

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Physiopathologie des évènements thromboemboliques dans le cadre de la COVID-19

Delfleur, Camille

Award date:
2022

Awarding institution:
Université de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Physiopathologie des événements thromboemboliques dans le cadre de la COVID-19

Auteur : DELFLEUR Camille
Promoteur(s) : DOUXFILS Jonathan, GILLOT Constant
Année académique 2021-2022
Intitulé du master et de la finalité : Master [120] en Sciences Pharmaceutiques, à finalité spécialisée

Attestation de non-plagiat

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié dans une autre institution pour évaluation, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Liste des abréviations

2019-nCoV : *2019-New CoronaVirus*

ADAMTS-13 : *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin*

ADN : *acide désoxyribonucléique*

ADP : *adénosine triphosphate*

ARN : *acide ribonucléique*

ARNm : *ARN messenger*

AT III), : *antithrombine III*

CIVD : *coagulation intravasculaire disséminée*

COVID-19 : *maladie à coronavirus 2019 (coronavirus disease 2019)*

E : *enveloppe (protéine d')*

ECA 2 : *l'enzyme de conversion de l'angiotensine (angiotensin-converting enzyme 2)*

EP embolie pulmonaire

FT : *facteur tissulaire*

FvW : *facteur de von Willebrand*

GM-CSF : *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

HBPM : *héparines de bas poids moléculaire*

HIF : *hypoxia inducible factors*

IFN : *interféron*

Ig : *immunoglobulines*

IL : *interleukine*

INR : *international normalized ratio*

JAK : *Janus Kinase*

M : *membrane (protéine de)*

MAT : *microangiopathie thrombotique*

MBL : *mannose-binding lectin*

MERS-Cov : *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*

N : *nucléocapside (protéine de la)*

NETs : *pièges extracellulaires des neutrophiles (neutrophil extracellular traps)*

NF-KB : *facteur nucléaire KB*

NF-RF : *facteur de répression du NF-KB*

NK : *natural killer*

NO *oxyde nitrique*

NSP : *protéines non structurelles*

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*

ORF : *open reading frames*

PAI-1 : *inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1*

PCR : *polymerase chain reaction*

PRR : *récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (pattern recognition receptors)*

RBD : *domaine de liaison au récepteur (receptor binding domain)*

ROS : *espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species)*

S : *spike (protéine)*

SARS-CoV : *severe acute respiratory syndrome coronavirus*

SARS-CoV-2 : *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*

SDRA : *syndrome de détresse respiratoire aigüe*

SIC : *coagulopathie induite par le sepsis*

STAT : *Signal Transducers and Activators of Transcription*

TFPI : *tissue facteur pathway inhibitor*

TLR : *toll like receptors*

TMPRSS2 : *protéase transmembranaire à sérine 2 (transmembrane protease serine 2)*

TNF : *tumor necrosis factor*

t-PA : *tissue plasminogen activator*

TVP : *thrombose veineuse profonde*

TXA2 : *thromboxane A2*

u-PA : *urokinase plasminogen activator*

VEGF : *vascular endothelium growth factor*

VOC : *variant of concerned*

VOI : *variant of interest*

Remerciements

Je tiens à commencer ce travail en adressant ma reconnaissance à mon promoteur, le professeur Jonathan Douxfils, et à mon co-promoteur, Constant Gillot. Je les remercie chaleureusement pour leur encadrement, leurs conseils avisés et leur disponibilité.

Je remercie également le corps professoral de l'Université de Namur qui m'a fourni les outils nécessaires tout au long de mes années de formation.

Enfin, je témoigne ma gratitude à ma famille et mes amis pour leur soutien et les encouragements qu'ils m'ont apportés au fil de mes études et de ce travail.

Méthodologie

J'ai débuté mes recherches sur la base de données PubMed à l'aide des termes et MeSH suivant : *coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, coagulation, thrombosis, thromboembolism.*

La sélection des articles a été faite selon différents critères. J'ai sélectionné les articles selon leur titre, leur résumé et la date de publication.

La recherche des informations s'est faite au fur et à mesure de la rédaction. La complexité de ce sujet étant son apparition en 2019. Les découvertes sont progressives. De fait, les articles les plus intéressants tels que les méta-analyses et revues sont arrivés au fil du travail.

Table des matières

I.	Introduction	10
II.	La COVID-19.....	13
A.	Le SARS-CoV-2.....	13
1.	La virose à SARS-CoV-2.....	14
2.	Variants	19
	Le système immunitaire	21
B.	Le système du complément	21
C.	La coagulation	23
III.	La relation triangulaire de Virchow au sein de la physiopathologie du COVID-19.....	28
A.	La dysfonction endothéliale.....	30
1.	Cytotoxicité induite par le virus.....	30
2.	Activation du système inflammatoire et orage cytokinique.....	30
3.	Rôle du complément	33
4.	NETose.....	33
B.	Stase sanguine.....	34
1.	Perméabilité vasculaire	34
2.	Glycocalyx	35
3.	Hyperviscosité.....	36
4.	Immobilisation	36
C.	Hypercoagulabilité.....	36
1.	Activation plaquettaire	36
2.	Activation de la coagulation	37
3.	Hypoxémie	37
4.	Inhibition de la fibrinolyse.....	38
D.	Marqueurs biologiques	40
E.	Traitements et prévention	41
1.	Traitements de l'infection à SARS-CoV-2	41
2.	Traitement de l'hypercoagulabilité dans la COVID-19	45
3.	Prévention de la COVID-19.....	47
IV.	Conclusion.....	50
V.	Bibliographie.....	51

Liste des tableaux

Tableau 1 : les facteurs de coagulation	25
Tableau 2 : traitements recommandés ou non par l'OMS (OMS, 2021b)	42
Tableau 3 : Vaccins contre le SARS-CoV-2 en Belgique (CBIP, 2021c)	48

Liste des figures

Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2 (créé sur www.biorender.com)	13
Figure 2 : critères de sévérités de la COVID-19 selon l'OMS (OMS, 2021b)	15
Figure 3 : attachement et fusion du SARS-CoV-2 avec la membrane cellulaire (CAP & MORELLO, 2021).....	17
Figure 4 : Les deux voies d'entrées du SARS-CoV-2 (JACKSON et al., 2022)	19
Figure 5 : la cascade du complément (DELVES, 2020b).....	23
Figure 6 : cascade de la coagulation (STALLONE et al., 2020)	27
Figure 7 : Schéma de l'implication des HIF dans la cascade de la coagulation (KUSADASI et al., 2020).....	38
Figure 8 : Schéma général selon la triade de Virchow de la thrombogénèse dans la COVID-19 (AHMED et al., 2020)	39
Figure 9 : schéma du cycle de réplication du SARS-CoV-2 et des quelques traitements envisageables (BIYING HU et al., 2021).....	45
Figure 10 : technologies des vaccins : virus entier inactivé, nanoparticule portant une sous-unité protéique, vecteur à adénovirus, ARNm encapsulé dans une nanoparticule lipidique (JACKSON et al., 2022).....	47

I. Introduction

Fin décembre 2019, plusieurs hôpitaux situés à Wuhan (province du Hubei en Chine) ont rapporté un certain nombre de cas de patients présentant une pneumonie atypique de cause inconnue jusque-là. (BEN HU et al., 2021)

Durant les 20 dernières années, différents coronavirus ont créé diverses épidémies : en 2003 le *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) SARS-CoV, qui pourrait être considéré comme le SARS-CoV-1 et en 2012 le *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus* : MERS-CoV) (HAN et al., 2020).

De la même manière que les patients infectés par le SARS-CoV ou le MERS-CoV, les patients présentaient des symptômes de pneumonie virale, c'est-à-dire fièvre, toux et douleurs thoraciques. Les cas graves présentaient même une dyspnée et des infiltrats pulmonaires bilatéraux. (BEN HU et al., 2021)

En général, les coronavirus ont une origine animale avec une transmission d'homme à homme. Ils peuvent infecter une large gamme de vertébrés : oiseaux, chauves-souris, pangolins, serpents, souris et humains. (LUKASSEN et al., 2020) Cependant, la maladie du SARS-CoV-2 semble plus sévère que les maladies due au SARS-CoV et MERS-CoV. (HAN et al., 2020)

Il a été déterminé que cette maladie était également causée par un coronavirus. Apparue en 2019, elle a pris le nom de coronavirus disease 2019 ou COVID-19. (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2020)

C'est une maladie infectieuse de type virale causée par le *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2. (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2020)

Selon une étude rétrospective, le premier cas daterait du 8 décembre 2019 en Chine mais rapidement beaucoup d'autres cas ont été rapporté. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fut mise au courant de la vague de pneumonie atypique inconnue le 31 décembre 2019. Le virus a été nommé provisoirement « 2019-New CoronaVirus » (2019-nCoV). (BEN HU et al., 2021)

L'origine de cette épidémie reste à ce jour encore inconnue. Allant de la contamination accidentelle par des animaux infectés (pangolins ou chauve-souris) sur un marché populaire chinois à un accident de laboratoire, en passant par diverses théories du complot, plusieurs hypothèses ont été avancées mais aucune n'a pu être confirmée. L'origine du SARS-CoV-2

reste donc à ce jour encore floue. La seule certitude concernant ce virus est qu'il s'est propagé rapidement, jusqu'à entraîner une pandémie prenant vélocement une ampleur mondiale.

Entre autres complications, la maladie COVID-19 est associée à des évènements thromboemboliques. Les études montrent que 30 % des patients atteints du COVID-19 développent des complications d'embolie pulmonaire (EP) et que 47 % développent un évènement de thrombose veineuse périphérique (TVP). (LIN et al., 2021)

Les facteurs de risque pour un évènement thromboembolique sont : (LIPPI et al., 2021)

- Maladie respiratoire sévère
- Etat pro-inflammatoire
- Mobilité diminuée
- Age (> 65 ans)
- Cancer
- Obésité
- Grossesse
- Infection active

De fait, les patients ayant des comorbidités (obésité, diabète, hypertension) ont un risque majoré de 20 à 30% de développer des complications thrombotiques. (MANNE et al., 2020)

Pourquoi retrouve-t-on des complications thrombo-emboliques dans les maladies infectieuses ? Une des raisons est que la réponse immunitaire passe par les facteurs de l'hémostase.

L'hémostase est en effet une ligne de défense contre les infections sévères. (HAN et al., 2020) En cas d'invasion pathogénique, une partie de la réponse immunitaire est due aux plaquettes sanguines qui possèdent des récepteurs capables de détecter des agents envahissants. Les plaquettes entraînent la libération de cytokines et de peptides antimicrobiens et interagissent directement avec les neutrophiles, les monocytes et les lymphocytes, déclenchant une amplification de la réponse immunitaire. (MANNE et al., 2020)

Il existe une association de trois facteurs qui favorise l'état thrombotique : la triade de Virchow. Elle associe l'hypercoagulabilité, une lésion endothéliale et la stase veineuse. (BONNY et al., 2020)

Dans ce travail, nous allons nous atteler à décrire la physiopathologie des évènements thrombogéniques liés à la COVID-19 selon la triade de Virchow.

II. La COVID-19

A. Le SARS-CoV-2

Appartenant à la famille des *Coronaviridae* dans le genre des *Betacoronavirus*, le SARS-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) simple brin à polarité positive (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2020).

