CRC-MHC

# SARS-CoV-2

Epidémie de Covid-19, maladie à coronavirus apparue en novembre 2019 en [Chine](#)

## **Répartition mondiale**

- > 219 millions de cas (Monde)
- > 4,55 millions décès (Monde)
- France : 7 millions de cas avéré (> 117000 décès)

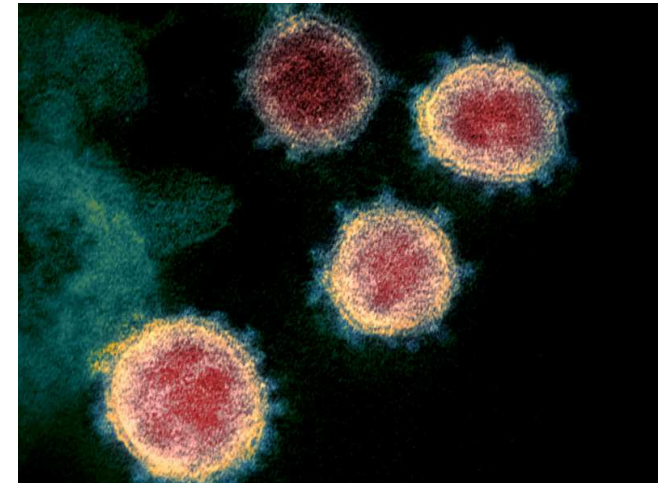
# SARS-CoV-2

- Caractéristiques :

- Genre: betacoronavirus
- Diamètre moyen : 67 nm
- Enveloppé
- Capside : symétrie icosaédrique
- Génome : ARN monocaténaire de polarité positive

- Transmission :

- Gouttelettes respiratoires
- Forte contagiosité car nombreux cas asymptomatiques



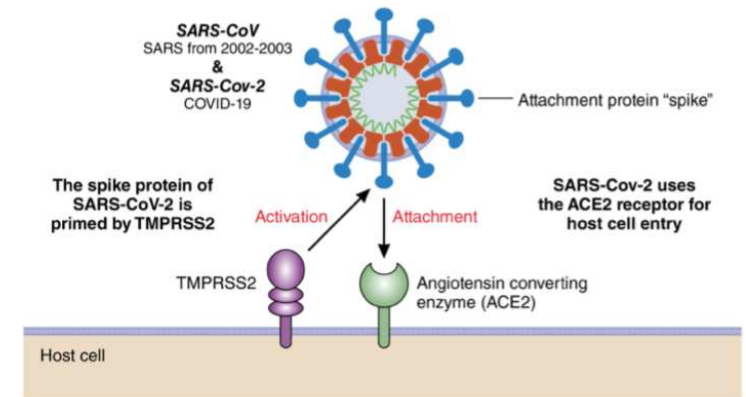
# SARS-CoV-2

- Cellules cibles :

- Pénétration via fixation protéine virale S avec :

- Récepteur à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2)

- Pneumocytes de type II
- Cellules endothéliales
- Cellules myocardiques
- Péricytes ( autour des capillaires)
- Adipocytes
- Certaines cellules neuronales



# SARS-CoV-2

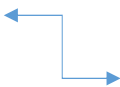
- Généralités cliniques :

- Majorité de cas sans gravité (asymptomatiques +++): > 80 %
- 14 % de cas sévères
- 5 % de cas critiques
  - Insuffisance respiratoire
  - Choc septique
  - Défaillance multiviscérale
  - Complications thromboemboliques
  - Décès dans 1% des cas

# 1) Physiopathologie de la coagulopathie induite par l'infection à SARS-CoV-2

- Caractère prothrombotique très élevé par rapport à d'autres infections virales
- Résultat d'une interaction complexe entre :
  - Syndrome inflammatoire intense
  - Altération/agression de l'endothélium et de son fonctionnement
  - Hyperactivation et dysfonctionnement plaquettaire
  - Etat d'hypercoagulabilité

Forme grave de Covid 19 : dérèglement d'un phénomène d'immuno-thrombose

 activation excessive de la coagulation et de la réponse inflammatoire aboutissant à la formation de microthromboses et apparition d'une inflammation vasculaire