Le virus possède une enveloppe phospholipidique contenant trois glycoprotéines de surface : les protéines de membranes (protéine M), les protéines d'enveloppe (protéine E) et les protéines spike (protéine S). (WANG et al., 2020)

De forme hélicoïdale, le génome du SARS-CoV-2 est complexé aux protéines de nucléocapside (protéine N). (WANG et al., 2020)

Le génome du SARS-CoV-2 a été comparé à d'autres génomes de bêta-coronavirus. Les résultats ont indiqué des taux d'homologie de 79% avec le SARS-CoV et de 52% avec le MERS-CoV. (BONNY et al., 2020) Le génome du SARS-CoV-2, similaire à ceux des bêta-coronavirus, contient une dizaine de protéines ORF (open reading frames) (PERICO et al., 2021). Les ORF codent pour les protéines S, E, M et N. Certains ORF codent pour des protéines accessoires parmi lesquelles la polyprotéine 1a (pp1a), la polyprotéine 1b (pp1b), et 16 protéines non structurales (NSP). (BEN HU et al., 2021) pp1a et pp1b seront transformées en protéases afin de cliver certaines NSP. Les NSP sont impliquées dans la formation du complexe réplécase, nécessaire à la transcription du génome viral et à la réplication virale. (SATARKER et al., 2021)

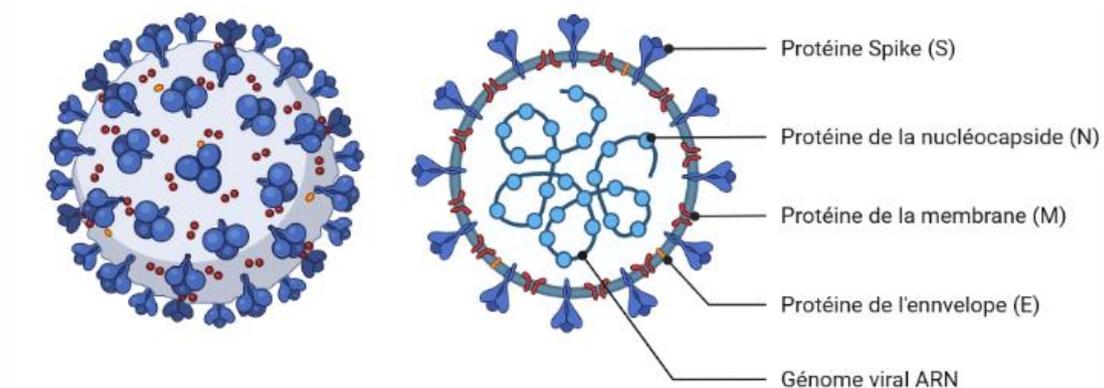


Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2 (créé sur www.biorender.com)

1. La virose à SARS-CoV-2

a) *Histoire naturelle de la maladie*

L'histoire naturelle de la COVID-19 peut se résumer en trois phases. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

La première phase est l'infection virale. Le virus se lie à l'ECA 2, pénètre dans les cellules et se multiplie dans les voies aériennes supérieures et inférieures. Si des symptômes cliniques sont observés, ils sont classiques des infections virales respiratoires : fièvre et toux sèche. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

La deuxième phase est une phase de réplication pulmonaire du virus associée à une inflammation broncho-pulmonaire. De la dyspnée avec ou sans hypoxémie peut apparaître ainsi que des anomalies radiologiques, anomalies aussi retrouvées chez les patients asymptomatiques. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

La troisième phase est une phase d'hyper-inflammation. Une tempête cytokinique peut survenir, qui entraîne des signes d'inflammation systémique avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un choc septique, une myocardite et une vasoplégie. C'est durant cette phase que le risque thrombotique est le plus important. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

Les phases 2 et 3 ne sont pas toujours présentes. Sur 100% de patients infectés, environ 40% des patients vont présenter la deuxième phase de la maladie avec une dyspnée. Parmi ceux-ci, la moitié sera atteinte d'une forme sévère dont 75% seront touchés par une pneumonie et 25% par un SDRA. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

Étant donné que l'ECA 2, récepteur permettant l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes, est présent dans différents organes du corps comme les reins, le cerveau, le cœur, les yeux, les intestins, etc., les manifestations ne sont pas exclusivement pulmonaires. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

Des formes digestives avec nausées et diarrhées ont d'ailleurs été observées chez 10 à 16% des patients hospitalisés. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

Les manifestations neurologiques quant à elles sont variées. Elles peuvent être centrales ou périphériques, centrales avec vertiges, céphalées, convulsions, accident vasculaire cérébral, périphériques avec anosmie, agueusie et plus rarement troubles de la vision et atteintes musculaires. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

Sur le plan cardiovasculaire, on retrouve l'infarctus du myocarde, une myocardite et des troubles du rythme. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

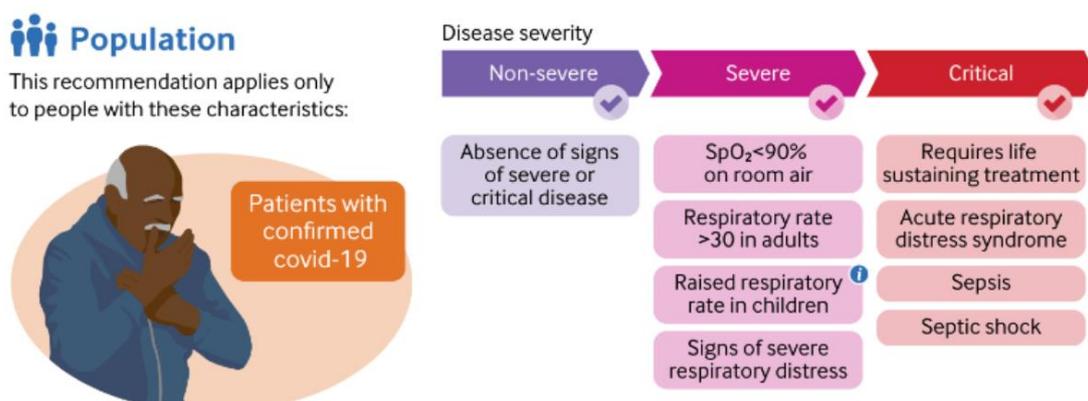
Les manifestations rénales sont marquées principalement par une protéinurie mais aussi par une hématurie voire une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min). Plusieurs études mettent d'ailleurs en avant une association entre l'atteinte rénale et la sévérité de la maladie. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

Selon ses guidelines, l'OMS classe la maladie COVID-19 en trois critères de sévérité : non sévère, sévère et critique. (OMS, 2021b)

Le premier stade est la COVID-19 « **non-sévère** » qui est défini comme l'absence d'un critère de COVID-19 sévère ou critique. (OMS, 2021b)

Ensuite, l'OMS définit la COVID-19 « **sévère** » comme la présence d'un des signes suivants : une saturation en oxygène inférieure à 90%, une fréquence respiratoire chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans supérieure à trente respirations par minute ou des signes de détresse respiratoire sévère (cyanose centrale, incapacité à finir des phrases, tirage sous-costal...). (OMS, 2021b)

Enfin, le stade le plus grave est la COVID-19 « **critique** » dont les critères sont : un syndrome de détresses respiratoire aigu, un état septique, un choc septique ou la nécessité d'un mécanisme de maintien de vie tel que la ventilation mécanique ou une thérapie vasopressive (OMS, 2021b).



Infographic co-produced by BMJ and MAGIC; designer Will Stahl-Timmins (see [BMJ Rapid Recommendations](#)).

Figure 2 : critères de sévérités de la COVID-19 selon l'OMS (OMS, 2021b)

b) Transmission et contagion

Le SARS-CoV-2 est essentiellement transmis par les gouttelettes respiratoires produites lors de la toux ou des éternuements. Ces gouttelettes portant une charge virale importante peuvent infecter un sujet via les muqueuses (nez, bouche, yeux) : soit par transmission directe soit par transmission indirecte via une surface infectée. (BONNY et al., 2020)

L'incubation dure environ 5 à 6 jours. Le pic de virémie est observé 2 à 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Une infection légère occasionne des symptômes similaires à ceux de la grippe : fièvre et toux sèche qui se résolvent naturellement dans les 6 à 10 jours. (PERICO et al., 2021)

c) Pénétration dans la cellule

Une fois à l'intérieur de l'organisme, le SARS-CoV-2 utilise le récepteur ECA 2 pour pénétrer dans la cellule.

Du côté de l'hôte, l'ECA 2 est une métalloprotéase qui transforme l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7. (BONNY et al., 2020) Cette enzyme est fortement exprimée au niveau des cellules caliciformes de la muqueuse nasale mais aussi dans les poumons, le cœur et sur les cellules endothéliales. Le SARS-CoV-2 peut donc infecter les cellules épithéliales alvéolaires ainsi que les cellules endothéliales pulmonaires. (TRIMAILLE & BONNET, 2020) La proximité anatomique des pneumocytes et du réseau vasculaire pulmonaire peut expliquer l'importance de la réaction inflammatoire (MCGONAGLE et al., 2020; PERICO et al., 2021)

L'obésité, l'hypertension, l'hyperlipidémie, le diabète, les maladies pulmonaires chroniques et la vieillesse sont des facteurs de risques du COVID-19 sévère. Ceci s'explique peut-être par le fait que bon nombre de ces facteurs modulent l'expression de l'ECA 2. (JACKSON et al., 2022) Or la sévérité de maladie semble être corrélée positivement à l'expression d'ECA 2. (BONNY et al., 2020) Par exemple, les enfants expriment moins le récepteur ECA 2 au niveau de la muqueuse nasale, ce qui explique la diminution du risque de maladie chez les enfants. (PERICO et al., 2021) A contrario, les personnes cancéreuses ou diabétiques expriment plus fortement l'ECA 2. Elles sont donc plus à risque d'être atteintes d'une forme grave de la maladie. (BONNY et al., 2020)

De plus, la pénétration du virus est favorisée par la forme tissulaire de l'ECA 2 plutôt que par la forme soluble. La forme tissulaire de ce récepteur est plus fortement présente chez les personnes en surpoids et les personnes hypertendues alors que la forme soluble est plus présente

chez les enfants et chez les femmes. Le récepteur soluble pourrait même être un facteur protecteur. Cela pourrait expliquer la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes. Cela explique aussi le risque relatif augmenté chez les personnes en surpoids ou les personnes hypertendues. (BONNY et al., 2020)

Certaines substances peuvent stimuler l'expression du gène du récepteur ECA 2, par exemple, des cytokines inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1 β , l'interféron (IFN) de type I et de type III. Lors de l'infection par le virus et le développement d'un état inflammatoire, ces molécules vont augmenter la diffusion du virus. Il en résulte un cercle vicieux qui amplifie la réplication virale. (ASSELAH et al., 2021; JACKSON et al., 2022)

Du côté du virus, c'est la protéine S qui va lui permettre de pénétrer dans la cellule, car c'est elle qui se lie à l'ECA 2. Cette glycoprotéine membranaire est composée de 2 sous unités, S1 et S2 qui doivent être clivées par une protéase furine. L'unité S1 a pour rôle de se lier au récepteur de la cellule grâce au Domaine de liaison du récepteur (RBD : receptor binding domain), la sous-unité S2 permet la fusion des membranes du virus et de la cellule hôte.