## 1-1) Altération endothéliale

\*Cellules endothéliales: contribution à l'homéostasie vasculaire

Au repos: \*propriété anti-inflammatoire

\*propriété antiagrégante plaquettaire via la sécrétion de NO

\*propriété anticoagulante via la thrombomoduline

Rq: autopsie: mise en évidence de lésions endothéliales

de présence de particules virales intracellulaires

d'apoptose

d'accumulation de cellules inflammatoires

Atteinte endothéliale  facteur majeur dans pathogénèse de la Covid 19

-Endothéliopathie : multifactorielle résultant d'une part de l'infection virale directe sur cellule endothéliale et de la réponse inflammatoire intense

-Fixation du virus sur ACE2 → bascule vers phénotype pro inflammatoire et procoagulant

-Activation de la transcription des gènes de cytokines pro inflammatoires

-Déclenchement de la réponse sécrétoire avec libération

\*du VWF HPM : forte capacité d'adhérence et d'agrégation plaquettaire

\*de cytokine proinflammatoire: recrutement des leucocytes

\*de P sélectine: potentialisateur du VWF et cytokine

Infection → activation du complément

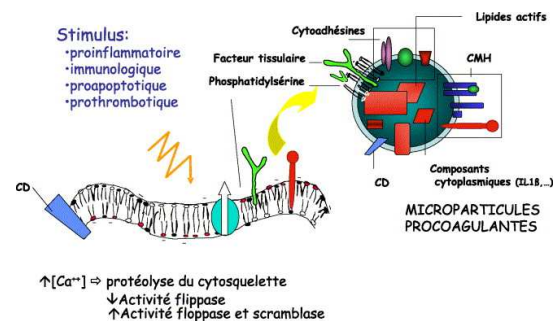
-Remodelage membrane plasmique

Expression de phospholipides anioniques procoagulants (PS++++)

Rejet de microparticules procoagulante

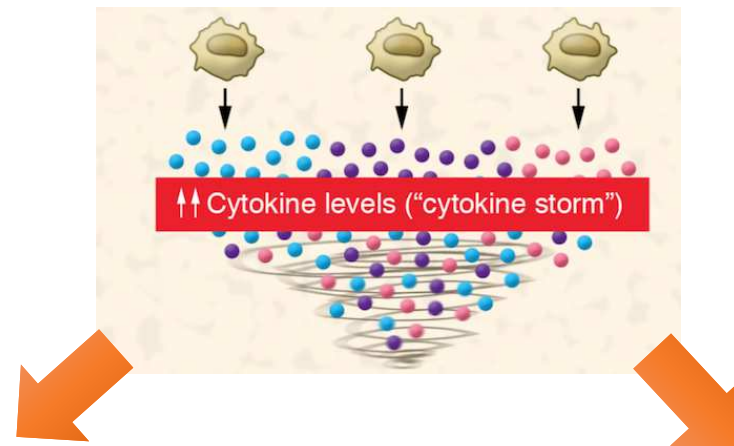
Expression de Facteur tissulaire

-↓ Production annexine 5 ( fonction anticoagulante)



## 1-2) Syndrome inflammatoire intense ( 7-10<sup>e</sup> jours)

- Dans Covid 19 : observation fréquente d'orages cytokiniques ( IL1-6-TNF GCSF)



**Lien entre apparition d'orage cytokinique et évolution vers forme sévère**

**Risque très supérieur de :**

- CIVD
- SDRA
- Atteinte myocardique
- Décès

Activation macrophages des plaques artérielles :

- Augmentation production de facteur tissulaire

→ **Activation de la voie extrinsèque de la coagulation**

Activation cellules endothéliales :

- Augmentation expression de molécules d'adhésion

→ **Recrutement local de cellules inflammatoires**

### **1-3) Dysfonctionnement plaquettaire:**

-Plaquette= interface entre hémostase et réponse immunitaire  
impliquées dans évènements thromboemboliques liées à la Covid 19

-hyperactivation et apoptose plaquettaire

\*hypoxie tissulaire → stress oxydatif avec dysfonctionnement  
mitochondrial plaquettaire

( existence d'une potentiel infection directe )

## 1-4) Hypercoagulabilité

- taux élevé de D dimère attestant d'une activation de la coagulation, proportionnel avec la gravité de la maladie
- élévation de génération de thrombine
- hypofibrinolyse

Résultat d'une hyperfibrinogénémie

d'un taux élevé de FVIII et de FvWF

d'une surexpression de FT

d'une augmentation du PAi

d'une diminution des inhibiteurs de la coagulation

## 2) Aspect clinique de la coagulopathie associée à la Covid19

### 2-1)MTEV

Référence	Nombre de patients COVID-19	Embolie Pulmonaire (n,%)	Thromboses veineuses profondes	Thromboses artérielles (n,%)
Leonard-Lorant, <i>et al.</i>	106	32 (30,0)	-	-
Bompard, <i>et al.</i>	135	32 (24,0)	-	-
Poissy, <i>et al.</i>	107	22 (20,6)	5 (4,7)	-
Klok, <i>et al.</i>	184	25 (13,5)	3 (1,6)	3 (1,6)
Helms, <i>et al.</i>	150	25 (16,7)	3 (2,0)	4 (2,6)
Litjos, <i>et al.</i>	26	6 (23,0)	12 (46,0)	-
Middeldorp, <i>et al.</i>	188	35 (18,6)	28 (14,9)	-
Lodigiani, <i>et al.</i>	388	10 (2,8)	6 (4,4)	-
Fauvel, <i>et al.</i>	1240	103 (8,3)	-	-

Sur 2524 patients ( 9 études): 290 cas d'embolie pulmonaire

Rq: diagnostic difficile dans contexte ( aggravation de l'hypoxie ou ICD)

• Etude Strasbourgeoise ( Helms et all) :

- 150 patients COVID +
- Admis en USI pour insuffisance respiratoire aigüe hypoxémique

→ 16% des patients avaient complications TEV :



-EP

-thrombose circuit dialyse

-thrombose ECMO

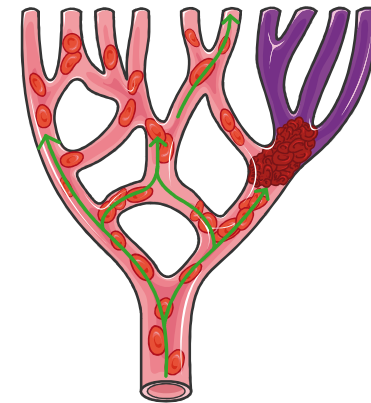
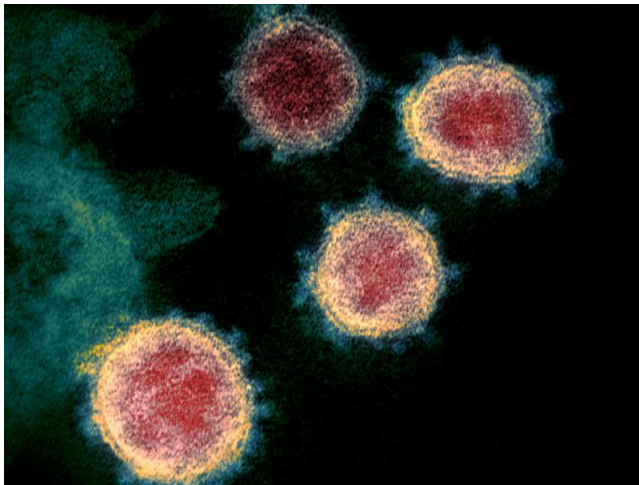
- Complications TEV 2,6 X plus fréquente dans le SDRA induit par COVID+ que le SDRA COVID-

Rq: 3% patients avec grippe ont MTEV contre 11% en cas de Covid

Plus fréquent chez homme



- Microthromboses pulmonaires (faible prévalence de TVP)
  - Autopsies : thromboses microvasculaires et stigmates d'embolies pulmonaires avec présence de lésions alvéolaires diffuses, de lésion vasculaire, et de stigmates de microangiopathie ( caillot riche en plaquette)



## 2-2) Complications thrombotiques artérielles et cardiovasculaires

- Incidence accrue dans les formes les plus sévères de la maladie
- Association avec cathéter
- Fréquence variable  
incidence entre 2-8% chez patients en USIC  
( IDM- Myocardite-AVC)

Rq: hospitalisation en USI concerne patients avec FDR CV( HTA DNID Obésité dyslipidémie)