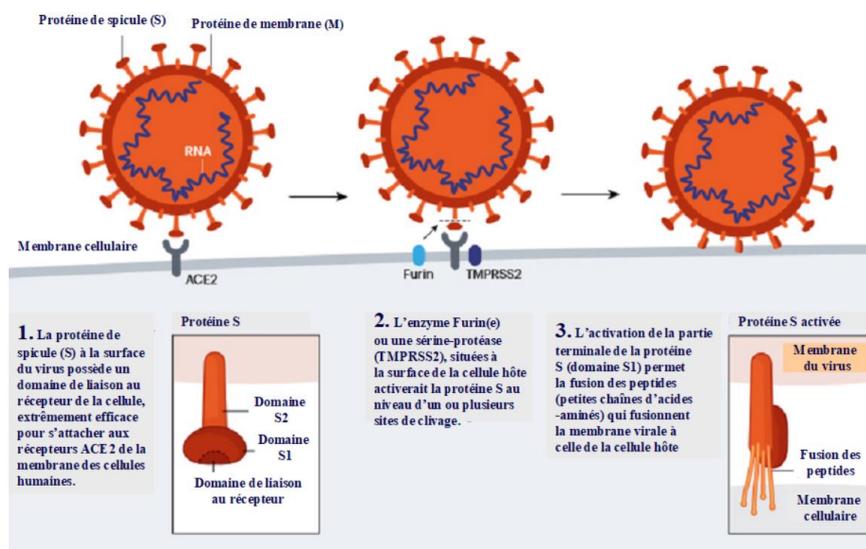


Figure 3 : attachement et fusion du SARS-CoV-2 avec la membrane cellulaire (CAP & MORELLO, 2021)

Après liaison avec l'ECA 2 le virus pénètre dans la cellule par 2 mécanismes :

- Soit par fusion directe à la membrane cellulaire
- Soit par endocytose et largage du contenu dans un deuxième temps dans le cytoplasme. (JACKSON et al., 2022)

C'est la présence ou non d'une protéase transmembranaire à sérine 2 (transmembrane protease serine 2) (TMPRSS2) qui détermine quel mécanisme va être utilisé.-(JACKSON et al., 2022)

Pour que les membranes puissent fusionner, il est nécessaire que S2 soit clivée pour permettre l'exposition de S2', peptide de fusion. C'est la TMPRSS 2 qui effectue ce clivage. (JACKSON et al., 2022)

En présence donc de la TMPRSS2, les membranes vont pouvoir fusionner puisque le peptide de fusion va initier la fusion des membranes et le largage de l'ARN viral dans le cytoplasme. En l'absence de la TMPRSS2, la liaison de la protéine S à l'ECA 2 déclenche l'endocytose du virus médiée par la clathrine.

Après acidification de l'endosome par les lysosomes, le clivage de S2 pour exposer S2' va pouvoir s'effectuer grâce à la cathepsine surtout la cathepsine-L.

Ensuite, ça se passe comme pour le premier mécanisme, c'est-à-dire que les membranes du virus et de l'endolysosome peuvent fusionner et larguer l'ARN viral dans le cytoplasme. (JACKSON et al., 2022)

Par rapport aux autres coronavirus, le SARS-CoV-2 a acquis quelques mutations qui lui permettent d'infecter plus facilement les cellules (mutation au niveau du RBD et acquisition d'un site spécifique d'action de la furine), il est donc plus virulent et plus pathogène que ses congénères. (ASSELAH et al., 2021; PERICO et al., 2021)

L'acquisition d'une mutation au niveau du RBD augmente fortement l'affinité pour le récepteur ECA 2. Ce nouveau virus a donc une capacité accrue d'infection et de propagation. (ASSELAH et al., 2021; PERICO et al., 2021)

La protéine S possède une propriété particulière n'existant que chez le SARS-CoV-2. Il s'agit de l'addition d'une séquence de 4 acides aminés au site de clivage S1 et S2, site spécifique de la protéolyse de la furine, créant une séquence RRAR (arginine-arginine-alanine-arginine). Cette séquence permet le clivage dès lors de la biosynthèse virale et facilite l'accès au récepteur. Cette modification confère au virus un pouvoir plus grand d'infectiosité. (SALLARD et al., 2020)

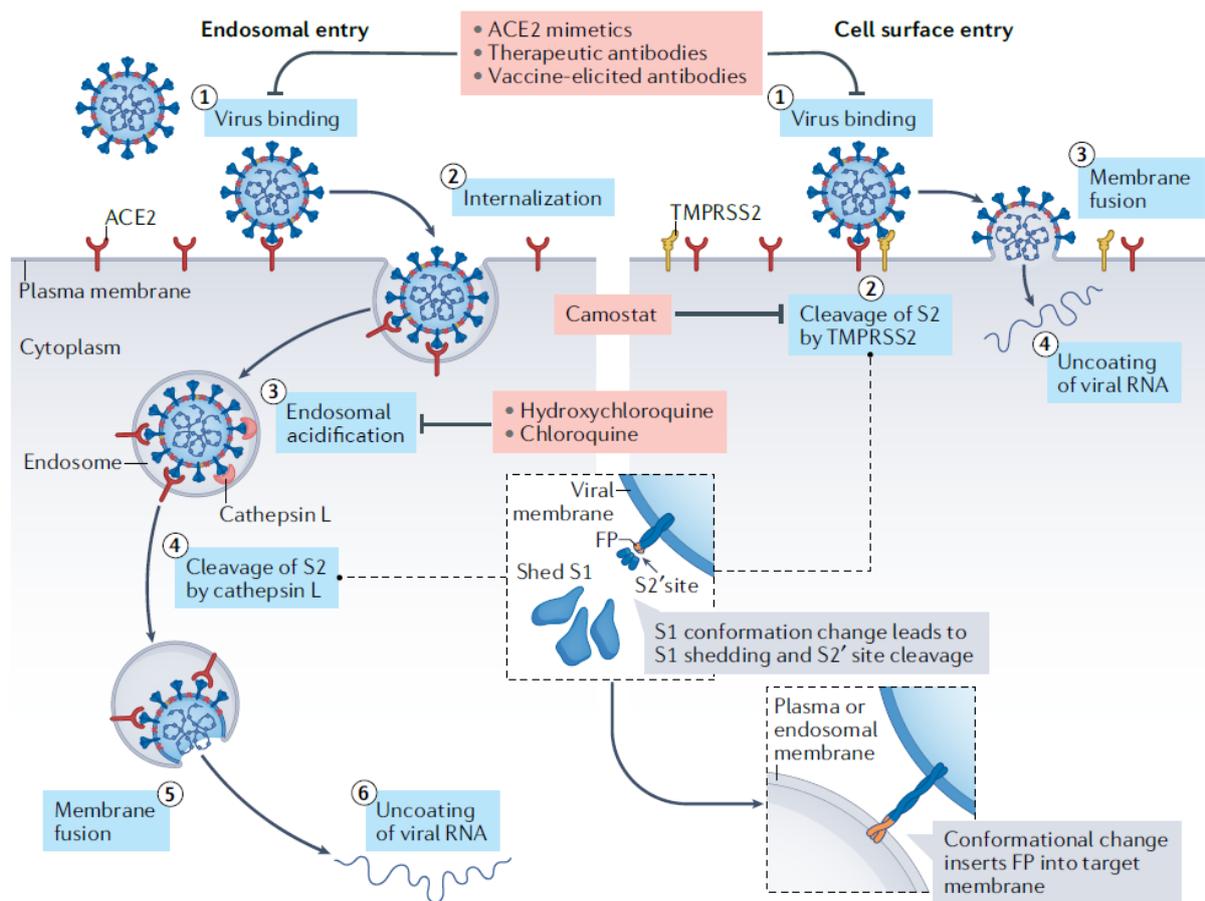


Figure 4 : Les deux voies d'entrées du SARS-CoV-2 (JACKSON et al., 2022)

Une fois à l'intérieur de la cellule, l'ARN viral libéré sera traduit par les ribosomes de l'hôte en protéines virales. Ces dernières seront assemblées et sortiront de la cellule par exocytose. (PERICO et al., 2021)

2. Variants

L'émergence de variants est un phénomène attendu en virologie. La surveillance moléculaire du SARS-CoV-2 est essentielle pour suivre l'apparition et la circulation de variants. Pour établir la diversité génétique des SARS-CoV-2, la technique utilisée est le séquençage du génome du virus (whole genome sequencing, WGS). (SCIENSANO, 2021)

La surveillance de base s'effectue sur 5 à 10% des échantillons PCR (polymerase chain reaction) positifs. Il s'agit de tests aléatoires afin d'apprécier la distribution géographique et démographique. En outre, la surveillance active est une surveillance ciblée : les analyses sont

réalisées sur des échantillons spécifiques (voyageurs en retour de zone rouge, foyers épidémiques, certains cas de réinfections...). (SCIENSANO, 2021)

D'un point de vue de santé publique, les variants peuvent entraîner 5 types de risques : la transmissibilité peut augmenter, l'évolution clinique pourrait s'aggraver, la sensibilité aux traitements être diminuée et le variant pourrait échapper à l'immunité (naturelle ou vaccinale). (OMS, 2021a)

L'OMS classe les variants en deux catégories : VOC et VOI. (OMS, 2021a)

Un variant **préoccupant** (VOC, variant of concerned) est défini comme tel si une étude comparative montre qu'il est associé à une **augmentation de la transmissibilité** ou à une évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19, une **augmentation de la virulence** ou modification du tableau clinique, une **diminution de l'efficacité des mesures** de santé publique et sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles.

Un variant est dit **d'intérêt** (VOI, variant of interest) s'il possède un génome présentant des mutations associées à des **modifications de l'épidémiologie**, de l'antigénicité ou de la virulence, ou des mutations susceptibles d'entraîner des effets sur les diagnostics, les vaccins ou les traitements, et s'il est connu pour causer une transmission communautaire importante ou plusieurs foyers dans plusieurs pays. (OMS, 2021c)

Jusqu'en janvier 2022, plusieurs variants préoccupants ont été identifiés : (OMS, 2021c)

- Le variant Alpha (B.1.1.7/20/501Y.V1) (originaire d'Angleterre)
- Le variant Beta (B.1.351/20H/501Y.V2) (originaire d'Afrique du Sud)
- Le variant Gamma (P.1/20J/501Y.V3) (originaire du Brésil)
- Le variant Delta (B.1.617.2) (originaire d'Inde)
- Le variant Omicron (B.1.1.529) (originaire d'Afrique du Sud)

Des variants d'intérêts ont été relevés : (OMS, 2021c)

- Le variant Lambda (C.37) (originaire du Pérou)
- Le variant Mu (B.1.621) (originaire de Colombie)

À la date du 28 janvier 2022, le variant majoritaire est le variant Omicron, représentant actuellement 97,80% des infections en Belgique. (SCIENSANO, 2021)

B. Le système immunitaire

L'immunité est définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à l'organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient et de reconnaître et de rejeter ce qui ne lui appartient pas (agents infectieux, substances étrangères, constituants altérés). Elle se décline en deux branches interdépendantes : l'immunité innée et l'immunité acquise. (DELVES, 2020a)

L'*immunité innée* est la première ligne de défense contre une infection. Il s'agit de réponses immédiates, sans mémoire et non spécifiques. Les acteurs sont les barrières physiques (épithéliums, sécrétions...), des protéines (complément, cytokines...) et des cellules spécialisées (phagocytes, *Natural Killer* (NK)). (DELVES, 2020a)

L'*immunité acquise*, ou adaptative, est médiée par les lymphocytes (B ou T) en réponse à un antigène spécifique. La réponse est tardive, spécifique et offre une mémoire. L'immunité adaptative se décline en immunité humorale (lymphocytes B et anticorps) et en immunité cellulaire (lymphocytes T et cytokines). (DELVES, 2020a)

Les cytokines sont des protéines de l'immunité qui servent d'intermédiaires entre les cellules immunitaires. Elles sont sécrétées par diverses cellules et agissent sur un récepteur spécifique pléiotrope. Les cytokines sont libérées par les NK, les lymphocytes T, les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les macrophages. Les messagers inflammatoires qui activent les lymphocytes sont l'IL-1, IL-6, IL-12, et le TNF (tumor necrosis factor). L'IL-8 est une chémokine : elle permet de recruter les cellules inflammatoires.