Rq : 3 plus d' AVC par rapport à la grippe

## 2-3) CIVD

- très rarement observé ( 22/150)
  - Résulte d'une activation excessive de la coagulation aboutissant à des phénomènes thrombotiques et hémorragiques
  - Forte génération de thrombine
  - Elévation des DDI
  - Manif TEV et TA
- } +++++

Mais peu de consommation des facteurs pro et anticoagulants car peu de répercussion systémique , mais phénomène localisé

## 2-4) TIH

-résulte de formation d' IC composé d' IGG , dirigées contre le PF4, qui lorsqu'il est associé avec héparine , expose un néoantigène

→ induisent une activation pluricellulaire entraînant une génération de thrombine et la formation de MPS

-Liée aux fortes doses d'héparines

-Liée au relargage du PF4 lié à l'activation plaquettaire intense

-Liée aux ECMO et à l'activation plaquettaire qu'elles entraînent

Fréquence accrue d'anticorps anti PF4, pas forcément fréquence de TIH

### 3) Aspect biologique de la coagulopathie associée à la Covid19

- D-Dimères : produit de dégradation de la fibrine
  - 1<sup>ère</sup> étude de cohorte chinoise :
    - 47 % des patients COVID + présentaient D-Dimères > 500 µg/L
    - Taux supérieur chez les patients sévères
  - Autres études :
    - Bonne corrélation entre taux de D-Dimères et pronostic :
      - 81 % des patients décédés avaient D-Dimères > 1000 µg/L vs 24 % des survivants
      - Si taux > 1000 µg/L : RR de décès 18 fois supérieur

**Seuil de 3000 ng/ml : pour instaurer une anticoagulation curative**

## +Numération

- thrombopénie et lymphopénie
- augmentation des LDH

## +TCA:

Peu impacté ( équilibre entre élévation du VIII et ACC qui perturbent l'assemblage des facteurs de la coagulation)

## +Temps de Quick :

Discrète élévation du TQ chez les patients décédés : 15,5 s vs 13,6 s

## +Fibrinogène:

Elévation en raison du syndrome inflammatoire

Corrélation avec gravité ( <6g/dl pour stade 1 et >8g/dl pour stade 3)

Rq: dépassement de 8g/dl → risque thrombotique majeur

## +Hypofibrinolyse

Elévation du PAI

## +Anticoagulant circulant de type lupique

Ac auto-immuns variés dirigés contre une ou plusieurs protéines associées à des phospholipides

2 catégories d' aPL

-aPI conventionnels: anticorps anti-cardiolipines , anticorps anti-béta2-glycoprotéines 1 (AC B2GP1) et lupus anticoagulant ( LA)

-aPL non conventionnels : anticorps antiphosphatidyléthanolamine ( aPE), anti phosphatidylsérine ( aPS), anti prothrombine ( aPT), anti annexine V

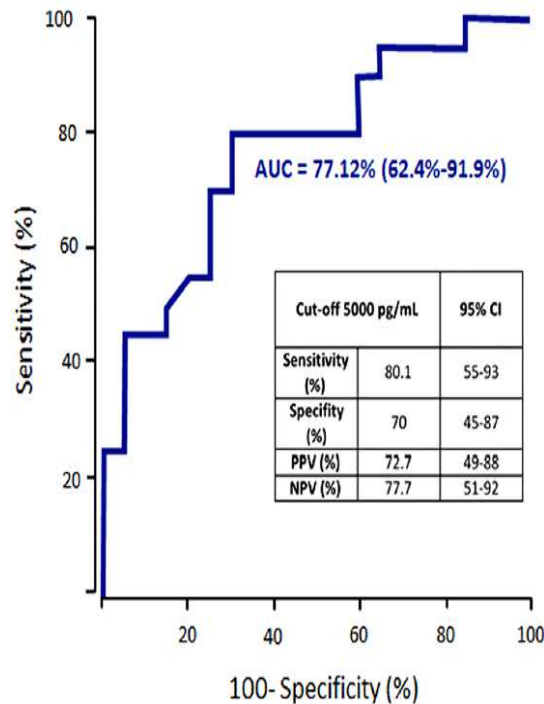
-prévalence élevée des LA chez patients Covid+ ( +de 87% des patients)