Il existe un système de régulation de la réponse immunitaire afin d'éviter des lésions irréversibles pour l'hôte. Des lymphocytes T régulateurs peuvent produire des cytokines anti-inflammatoires, entre autres l'IL-10, l'IL-14 et le TGF- β . (SATARKER et al., 2021)

Le système immunitaire est constamment en balance entre le bras effecteur et le bras régulateur. (DELVES, 2020a)

C. Le système du complément

Le système du complément est une cascade d'enzymes qui permet à l'organisme de se défendre contre les infections. Les protéines du complément peuvent être présentes dans le sérum, d'autres se trouvent à la surface cellulaire. (DELVES, 2020b)

La cascade du complément fait partie de l'immunité innée et comprend plus de 30 protéines qui sont modulées par trois voies d'activation : la voie classique, la voie des lectines et la voie alternative. (DELVES, 2020b)

La voie classique concerne l'activation du complexe C1 par la liaison des antigènes. La voie des lectines implique la mannose-binding lectin (MBL) qui se lie notamment aux molécules de mannose, présentes sur les parois cellulaires des bactéries, des champignons et des virus. Cette voie est indépendante des anticorps. La voie alternative est initiée par l'hydrolyse du C3 par des endotoxines bactériennes, des levures ou par des immunoglobulines. (DELVES, 2020b)

Ces trois voies peuvent converger en une cascade commune qui commence par la formation de la C3 convertase qui va cliver C3 en C3A et C3B. Il existe deux C3 convertases : C3bBb pour la voie alternative et C4b2a pour la voie classique et la voie des lectines. C3A est un peptide inflammatoire alors que C3B est un peptide opsonisant. C3B est capable de cliver C5 en C5A et C5B. C5A est une anaphylatoxine et C5B entre dans la composition du complexe d'attaque membranaire (C5b-9). (DELVES, 2020b; PERICO et al., 2021)

Les produits de la cascade du complément sont nombreux. Les anaphylatoxines (C3a et C5a) recrutent les macrophages et les polynucléaires et induisent la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Les molécules opsonisantes (C3b et iC3b) facilitent la phagocytose. Enfin, le complexe d'attaque membranaire (C5b-9), composé de C5B, C6, C7, C8 et C9, attaque la membrane des cellules en la perforant avec des perforines et des granzymes. (SANTIESTEBAN-LORES et al., 2021)

Le complément a plusieurs rôles dans la défense contre les pathogènes. Les neutrophiles et les macrophages entament une phagocytose après l'interaction du pathogène lié au C3b et iC3b. La présence de C3a et C5a permet un infiltrat inflammatoire de leucocytes. De plus, les fragments C3a et C5a entraînent la dégranulation des mastocytes et des basophiles, libérant des médiateurs inflammatoires augmentant la vasodilatation et la perméabilité vasculaire. Le complexe de l'inflammasome est activé et des cytokines inflammatoires sont sécrétées. Des anticorps spécifiques sont produits par les lymphocytes B activés par la liaison du CR2 au complexe antigène-C3d. Enfin, le complexe d'attaque membranaire lyse les microorganismes. (SANTIESTEBAN-LORES et al., 2021)

Une activation illimitée du complément, bien que bénéfique pour la défense contre des pathogènes, peut être néfaste car elle engendre des dégâts directs pour les tissus de l'hôte. (DELVES, 2020b; PERICO et al., 2021)

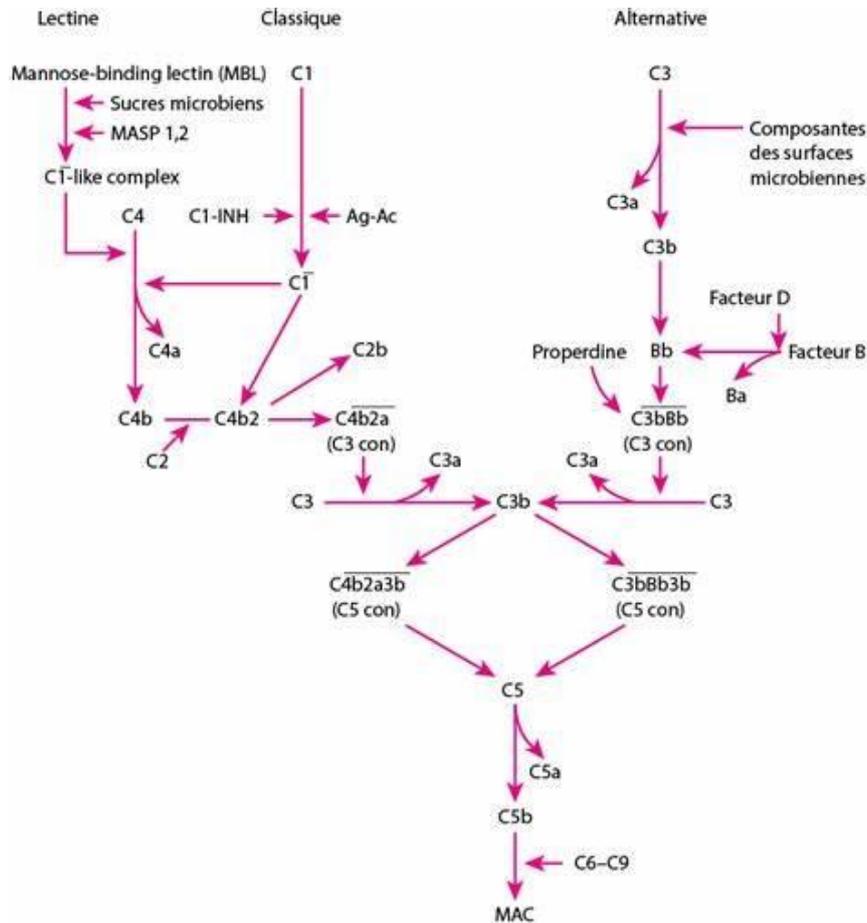


Figure 5 : la cascade du complément (DELVES, 2020b)

D. La coagulation

L'hémostase concerne tous les mécanismes, biochimiques et cellulaires, qui permettent l'arrêt des saignements spontanés ou secondaires à des lésions vasculaires. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

La coagulation se divise en trois étapes. L'hémostase primaire, où l'agrégation plaquettaire permet la formation d'un clou plaquettaire (thrombus blanc). Ensuite, l'hémostase secondaire, aussi appelée coagulation plasmatique, est la consolidation du clou plaquettaire par un réseau de fibrine en un thrombus rouge. Enfin, la fibrinolyse permet la dissolution du caillot sanguin et limite sa propagation. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

L'hémostase est un phénomène complexe en équilibre permanent entre la formation et la dissolution du thrombus. Lorsque l'équilibre homéostatique est rompu, comme lors d'un traumatisme par exemple, cela mène à une situation pathologique. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

L'**hémostase primaire** permet la formation d'un clou plaquettaire (thrombus blanc) qui sera ensuite consolidé par la coagulation. Le rôle du caillot plaquettaire est d'obturer la brèche vasculaire. On dénombre 4 acteurs principaux :

- Les composants de l'endothélium
- Les plaquettes sanguines
- Le fibrinogène
- Le facteur de von Willebrand (FvW)

Organisée en monocouche, les **cellules endothéliales** font partie des composants de la paroi vasculaire. Ces cellules sont hémocompatibles au repos et thrombogènes lorsqu'elles sont activées. L'activation des cellules endothéliales expose le sous endothélium, thrombogène également. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Les cellules endothéliales au repos produisent des agents vasodilatateurs et anti-agrégants plaquettaires (oxyde nitrique ou NO et prostacycline ou PGI₂), des activateurs de la fibrinolyse (tissu plasminogen activator ou t-PA) et expriment des molécules inhibitrices de la coagulation (thrombomoduline, héparane-sulfate). (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Les cellules endothéliales actives sont thrombogènes car elles produisent des agents vasoconstricteurs (endothéline), des agents proagréants plaquettaires (facteur de von Willebrand), des inhibiteurs de la fibrinolyse (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 ou PAI-1) et expriment des molécules activatrices de la coagulation (facteur tissulaire ou FT). (2008; MOAKE, 2020)

Les **plaquettes sanguines** ou thrombocytes sont des fragments anucléés des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Les plaquettes ont une durée de vie de 10 à 12 jours. Elles contiennent trois types de granules qui seront libérés lorsque les plaquettes seront activées. Les granules denses contiennent des agents proagréants et vasoactifs (adénosine triphosphate (ADP), sérotonine, calcium, thromboxane A₂ (TXA₂)). Les granules α possèdent des substances proagréantes (facteur de von Willebrand, fibronectine), des facteurs de la coagulation (facteurs V et XIII) et des facteurs de croissance (platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor-I (IGF-I)). Les granules lysosomiaux contiennent des enzymes antibactériennes telles que des hydrolases. De plus, des glycoprotéines sont ancrées dans la membrane cytoplasmique plaquettaire (le récepteur du facteur de von Willebrand qui est la glycoprotéine Ib et le récepteur du fibrinogène qui est la glycoprotéine IIb-IIIa) qui vont permettre l'agrégation des plaquettes. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Le **facteur de von Willebrand** est une protéine synthétisée et stockée dans les cellules endothéliales et dans les plaquettes. Il se lie à la glycoprotéine Ib pour permettre l'adhésion des

plaquettes aux cellules endothéliales. Ce facteur est dégradé par la métalloprotéase ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin). (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Le **fibrinogène** est une protéine synthétisée par le foie. Il permet l'étape ultime de la coagulation primaire, c'est-à-dire la formation du clou plaquettaire. En effet, le fibrinogène sera transformé par la thrombine en fibrine qui formera un réseau dense enserrant les plaquettes. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Ensuite, la coagulation ou **hémostase secondaire** permet la formation d'un caillot fibrinoplaquettaire. Il s'agit de transformer le fibrinogène en fibrine grâce à la cascade de la coagulation via les facteurs de la coagulation et les phospholipides plaquettaires. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Les **phospholipides plaquettaires** servent de surface catalytique pour activer les facteurs de la coagulation. Il s'agit des phosphatyl-sérines qui sont exprimés dans la membrane plaquettaire lors de l'activation (flip-flop). (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Les **facteurs de la coagulation** au nombre de 13 sont des glycoprotéines plasmatiques d'origine hépatique. Ils peuvent avoir différents rôles : substrat, enzyme ou cofacteur. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Tableau 1 : les facteurs de coagulation

Facteur	Nom	Voie	Fonction	Remarque
	Prékallikréine	Intrinsèque	Protéase à sérine	
	Kininogène de haut poids moléculaire	Intrinsèque	Protéase à sérine	
I	Fibrinogène	Commune	Substrat	
II	Prothrombine	Commune	Protéase à sérine	Vitamine K dépendant
III	Facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire	Extrinsèque	Cofacteur	
IV	Calcium	Commune	Cofacteur	
V	Proaccélélerine	Commune	Cofacteur	
VII	Proconvertine	Extrinsèque	Protéase à sérine	Vitamine K dépendant
VIII	Facteur Anti-hémophilique A	Intrinsèque	Cofacteur	
IX	Facteur Anti-hémophilique B	Intrinsèque	Protéase à sérine	Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart-Prower	Extrinsèque	Protéase à sérine	Vitamine K dépendant
XI	Antécédent de la thromboplastine plasmatique	Intrinsèque	Protéase à sérine	
XII	Facteur Hageman	Intrinsèque	Protéase à sérine	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Commune	Transglutaminase	

La coagulation est initiée par 2 voies (intrinsèque et extrinsèque) et ensuite la voie commune se poursuit. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

La voie intrinsèque est déclenchée par la prékallikréine et le kininogène qui adhèrent au collagène exposé lors de l'activation endothéliale. La prékallikréine est activée en kallikréine qui active le facteur XII en XIIa (activé). Ce dernier active le facteur XI. Le facteur XIa active le facteur IX. Il se lie au facteur VIIIa pour former le complexe tenase intrinsèque qui activera le facteur X en Xa. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

La voie extrinsèque, plus courte, est déclenchée par le facteur tissulaire libéré par une lésion vasculaire. Il se lie au facteur VIIa pour former le complexe tenase extrinsèque. Ce complexe active le facteur X en Xa. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