-pas forcément associé à la survenue de thrombose

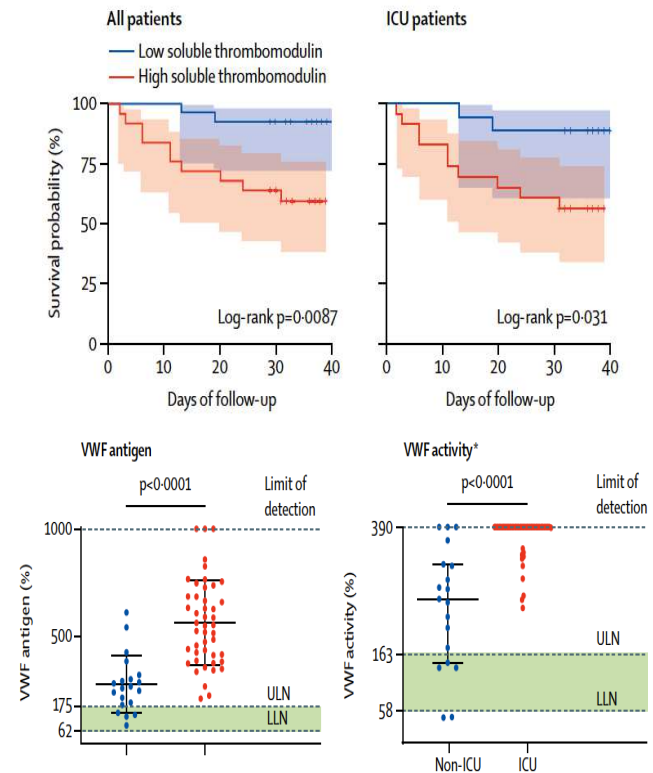
-contreversé

Rq: association entre survenue de thrombose et la double positivité LA et IGM aCL

→ Taux d'angiopoïétine-2 prédictif de l'admission en Réanimation



→ Taux Willebrand et thrombomoduline soluble prédictifs de l'admission en Réanimation



Smadja DM et al. Angiogenesis 2020 May  
Goshua G et al. Lancet Haematol. 2020;7(8):e575-e582.



## 4) Covid 19 : Quel Bilan

- NF : importance du ratio PNN/Lympho et taux de plaquettes
- D-Dimères +++
- TP TCA Fibrinogène
- Anticorps Antiphospholipides et (ACC ?)
- CRP- ferritine-interleukine 6
- LDH
- Troponine
- vWF ? (antigène au moins)

Il convient de répéter les premiers jours le dosage des D-dimères, du fibrinogène, de VWF afin d'identifier les patients à risque

Et en fonction de la gravité : bilan de défaillance organique : rénal, hépatique etc.....

## 5) Prophylaxie

- Recommandations ISTH : HEPARINE (HBPM +++)
- Avantages :
  - Thérapie anticoagulante très accessible (contexte de pénuries médicamenteuses)
  - Effet anti-inflammatoire (atténuation des tempêtes cytokiniques des formes sévères)
- Surveillance :
  - TCA : NON
    - Forte prévalence de lupus anticoagulants (ACC) induisant allongement du TCA
    - ET SURTOUT : TCA pas recommandé dans le suivi d'un traitement par HBPM
  - Activité anti-Xa



## Niveaux de risque thromboembolique

### Risque faible:

patient non hospitalisé avec IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> sans FDR surajouté.

### Risque intermédiaire :

patient hospitalisé avec IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'OHND (oxygénation intranasale à haut débit) ni de ventilation artificielle.

### Risque élevé :

- IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle
- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> sans FDR surajouté
- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> avec FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle

### Risque très élevé :

- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle
- ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle)
- Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelle
- Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale
- Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (par ex : fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml)

- Risque faible: rien
- Risque intermédiaire: enaxaparine 4000 UI/24h ou tinzaparine 3500 UI/24h
- Risque élevé: enaxaparine 4000 UI/12h ou 6000 ui/12 h si poids > 120 kg
- Risque fort: enaxaparine 100 UI/kg/12h sans dépasser 10 000 UI/12 h

## Conclusion

- Spécificité de la coagulopathie liée à l'infection à SARS-CoV2 liée à l'atteinte endothéliale et l'excès d'inflammation.
- Nécessité d'une surveillance biologique régulière des paramètres d'hémostase et d'inflammation afin d'identifier les patients les plus à risque
- Limitation de l'impact de cette hypercoagulabilité grâce à l'administration d'une anticoagulation prophylactique

## 6) Complications thrombotiques post vaccinales

-Rarissime

-Médiatisée à outrance

-Fréquence estimée à 1 cas sur 127000 à 1 cas sur 26000 doses de vaccin Chadox.... ( Astra-Zeneca)

-Plus rare encore mais décrit avec vaccin Ad 26...( Janssen)

-Association d'une thrombose veineuse de siège inhabituelle

( majoritairement cérébrale, parfois splanchnique), une thrombopénie chez des patients âgés souvent de moins de 50 ans

→ Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia ou VITT

-absence de FDR de thrombose

- survenue entre 5 et 24 jours après la vaccination
- mortalité dépassant 50% des cas avec évolution clinique défavorable parfois fulgurante: hémorragie cérébrale massive, hypertension intracrânienne et extension de thrombose
- PCR négative excluant une infection virale
- positivité des anti –PF4 /polyanions d'isotype IGG ou anti PF4/héparine et des TAP
- analogie avec TIH
  - \*chronologie
  - \*clinique
  - \*biologie
  - \*aggravation si introduction d'héparine ( VIPIT) ou augmentation ( TIH)
  - \*aggravation si transfusion de CP

-différence avec T1H

\*absence de tt par héparine

\*absence de tt préalable par héparine

Ressemble à une entité rare la T1H autoimmune ou le patient est immunisé contre des composants tq polysulfate

-traitement: Ig IV dose forte

corticoïdes

anticoagulation non héparinique

transfusion de plaquette non recommandée

Rq: ne pas attendre les résultats des Elisa pour traiter si thrombose et thrombopénie post vaccinale

Rq: activation de la coagulation rapportée après vaccin PfizerBioNTech



- 1) Hypercoagulabilité
- 2) **Syndrome hémorragique**
- 3) Covid 19 et CRC-MHC

- Peu documenté

\* American Heart Association : 48 cas HIC sur 21000 Covid 19 soit 0,02%

Etudes de cohorte européenne: 8% des patients

-souvent iatrogène ( non décroissance des HBPM)

-peut exister si CIVD associé

-peu d'élément spécifique

\* Possibilité de déficit acquis ( XIII- anti VIII-antithrombine)

\* Possibilité de thrombopathie essentiellement de sécrétion

Peut aggraver une maladie hémorragique constitutionnelle

Rq: Existence de complications hémorragiques vaccinales

-7 cas d' HAA

-description d'irrégularité menstruelle

- 1) Hypercoagulabilité
- 2) Syndrome hémorragique
- 3) Covid 19 et CRC-MHC

## Répercussion sur prise en charge des maladies chroniques

### Evolution par vague successive depuis 2020

- printemps 2020
- automne 2020
- printemps 2021
- ?



## Printemps 2020 ( Alsace : 1ere ligne)

- arrêt des consultations dès le 8 mars 2020
- permanence physique assurée par IDE et médecin en cas de saignement (recrudescence des épistaxis au printemps classique chez TG: n=5)
- mise en place d'une « veille » téléphonique pour les patients atteints de MHC et atteints du Covid avec appel biquotidien
- développement des téléconsultations
- délivrance des MDS en officine
- grande collaboration avec secteur privé
- zoom hebdomadaire avec AFH et patients ( véritable moment d'échange et d'information)
- mise en ligne de vidéos diffusées sur réseau sociaux avec exercice physique ( collaboration avec kiné)



## Automne 2020

-aucune directive de la direction

-poursuite de l'activité de consultation et de HDJ avec augmentation des plages horaires

Rq: aucune chirurgie orthopédique de octobre 2020 à janvier 2021

## Printemps 2021

-poursuite de l'activité de consultation et de HDJ

Rq: multiples coup de fil des patients sur effet secondaire des vaccins  
établissement de certificat d'accès à la vaccination  
prise de RDV vaccinaux pour patients en difficulté.....