La voie commune comprend le complexe prothrombinase, composé des facteurs Xa et Va, qui activeront la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme d'une part le fibrinogène en monomères de fibrine et d'autre part active le facteur XIII. Le facteur XIIIa se lie aux monomères de fibrines pour former la fibrine stabilisée, sous forme de réseau. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Évidemment et heureusement, un système de régulation limite l'extension du caillot. Il y en existe trois :

- L'antithrombine III (AT III), une glycoprotéine hépatique, va se lier au récepteur héparane sulfate, ce qui va lui procurer une activité inhibitrice accrue. Ce complexe régule l'activité de la thrombine, du facteur Xa et IXa.
- La protéine C et son cofacteur, la protéine S. La thrombine liée à la thrombomoduline forment le complexe Case qui activera la protéine C. La protéine C activée, avec son cofacteur, clive les complexes prothrombinase et tenase intrinsèque.
- Le TFPI, tissue facteur pathway inhibitor, se lie au facteur Xa et ce complexe TPF/IXa inactive le complexe tenase extrinsèque. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Enfin, la dernière étape de l'hémostase est la **fibrinolyse**. Cela permet de détruire le caillot de fibrine afin d'éviter une occlusion vasculaire. L'acteur principal est la plasmine. Elle issue d'une glycoprotéine hépatique, le plasminogène, par clivage médié par le t-PA et par l'u-PA (urokinase plasminogen activator). L'activité de la plasmine est de cliver la fibrine en D-dimères et en produits de dégradation de la fibrine. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

Cette étape peut être freinée par deux inhibiteurs : α 2-antiplasmine et PAI-1. L' α 2-antiplasmine neutralise la plasmine circulante. Le PAI-1 inhibe le t-PA et l'u-PA. (CRI, 2008; MOAKE, 2020)

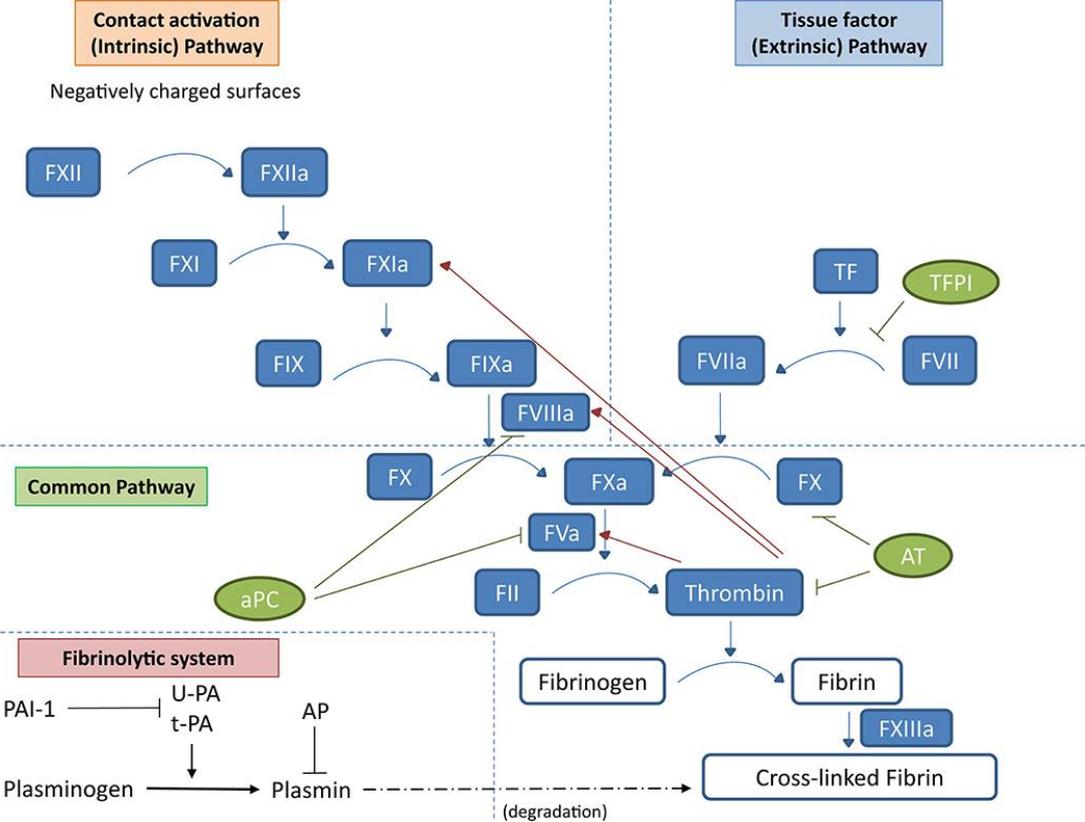


Figure 6 : cascade de la coagulation (STALLONE et al., 2020)

III. La relation triangulaire de Virchow au sein de la physiopathologie du COVID-19

Revenons donc à une des complications maintenant bien établie de l'infection à SARS-CoV-2, la coagulopathie liée au COVID-19 (CC-19).

L'impact thrombotique du SARS-CoV-2 peut se manifester par plusieurs types de coagulopathies : les microthrombi pulmonaires, la TVP, l'EP la CIVD (coagulation intravasculaire disséminée). (COCCHERI, 2020)

Si nous effectuons une revue de la littérature concernant les coagulopathies liées à la COVID-19, plusieurs constatations sont mises en évidence :

- Selon Wichmann et al, les embolies pulmonaires seraient originaires des veines profondes des membres inférieurs. Des cas de TVP sont détectés dans 58% des autopsies. (LIPPI et al., 2021)
- Lax et al soutiennent qu'il s'agit de thrombi formés in situ. (LAX et al., 2020)
- Dans l'étude d'Ackermann et al, les autopsies démontrent toutes la présence de thromboses et de microangiopathies disséminées dans les vaisseaux pulmonaires. Les thrombi ont un diamètre de 1 à 2 mm et ne bouchent pas forcément les artères pulmonaires. De plus, des thromboses des capillaires alvéolaires sont fréquents. (LIPPI et al., 2021)
- Fox et al ont observé, au sein des petits vaisseaux et des capillaires pulmonaires, des thromboses et microangiopathies associées à des hémorragies et la présence de membranes hyalines qui est une caractéristique de la souffrance alvéolaire. (LIPPI et al., 2021)

Mais pourquoi ces phénomènes thrombotiques surgissent-ils, en particulier dans cette maladie ?

D'une façon générale, un agent infectieux, en stimulant le système immunitaire, entraîne la libération de cytokines inflammatoires qui entraînent l'activation de la coagulation qui peut évoluer vers une thrombose microvasculaire extensive pouvant aboutir à une dysfonction multi organique. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

Sur le plan physiopathologique, la coagulopathie à COVID-19 possède des caractéristiques similaires à la coagulopathie induite par le sepsis (SIC), à la microangiopathie thrombotique (MAT) et à la CIVD. (LIPPI et al., 2021)

Ces pathologies sont déjà bien connues.

La *MAT* est un syndrome comprenant une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes), une thrombopénie périphérique et une défaillance organique de sévérité variable. Un exemple de MAT est le purpura thrombotique thrombocytopénie (PTT). (COPPO et al., 2012; "Microangiopathies Thrombotiques," 2021) On retrouve des taux élevés en ferritine et en lactate déshydrogénase. (LIPPI et al., 2021) L'augmentation de la concentration en lactate déshydrogénase est associée à la progression de la maladie vers une phase sévère voire fatale. Ces taux élevés sont également retrouvés dans la COVID-19. (MCGONAGLE et al., 2020)

La *SIC* est la présence d'anomalies de la coagulation associées à un état septique, qui peuvent aller d'une diminution du nombre de plaquettes à des altérations des temps de coagulation pouvant évoluer vers une CIVD fulminante. Les cytokines pro-inflammatoires produites au cours du sepsis, en particulier l'IL-6, vont stimuler l'expression du facteur tissulaire des cellules endothéliales et médier l'activation anormale du système de coagulation. (MATHIEU & BOUCHER, 2008)

La *CIVD* est une maladie hémorragique de consommation des facteurs de coagulation. Une première phase thrombotique consomme les facteurs entraînant un déficit de ces facteurs et donc la seconde phase, la phase hémorragique. (LIPPI et al., 2021)

La CC-19 n'est ni une SIC ni une CIVD ni une MAT. (SATRE BUISSON, 2020) Néanmoins, elle partage des caractéristiques communes avec ces syndromes : l'augmentation des D-dimères et la thrombocytopénie. Ces deux caractéristiques ne sont cependant pas suffisamment élevées pour correspondre à la sévérité d'une CIVD. Ensuite, les patients atteints de CC-19 ont des taux de fibrinogènes élevés, ce qui ne reflète pas une coagulopathie de consommation telle que la CIVD. (LIPPI et al., 2021)

Une approche peut permettre un début de compréhension de cette pathologie, c'est la **Triade de Virchow**, qui associe une lésion endothéliale, une stase veineuse et une hypercoagulabilité.

A. La dysfonction endothéliale

Le SARS-CoV-2 compromet l'intégrité des cellules endothéliales par plusieurs mécanismes :

1. Cytotoxicité induite par le virus

Le virus peut induire une cytotoxicité directe sur les cellules pulmonaires, les pneumocytes, et sur les cellules endothéliales. La réplication virale entraîne l'apoptose de ces cellules, surtout des pneumocytes de type II, possédant beaucoup de récepteurs ECA 2, qui sont les cibles principales du virus. (PERICO et al., 2021) . On observe en effet dans des biopsies ou dans les autopsies des lésions alvéolaires avec la formation de membranes hyalines, l'infiltration de cellules mononuclées et de macrophages, et l'épaississement des parois alvéolaires. (ASSELAH et al., 2021).

2. Activation du système inflammatoire et orage cytokinique

Le système immunitaire reconnaît les antigènes viraux. Les antigènes sont présentés par les cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T CD8+ ainsi qu'aux NK. Cela active le système immunitaire adaptatif et inné. (SOY et al., 2020)

Dans une grande majorité des cas de COVID-19 (> 85%), la réponse immunitaire est proportionnée. Elle permet de détruire le virus. Dans moins de 15 % des cas, la réponse inflammatoire est disproportionnée. L'inflammation est intense, caractérisée par un orage cytokinique et entraîne une forme sévère de la maladie. (CHOUAKI BENMANSOUR et al., 2021)

L'infection par la famille des coronavirus est caractérisée par une réponse inflammatoire sévère. (MCGONAGLE et al., 2020) De cette surproduction cytokinique découle une tendance pro-thrombotique et une défaillance multi organique pouvant être fatale. (SOY et al., 2020)

La gravité du COVID-19 est positivement corrélée à un profil cytokinique élevé. En effet, il est observé une augmentation des taux des cytokines et chémokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-17 et IL-18, TNF- α ...). (PERICO et al., 2021) Cela explique l'utilisation de traitements anticytokiniques et antiinflammatoires pour les cas sévères de COVID-19. (MCGONAGLE et al., 2020)

Parmi toutes ces cytokines, certaines semblent avoir une importance plus importante dans la physiopathologie de l'orage cytokinique. L'IL-1 mais surtout l'IL-6 sont des marqueurs de la sévérité de la maladie et des indicateurs de la charge virale. Ceci explique l'utilisation

d'immunomodulateurs ciblés contre l'IL-1 (anakinra) et contre l'IL-6 (tocilizumab, sarilumab et siltuximab). (DEBORSKA-MATERKOWSKA & KAMIŃSKA, 2021)

La surproduction de cytokines est réalisée par les cellules inflammatoires telles que les lymphocytes B activés, les lymphocytes T, les NK, les cellules dendritiques, les macrophages et les monocytes. (SANTIESTEBAN-LORES et al., 2021) Ceci entraîne provoquer un déséquilibre de la balance procoagulante et fibrinolytique. (TRIMAILLE & BONNET, 2020)

Il existe plusieurs pistes pour expliquer cet orage cytokinique.

Les **PAMP** (pathogen associated molecular pattern) sont des motifs exprimés par les virus qui sont reconnus par des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (pattern recognition receptors) (PRR). Les récepteurs Toll-like (TLR), un type de PRR, sont capables de reconnaître des structures d'ARN anormales (virales). Dans le cadre du SARS-CoV-2, ce sont les TLR-3, 7 et 8 qui sont impliqués. (PERICO et al., 2021) La liaison aux PRR active des cascades de signalisation moléculaire aboutissant à la production de facteurs de transcription tels que les facteurs de régulation de l'interféron (**IRF**) et le facteur nucléaire **KB** (**NF-KB**). Ces deux facteurs de transcriptions provoquent l'induction de la transcription des IFN de types 1 et 3. Il en résulte l'activation des cellules endothéliales ainsi que la sécrétion de chémokines et de cytokines. Le SARS-CoV-2 entraîne la libération d'IL-6 et de granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) par les lymphocytes T. Les macrophages, stimulés par le GM-CSF, libèrent à leur tour des médiateurs pro-inflammatoires. (SATARKER et al., 2021)

La présence de TNF- α , d'IL-1 et d'IL-6 entraîne une boucle de régulation positive : chaque médiateur stimule la synthèse et la libération d'autres médiateurs... On entre dans un cercle vicieux. (PERICO et al., 2021; TRIMAILLE & BONNET, 2020)

Certaines études semblent suggérer que la **NSP10** du SARS-CoV-2 peut interagir avec le facteur de répression du **NF-KB** (NF- κ B) ce qui induit l'expression de la chémokine IL-8 qui recrute localement les cellules inflammatoires. Il en découle une activité débordante du système immunitaire inné. (LI et al., 2021)

La production d'**IFN-I** augmente rapidement après l'infection afin de limiter la propagation du virus. Mais le SARS-CoV-2 a développé des mécanismes afin d'éviter la production d'IFN-I. (DEBORSKA-MATERKOWSKA & KAMIŃSKA, 2021) La **protéine N** et la **NSP1** sont capables de bloquer l'induction de l'IFN. (KUMAR et al., 2021) C'est pourquoi on observe chez les patients

sévèrement atteints un déficit en IFN-I, associé à une charge virale sanguine persistante et une réponse inflammatoire exacerbée (DEBORSKA-MATERKOWSKA & KAMIŃSKA, 2021)

L'**angiotensine 2** et le **récepteur ECA 2** peuvent être incriminés dans l'orage cytokinique. Après la liaison avec le SARS-CoV-2, les récepteurs ECA 2 sont internalisés et sont régulés négativement à la surface des cellules endothéliales. (MCGONAGLE et al., 2020; PERICO et al., 2021) La diminution du nombre de récepteur ECA 2 entraîne une augmentation de la quantité d'angiotensine 2 ce qui a pour conséquence l'augmentation de l'activation des voies inflammatoires dans les cellules épithéliales et endothéliales et plus particulièrement la voie p38/MAPK. (GRIMES & GRIMES, 2020; KEANE et al., 2021) Cette voie entraîne la production de cytokines dont l'IL-6, le TNF- α et l' IL-1 β . (GRIMES & GRIMES, 2020)

De plus, la liaison du virus à son récepteur inhibe son activité principale de transformation de l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7. (PERICO et al., 2021) En conséquence, la quantité d'angiotensine 1-7 est diminuée. Or, l'angiotensine 1-7 est un peptide immunorégulateur, qui se liant à son récepteur (MAS) provoque une vasodilatation et diminue l'inflammation. Ce mécanisme est donc compromis. (MCGONAGLE et al., 2020; PERICO et al., 2021)

Une **lymphopénie** est observée chez les patients atteints d'un COVID-19 sévère. Les taux anormalement bas de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ sont associés à une mortalité plus grande. Plusieurs théories peuvent expliquer cette diminution sérique. D'abord, on observe une diminution des molécules de surface des lymphocytes. Cela sous-entend une diminution de l'activité et de la fonction des lymphocytes, car ils seraient impliqués globalement dans la réponse immunitaire adaptative. De plus la diminution lymphocytaire périphérique peut être expliquée par la migration de ces cellules au sein du tissu pulmonaire. La migration est d'autant plus marquée pour les cellules CD4⁺ alors que les CD8⁺ expriment des marqueurs de mort cellulaire. En outre, cette lymphopénie peut aussi être expliquée par la mort cellulaire induite par le SARS-CoV-2. Il s'agit d'un type d'activation-induced cell death (AICD). (PERICO et al., 2021)

Il est intéressant de remarquer qu'à l'inverse des lymphocytes T, le SARS-CoV-2 stimule les lymphocytes B. En effet, on observe, chez les patients COVID-19 positif, une production d'anticorps (immunoglobulines ou Ig) IgG et IgM contre la protéine N et la protéine S. Néanmoins la longévité de cette réponse humorale n'est encore pas connue. (PERICO et al., 2021)

Les **macrophages** peuvent eux-mêmes être infectés par le virus. Cela serait dû à une interaction entre les protéines virales spike et les récepteurs CD68+ des macrophages. Les macrophages ainsi infectés exprimeraient des chémokines de manière plus élevée que les macrophages non-infectés. (PERICO et al., 2021)

3. Rôle du complément

Lors d'une infection virale, le système du complément joue plusieurs rôles dans la défense de l'organisme. Le virus est neutralisé par liaison aux molécules du complément et/ou aux anticorps. L'opsonisation permet l'agrégation du virus et par conséquent sa phagocytose. Les cellules infectées par le virus sont lysées par le complexe d'attaque membranaire. (SANTIESTEBAN-LORES et al., 2021)

L'infection au SARS-CoV-2 stimule deux voies d'activation du complément : la voie des lectines par l'interaction de la protéine N avec la MASP2 et la voie alternative par la signalisation *Janus Kinase - Signal Transducers and Activators of Transcription* (JAK-STAT) par l'IL-6 et par les neutrophiles (cf. NETose). (KEANE et al., 2021; PERICO et al., 2021; SATARKER et al., 2021) Il en résulte l'activation aberrante du complément. Des analyses immunohistochimiques post-mortem révèlent des taux élevés de C3a, C4a, complexe d'attaque membranaire et des MBL dans les cellules épithéliales et dans les pneumocytes. (PERICO et al., 2021)

De plus, les taux de **C5a** circulant sont plus élevés chez les patients atteints d'un COVID-19 sévère que les patients atteints d'un COVID-19 léger. Le C5a augmente l'activité du facteur tissulaire dans la circulation mais aussi sur les cellules endothéliales. En outre, cette anaphylatoxine induit la sécrétion de P-sélectine endothéliale responsable du recrutement et de l'agrégation plaquettaire. Enfin le C5a stimule la NETose. (SANTIESTEBAN-LORES et al., 2021)

Le **complexe d'attaque membranaire**, en lésant les cellules endothéliales, permet la sécrétion du (FvW) entraînant l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales. (SANTIESTEBAN-LORES et al., 2021)

4. NETose

À cause des cytokines pro-inflammatoires, l'endothélium acquiert un phénotype adhésif qui lui permet d'activer les cellules immunitaires provenant du sang, dont les neutrophiles. La présence

de neutrophiles dans le lavage broncho-alvéolaire de certains patients atteints de COVID-19 semblerait être un facteur aggravant de l'évolution de la maladie. (PERICO et al., 2021)

Les neutrophiles possèdent différents rôles anti-microbiens tels que la phagocytose et la dégranulation de substances toxiques (oxyde nitrique (NO) et espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species) (ROS)). Moins connue, une autre fonction antimicrobienne des neutrophiles consiste en la libération de pièges extracellulaires des neutrophiles (neutrophil extracellular traps) (NETs). Les NETs sont très efficaces dans la capture et la destruction des pathogènes. (KEANE et al., 2021; PERICO et al., 2021)

Les NETs sont composés de noyaux de chromatine et d'histone, entourés de protéines antimicrobiennes et de médiateurs histotoxiques comprenant les ROS, qui vont léser les cellules endothéliales. (KEANE et al., 2021; PERICO et al., 2021) Les cellules endothéliales activées vont amplifier le phénomène et se retrouvent détruites par les NETs. (KEANE et al., 2021)

Les NETs ont un lien avec la coagulation. En effet, les cellules endothéliales activées excrètent par exocytose du FvW qui permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales. L'effet thrombogénique du facteur von Willebrand est normalement régulé par la métalloprotéase ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13). Les NETs vont downréguler l'activité de l'ADAMTS-13. La formation de FvW va donc être augmentée et sa dégradation diminuée. Les NETs se retrouvent impliqués dans la formation de thrombi. (KEANE et al., 2021).

En outre, lors de ce phénomène de NETose, les neutrophiles libèrent du facteur P, du facteur B et du C3. Ces substances sont capables d'activer la voie alternative du complément ce qui mène à des lésions endothéliales. (KEANE et al., 2021) Le facteur P ou Complement Factor Properdin (CFP) est un stabilisateur de la convertase C3bBb dont le facteur B et le C3 font partie intégrante. (YUEN et al., 2016)

En conclusion, la NETose pourrait jouer un rôle important dans la propagation des cytokines ainsi que dans la formation d'un thrombus. (PERICO et al., 2021)

B. Stase sanguine

1. Perméabilité vasculaire

Le principal phénomène qui favorise la stase sanguine est l'augmentation de la perméabilité endothéliale.

La bradykinine, synthétisée à partir du clivage du kininogène lors de l'activation du facteur XII, est un puissant vasodilatateur et augmente la perméabilité vasculaire. (COCCHERI, 2020)

Les récepteurs ECA 2 sont impliqués dans la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs. Or comme on l'a vu précédemment, les récepteurs ECA 2 sont régulés négativement à la surface des cellules endothéliales après leur liaison avec les SARS-CoV-2. Le manque de ce récepteur provoque l'accumulation de bradykinine et par conséquent une vasodilatation et une perméabilité vasculaire accrue donc une stase. (PERICO et al., 2021)

Le SARS-CoV-2 peut activer le facteur XII par contact direct, ce qui a plusieurs conséquences. D'une part, l'initiation de la coagulation par la voie intrinsèque. D'autre part, la production de bradykinine. (COCCHERI, 2020; DAHLER et al., 2021)

L'IL-6 est un autre facteur qui augmente la perméabilité vasculaire or il est produit en grande quantité par le système inflammatoire (PERICO et al., 2021)

2. Glycocalyx

L'endothélium vasculaire est recouvert d'un composant qui ressemble à un gel, le glycocalyx. Si le glycocalyx est altéré, sa fonction anti-thrombogénique l'est également. C'est l'**héparane sulfate**, un des constituants majeurs du glycocalyx, qui lui confère cette propriété antithrombotique. L'acide hyaluronique autre composant du glycocalyx, est un marqueur de dommages endothéliaux. Et on observe chez les patients COVID-19 sévères que les taux circulants d'acide hyaluronique sont plus élevés que chez les patients modérément atteints. (PREEZ et al., 2022)

Le **TNF- α** dégrade le glycocalyx des cellules endothéliales en activant les glucuronidases. De plus, il accroît la quantité d'acide hyaluronique synthase 2 ce qui favorise la rétention de fluide par dépôt d'acide hyaluronique dans la matrice extracellulaire. (PERICO et al., 2021)

Le virus infecte les cellules endothéliales, également porteuses de récepteurs ECA 2. La liaison de la protéine spike du virus entraîne une perte de l'intégrité de la barrière endothéliale ce qui entraîne un changement de **protéines de surface** : les molécules-1 d'adhésion intracellulaires (ICAM1), les protéines d'adhésion aux cellules vasculaires (VCAM1) et le squelette protéique de la zone occludens des jonctions serrées (ZO-1) se voient désormais exposées. (PERICO et al., 2021) Le manque d'intégrité de la barrière endothéliale entraîne d'une part l'exposition du sous-endothélium à propriété thrombogène mais également l'adhésion à la paroi vasculaire des

leucocytes et leur migration. Le glycocalyx joue donc un rôle important dans la régulation de la réaction inflammatoire. (PREEZ et al., 2022)