Cas de Covid 19 parmi patients atteint de MHC suivis aux  
HUS

- 206 Hémophiles et conductrices
- 101 Thrombopathies
- 254 Willebrand
- 59 Déficits factoriels

620 Patients suivis au CRC-MHC

- Depuis mars 2020: CE chez 430 patients ( 80% en présentiel et 20% en téléconsultation)
- 39 cas de Covid 19 confirmés biologiquement ( probablement sous estimés)



- 31 PCR+
  - 8 sérologies
- } chez 17 hémophiles, 10 Will, 10 thrombopathies et 2 déficits factoriels

Rq : aucune complication hémorragique au moment de la PCR  
( frottis chez TG)

	Spring 2020	Autumn 2020	2021
Severe A Hemophilias	3	1	1
Moderate A Hemophilias	1	0	0
Minor A hemophilias	1	4	4
Minor B hemophilias	1	1	0
Rare factor deficiency	0	1	1
Willebrand disease Type 1	3	2	0
Willebrand disease Type 2	3	2	0
Glanzmann thrombopathies	1	1	3
Others thrombopathies	1	2	2
	14	14	11

- Age médian : 40 ans( 12-85)
- Sexe ratio: 0,9
- IMC médian :23(19-49)

Rq: 4 contaminations chez personnel de santé

Rq: 1 infection nosocomiale

-15 formes asymptomatiques

	Number of patients
Obesity	9
Arterial hypertension	3
Diabetes	2
HIV infection	1
COPD-Asthma	1
Vascular history	4
Autoimmunity	4



12 patients avec FDR ( 4>2 FDR)

2 hospitalisations en avril 2020 chez 2 thrombopathies

Rq: 1 HAS polyathologique en HAD

**1) Patiente de 16 ans avec TG type 1, manouche sans FDR**

Avril 2020

Signes généraux+++avec dyspnée

Hospitalisation car ménorragie+++

A l'admission: hypoxie avec activation de la coagulation et DDI>3000 ng/ml

Transfert en soins intensifs de Pédiatrie

Angioscanner: image en verre dépoli, sans EP

Mise sous Lovenox 0,4/24h

Oxygénothérapie

Transfusion de 3 CGR

Evolution favorable et sortie au bout de 10 jours

Sérologie faiblement positive

Rq: nombreux cas au sein du terrain

## Patient de 62 ans non suivi avec SH non étiqueté, stenté, obèse, diabétique et hypertendu

- Fin mars 2020
- Forme d'emblée sévère avec IRA
- Transfert en réanimation ( Mulhouse, Clinique Strasbourgeoise)
- Intubation pendant 70 jours
- Ecchymose et hématome aux points d'injection, pas de saignement aux PCR
- FP avec mise en place filtre cave
- Choc hémorragique sur mise en place cystocath : traitement symptomatique avec acide tranexamique et transfusion de CGR et PFC car CIVD
- Lente amélioration
- Transfert en rééducation
- Hémarthrose de épaule : exploration de coagulation sp mais anomalie majeure du PRP avec tracé quasi plat  
déficit en sérotonine (AD)+ déficit en nucléotide  
transfusion de CP et amélioration sur plan hémorragique
- Evolution grevée par endocardite et choc septique à staphylocoque doré , puis IR sur nécrose tubulaire
- Amélioration lentement favorable avec perte de 60 kg et oxygénéodépendance  
Réintroduction d'aspirine à 4 mois et ablation du filtre à 6 mois  
Sortie à Noël après 255 jours d'hospitalisation

Consultation au CRTH en février 2021:

PRP: déficit en sérotonine et nucléotide +effet aspirine

**Probable Prol vide +thrombopathie intrinsèque**

RQ: oxygénéodépendance 8 mois après sa sortie d'hôpital

-3 Covid longs

\*Willebrand avec polyarthralgie

\*Pool vide qui reste oxygenéodépendant

\*HAS polypathologique qui signale asthénie++++, polyarthralgies inflammatoires, diarrées+++ 18 mois après et qui a encore 1000 BAU/ml

## Vaccination anti Covid 19 parmi les patients atteints de MHC

- 15% en mai 2021 ( double que le reste de la population en Alsace)
- 60 % en septembre 2021 ( quasi identique)

Rq: sur 61 HS → plus de 50 sont vaccinés avec au moins une dose  
sur 40 TG → moins de 10 sont vaccinés  
( c'est pour les Gadgés....)

Complications: RAS (respect des reco) chez patients avec coagulopathie constitutionnelle

Rq: 1 cas d' HAA avec évolution favorable et nombreux signalements de ménométrorragie

Merci de votre attention

[dominique.desprez@chru-strasbourg.fr](mailto:dominique.desprez@chru-strasbourg.fr)