3. Hyperviscosité

Les patients souffrant de COVID-19 présentent une augmentation de la viscosité sanguine. Ceci s'explique notamment par une nette augmentation des composants cellulaires et des protéines plasmatiques chez les patients gravement atteints. On retrouve entre autres des taux élevés de **fibrinogène** dans le sang. Or il existe une forte corrélation entre l'augmentation de la viscosité sanguine et le risque de défaillance d'organes. (MAIER et al., 2020)

4. Immobilisation

Les patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 se retrouvent très souvent intubés aux soins intensifs, ce qui implique une **immobilisation** qui limite fortement le rôle de pompe que les muscles réalisent normalement lors de chaque mouvement. Les formes moins sévères mais pour lesquelles les patients souffrent d'une importante dyspnée limitent également fortement la mobilisation du patient, à fortiori s'ils doivent rester « branchés » à une source d'oxygène. (MEHTA et al., 2020)

C. Hypercoagulabilité

1. Activation plaquettaire

Lorsque le complément lèse les cellules endothéliales, celles-ci libèrent le **FT**. (PERICO et al., 2021) Le FT va activer la coagulation par la voie extrinsèque. (BONNY et al., 2020)

Les **cellules endothéliales** activées expriment des sélectines P, le facteur de von Willebrand et du fibrinogène. La coagulation commence alors par l'adhésion des plaquettes, la formation de fibrine et par un caillot de globules rouges. Cela peut mener vers une thrombose systémique et une CIVD. (PERICO et al., 2021)

Lors de l'activation plaquettaire et endothéliale, les sélectines P sont libérées ce qui entraîne l'agrégation des leucocytes (neutrophiles, monocytes et lymphocytes T CD4+ et CD8+) aux plaquettes. (MANNE et al., 2020)

Les sélectines-P sont des marqueurs de l'activation plaquettaire. En comparaison avec les patients sains, les patients positifs au SARS-CoV-2 semblent exprimer modérément plus de

sélectines P à la surface plaquettaire. Il en est de même pour le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) aa/bb. (MANNE et al., 2020)

Il est prouvé que le SARS-CoV-2 entraîne également une modification de l'**expression génique** des plaquettes entraînant des changements fonctionnels. Les phénomènes thrombotiques sont en partie dus à une hyperréactivité plaquettaire. (TRIMAILLE & BONNET, 2020)

Cette hyperactivité plaquettaire est présente chez les patients COVID-19. En réaction à des faibles doses d'agonistes plaquettaire (ADP, thrombine, collagène), la réponse d'agrégation est significativement plus élevée. La réponse est d'autant plus élevée que la forme dont le patient souffre est sévère. (MANNE et al., 2020)

En comparant les plaquettes de donneurs sains et de malades, il s'avère que le **transcriptome** est altéré. Tous les patients COVID-19 montrent une dysfonction des mitochondries plaquettaires. Cependant la dysfonction mitochondriale n'entraîne pas l'apoptose des plaquettes car l'expression basale de phosphatidylsérine n'est pas différente. (MANNE et al., 2020) .

L'hyperactivation plaquettaire conduit à l'augmentation de la stimulation de la voie de signalisation MAPK qui entraîne in fine l'activation de la phospholipase A2 cytosolique, induisant la génération de TXA2. De ce fait, de l'acide acétylsalicylique à haute dose pourrait être utilisé comme « pré-traitement » (MANNE et al., 2020).

2. Activation de la coagulation

L'**inflammation** est elle-même impliquée dans la coagulation. Les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6) qui sont libérées en masse agissent sur les cellules mononuclées. Ces leucocytes activés libèrent du facteur tissulaire et par conséquent active la coagulation. (BONNY et al., 2020) Les neutrophiles sont impliqués dans le phénomène de NETose avec la libération d'ADN (acide désoxyribonucléique) décondensé possédant des pouvoirs antimicrobiens et procoagulants. (TRIMAILLE & BONNET, 2020)

3. Hypoxémie

L'expression de FT, les dommages des cellules endothéliales et l'activation de la coagulation sont exacerbés par l'**hypoxie** locale qu'ils entraînent. Il s'agit d'une boucle thrombo-inflammatoire de rétroaction positive délétère (cercle vicieux). (MCGONAGLE et al., 2020)

L'hypoxémie due au SDRA active la coagulation et peut avoir un rôle dans la formation des petits thrombi vasculaires pulmonaires. (MCGONAGLE et al., 2020)

L'hypoxémie engendre une induction de la voie de signalisation des **protéines HIF** (hypoxia inducible factors). (BONNY et al., 2020; SATRE BUISSON, 2020) HIF-1 augmente la quantité de PAI-1 et de FT et inhibe la protéine S. HIF-2 augmente aussi la quantité de PAI-1 et inhibe quant à lui de TFPI. (KUSADASI et al., 2020) De plus, l'hypoxie réduit la synthèse et la libération de la protéine S. (COCCHERI, 2020)

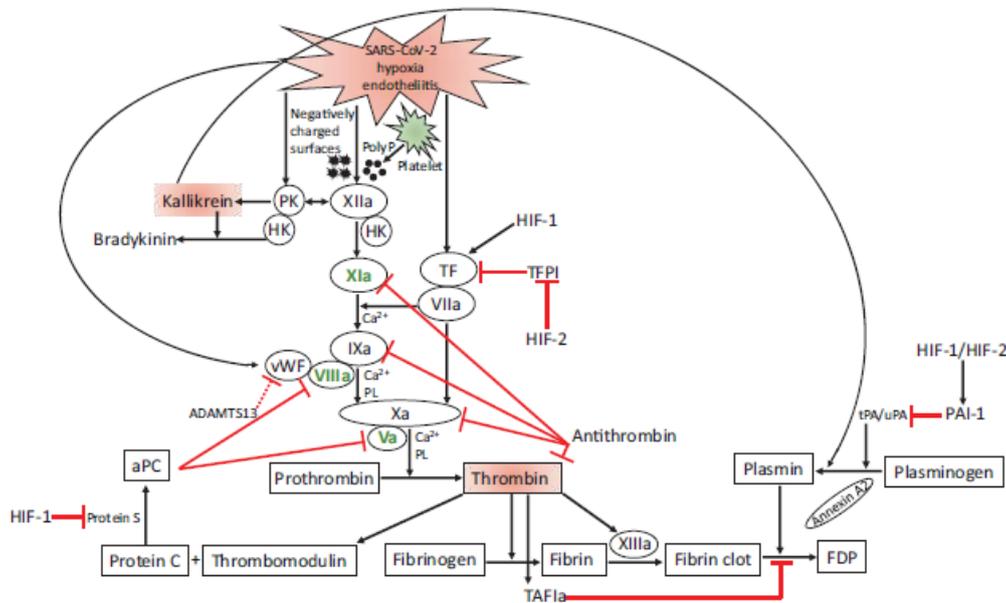


Figure 7 : Schéma de l'implication des HIF dans la cascade de la coagulation (KUSADASI et al., 2020)

L'hypoxie due au SDRA entraîne la diminution de la synthèse de NO et la libération de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). (PERICO et al., 2021) Celui-ci augmente la **perméabilité vasculaire** et induit l'expression du FT déclenchant la cascade de la coagulation. Il jouerait donc un rôle important dans la pathogenèse de l'atteinte aiguë du poumon (ALI : acute lung injury) et du SDRA. De plus, il est considéré comme un procoagulant indirect par altération des propriétés hémostatiques des cellules endothéliales. Un niveau élevé de VEGF peut être relié à une occurrence plus importante d'événements thrombotiques chez les patients COVID-19.

Il pourrait donc être intéressant d'étudier les effets des inhibiteurs du VEGF dans le traitement des patients COVID-19. (KONG et al., 2020)

4. Inhibition de la fibrinolyse

La fibrinolyse est la dernière étape de la coagulation. Elle régle la production des caillots sanguins en les dégradant. En cas d'infection à SARS-CoV-2, on observe des dépôts de fibrine

pulmonaire. Il s'agit d'un excès de coagulation couplé à un défaut de fibrinolyse. (BONNY et al., 2020)

Le t-PA et l'u-PA sont des enzymes qui sont normalement relarguées en situation inflammatoire. Ces deux enzymes sont responsables de la transformation du plasminogène en plasmine induisant la dégradation de la fibrine en D-dimères (fibrinolyse). (BONNY et al., 2020)

La **bradykinine** active l'activateur tissulaire de la plasmine (tPA), le principal agent de la fibrinolyse. (COCCHERI, 2020)

Par contre, l'**angiotensine** stimule le PAI-1, inhibiteur de la fibrinolyse. Etant donné l'accumulation d'angiotensine 2 par la régulation négative des récepteurs ECA 2, la fibrine s'accumule. (COCCHERI, 2020)

L'**inflammation** elle-même va également inhiber la fibrinolyse via la voie du NF-KB. (BONNY et al., 2020) Cette voie induit l'expression de gènes favorisant un phénotype pro-inflammatoire (TNF-A, IL-1, IL-6) et procoagulant de l'endothélium, stimule la libération du FT, du PAI-1 et d'ADN procoagulant (NETose) (BONNY et al., 2020; SANTIESTEBAN-LORES et al., 2021)

On observe donc un déséquilibre entre l'activation (t-PA) et l'inhibition (PAI-1) de la fibrinolyse ce qui entraine localement des états pro-thrombotiques ou pro-hémorragiques. En effet, une activité augmentée de t-PA entraine des saignements intra-alvéolaires alors qu'une activité inhibitrice accrue entraine la persistance voire l'aggravation des micro-thromboses qui peut évoluer vers la fibrose pulmonaire. (COCCHERI, 2020)

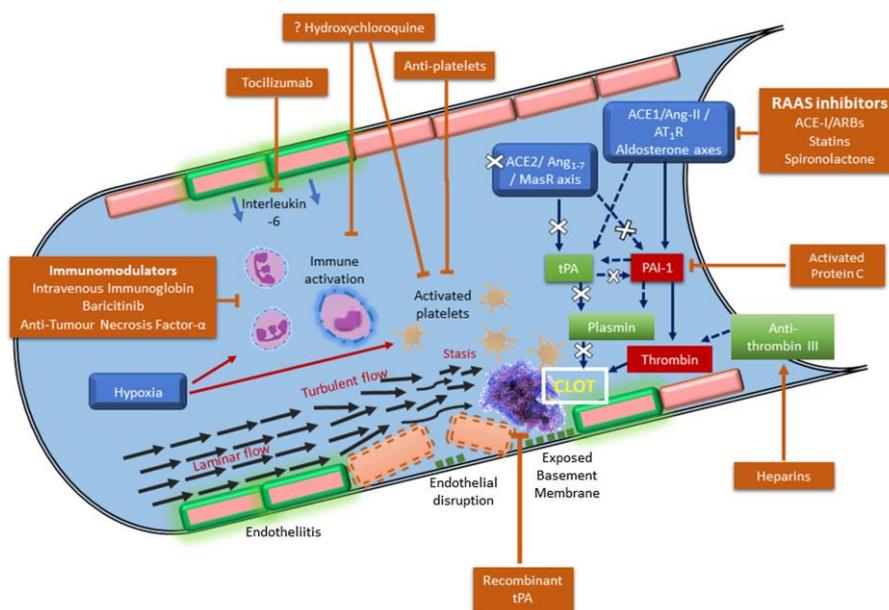


Figure 8 : Schéma général selon la triade de Virchow de la thrombogénèse dans la COVID-19 (AHMED et al., 2020)

D. Marqueurs biologiques

S'intéresser aux paramètres hémostatiques semble essentiel pour évaluer le risque thrombotique de chaque patient et guider le traitement individuel. (HARDY et al., 2021)

Il faut remarquer qu'une grande variabilité inter-patients est observée. (HARDY et al., 2021)

La méta-analyse de Lin et al, rassemblant 13 études chinoises de 2020 et incluant au total 1341 patients, a comparé les paramètres sanguins des patients atteints d'un COVID-19 sévère et non-sévère. Le but étant de mettre en lumière des indicateurs sanguins permettant, *in fine*, d'estimer la gravité et d'améliorer la prise en charge thérapeutique. (LIN et al., 2021)

Différents paramètres peuvent être suivis : le temps de céphaline activée (aPTT), le temps de prothrombine (INR ou International Normalized Ratio), le nombre et volume des plaquettes, le taux de D-dimères, le taux de PAI-1, le taux de fibrinogène et le taux d'AT III

Pour le **temps de céphaline activé** et le **temps de prothrombine**, il est difficile de mettre en évidence une différence (HAN et al., 2020; LIN et al., 2021). Les résultats apparaissent contradictoires. En effet, ces mesures sont influencées par plusieurs facteurs. (LIN et al., 2021)

Le **nombre de plaquettes** est inférieur chez les patients atteints d'une COVID sévère : 165.12 vs 190.09 ($p < 0.001$). La thrombocytopénie est expliquée par un endommagement des cellules épithéliales pulmonaires entraînant la consommation des plaquettes. Une autre explication pourrait être la capacité du virus à infecter les cellules souches hématopoïétiques ainsi que les mégacaryocytes. Remarque : certaines études sont contradictoires concernant le taux de plaquettes. (LIN et al., 2021)

Le **volume moyen plaquettaire** est un marqueur de la fonction plaquettaire. Un volume moyen élevé est associé à une activité plaquettaire élevée (GIUSTI et al., 2020). Pas de différence (MANNE et al., 2020).

La méta-analyse confirme que les **D-dimères** sont élevés chez les patients sévères (HAN et al., 2020; LIN et al., 2021). Ce taux élevé reflète un état hypercoagulable et des événements thromboemboliques veineux. Ce taux est préalablement augmenté chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : alitement prolongé, obésité, tabac, âge, qui sont également les facteurs de risque du COVID-19 sévère. (GIUSTI et al., 2020) L'obésité s'avère être un facteur néfaste dans les infections COVID-19. En effet, les patients obèses se trouvent dans un état hypercoagulable. On observe chez eux des taux élevés en FvW, FT, FVII, FVIII et fibrinogène.

La fibrinolyse est quant à elle diminuée par une sécrétion accrue de PAI-1. Ils sont, sans infection, déjà à risque pro-thrombotique. (KUSADASI et al., 2020) En outre, le foie peut être atteint ce qui entraîne une insuffisance de la synthèse des facteurs de coagulation causant une hyper-fibrinolyse et par conséquent, un taux de D-dimères élevés. (LIN et al., 2021) Le taux de D-dimères élevés sont prédicteurs de l'évolution défavorable de la maladie (GIUSTI et al., 2020; HAN et al., 2020). En effet, ce taux prédit le développement d'un syndrome de détresse respiratoire sévère, la nécessité d'une admission aux soins intensifs ou encore le décès. Néanmoins, les D-dimères sont des marqueurs non spécifiques reflétant la coagulation ou un processus inflammatoire (GIUSTI et al., 2020)

Si on réalise une analyse sanguine de patients sévèrement atteints, on observe que le taux de **PAI-1** est augmenté. Cela reflète la réduction de la fibrinolyse. (HARDY et al., 2021; MCGONAGLE et al., 2020) Néanmoins, il est étonnant d'observer une fibrinolyse faible en observant en même temps une élévation des produits de dégradation de la fibrine (D-dimères). Cela démontre la coexistence de dépôts extravasculaires de fibrine et d'une fibrinolyse tissulaire, par exemple au niveau des alvéoles pulmonaires et non en intravasculaire. (HARDY et al., 2021)

Le taux de **fibrinogène** est plus élevé chez les patients atteints sévèrement. (HAN et al., 2020; LIN et al., 2021) Induite par l'IL-6, c'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. La synthèse hépatique du fibrinogène est augmentée de 2 à 10 fois lors d'une infection. Cela reflète un état procoagulant. (LIN et al., 2021)

Un déficit en **antithrombine** peut être observé. Une étude montre qu'une diminution de l'ATIII associée à une diminution paradoxale du fibrinogène est observée chez les patients non-survivants. Le suivi de ces taux permettrait d'évaluer le pronostic. (AL-ANI et al., 2020)

E. Traitements et prévention

Il existe plusieurs approches thérapeutiques possibles pour le traitement du COVID-19.

1. Traitements de l'infection à SARS-CoV-2

Le **traitement général** est un traitement symptomatique composé de paracétamol aux doses usuelles. ("Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis),")

Les **traitements antiviraux** sont efficaces s'ils sont donnés rapidement après l'infection, c'est-à-dire au tout début de la maladie. Les essais cliniques ne permettent pas facilement de mettre en avant des traitements efficaces. (ASSELAH et al., 2021)

L'OMS a émis des recommandations concernant les traitements du COVID-19.

Tableau 2 : traitements recommandés ou non par l'OMS (OMS, 2021b)

Traitements	Stade de COVID-19			Légende
	Non-sévère	Sévère	Critique	
Dexaméthasone				Recommandation POUR forte
Tocilizumab, sarilumab				Recommandation POUR légère ou sous conditions
Baricitinib				Recommandation CONTRE légère ou sous conditions
Ruxolitinib, tofacitinib				Recommandation CONTRE forte
Casirivimab et imdevimab				
Sotrovimab				
Remdesivir				
Hydroxychloroquine				
Lopinavir et ritonavir				
Ivermectine				
Plasma convalescent				

Les **corticostéroïdes** sont recommandés par Sciensano et par l'OMS pour les cas sévères de COVID-19. La **dexaméthasone** (6 mg pendant 10 jours) doit être préférée. En cas d'indisponibilité, il est nécessaire de se référer à la table d'équivalence est corticostéroïdes. ("Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis)"). L'OMS offre les alternatives suivantes : 150 mg d'**hydrocortisone** (en 3 prises), 40 mg de **prednisone** ou 32 mg de **méthylprednisolone** (en 2 ou 3 prises). (OMS, 2021b) Selon le RCT réalisé par le RECOVERY Collaborative Group, le taux de mortalité à 28 jours est diminué dans le groupe traité (dexaméthasone 6 mg) par rapport au groupe placebo (rate ratio 0,83%, IC 0,75-0,93). (HORBY et al., 2021)

Les immunomodulateurs sont utilisés pour prévenir ou pour freiner l'hyperinflammation. Le **tocilizumab** (8 mg/kg max 800mg en IV, à répéter une seconde fois) et le **sarilumab** (400mg en IV, à répéter une seconde fois) sont des **antagonistes des récepteurs à l'IL-6**. Le **siltuximab** est un anti-IL-6. L'**anakinra** est un antagoniste des récepteurs à l'IL-1.

Le **baricitinib** (4 mg per os od pendant 14 jours) fait partie des traitements recommandés par Sciensano. Il s'agit d'un **inhibiteur JAK** tout comme le **tofacitinib** (10 mg per os bd pendant 14 jours) et le **ruxolitinib**. (5 mg per os bd pendant 14 jours). Cependant, le baricitinib reste le préféré de sa catégorie. ("Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis),") Ces traitements réduisent l'activité de nombreuses cytokines et chémokines. (DĘBORSKA-MATERKOWSKA & KAMIŃSKA, 2021)

Une autre recommandation de Sciensano sont les **anticorps monoclonaux** utilisés pour neutraliser le virus. Le **bamlanivimab*** + **etesevimab*** et **casirivimab** + **imdevimab** sont administrés en bithérapie. Le **regdanvimab**** et le **sotrovimab** sont utilisés seuls. Ces thérapies ciblent le RBD de la protéine S. Etant donné leur longue demi-vie, ils sont administrés en une seule injection (IV ou SC), à l'hôpital, après autorisation d'un staff multidisciplinaire comprenant au minimum un infectiologue et un immunologue. Le traitement est donné au cas par cas chez des patients atteints d'un COVID-19 léger à sévère et à haute risque de dégradation clinique. Ces traitements sont efficaces s'ils sont administrés dans les 7 à 10 jours après le début des symptômes. Néanmoins, ces traitements sont impactés par l'apparition de variants : ("Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis),")

- Bamlanivimab : résistance du variant Delta → non recommandé actuellement.
- Bamlanivimab + etesevimab : résistance des variants Delta et Gamma → non recommandés actuellement.

Des analyses in-vitro laissent entrevoir que le variant Omicron exprimerait une résistance à certaines associations (bamlanivimab + etesevimab et casirivimab+imdevimab) et une activité diminuée du sotrovimab. Ce sont des données préliminaires qui nécessitent plus d'investigations. ("Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis),")

(* = non recommandé actuellement à cause d'une résistance. ** = non disponible en Belgique.)

Le **remdesivir** est une prodrogue d'un **analogue nucléotidique**. Il sera métabolisé en un analogue de ATP qui inhibera les ARN polymérases virales. (ASSELAH et al., 2021) Ce traitement n'est pas recommandé par l'OMS. (OMS, 2021b)

Une autre manière de bloquer le virus est la stratégie post-récepteur. Il s'agit en clair de bloquer les étapes de clivage afin d'empêcher la fusion des membranes cellulaires.

L'**hydroxychloroquine** est un inhibiteur de l'acidification des endolysosomes. Cela empêche l'action des cathepsines. (JACKSON et al., 2022) Néanmoins, l'administration d'hydroxychloroquine n'a pas montré d'efficacité supérieure par rapport aux soins habituels. Selon un RCT mené par le *RECOVEY Group*, la mortalité à 28 jours n'était pas diminuée par la prise de ce traitement. ("Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19," 2020) Le **camostat** et le **nafamostat mesylate** sont des inhibiteurs de protéase sérine. Ils inhibent donc l'activité du TMPRSS2. (JACKSON et al., 2022; PERICO et al., 2021) Ces traitements ne sont pas recommandés par l'OMS ni par Sciensano. ("Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis)," ; OMS, 2021b)

Sciensano et l'OMS ne recommande pas l'utilisation de **lopinavir** et du **ritonavir** dans le traitement du COVID-19 en raison d'un manque d'effet sur la mortalité à 28 jours. ("Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis),") + OMS Il s'agit de **traitements antirétroviraux** utilisés initialement dans le traitement du VIH. Ce sont des inhibiteurs de la protéase virale qui sont utilisés en association afin d'empêcher la réplication virale. (ASSELAH et al., 2021)

D'autres traitements ont été envisagés. Par exemple l'**ivermectine** qui est un **antiparasitaire**. Cet antihelminthique interagit avec les canaux chlorure GABA-dépendant. In vitro, la réplication du SARS-CoV-2 serait inhibée par cette molécule. Étant donné que ce traitement est associé à beaucoup d'effets indésirables et à peu d'efficacité observée dans les études, elle n'a pas sa place dans le traitement du COVID-19. (OMS, 2021b)

Le **plasma convalescent** n'est ni recommandé par Sciensano ni par l'OMS. ("Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis)," ; OMS, 2021b)

D'autres traitements sont également non-recommandés par les autorités scientifiques : la **colchicine** a été considérée comme traitement potentiel. Elle a une action anti-inflammatoire en inhibant la mobilité des neutrophiles. (BONNY et al., 2020) Les **IFN** ne sont pas non plus recommandés pour le moment. Des études complémentaires sont nécessaires pour juger de leur efficacité. ("Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis),") L'administration d'IFN doit être réalisée avec minutie : administrés tôt ils ont un effet protecteur alors que l'administration tardive semble délétère. (DĘBORSKA-MATERKOWSKA & KAMIŃSKA, 2021)

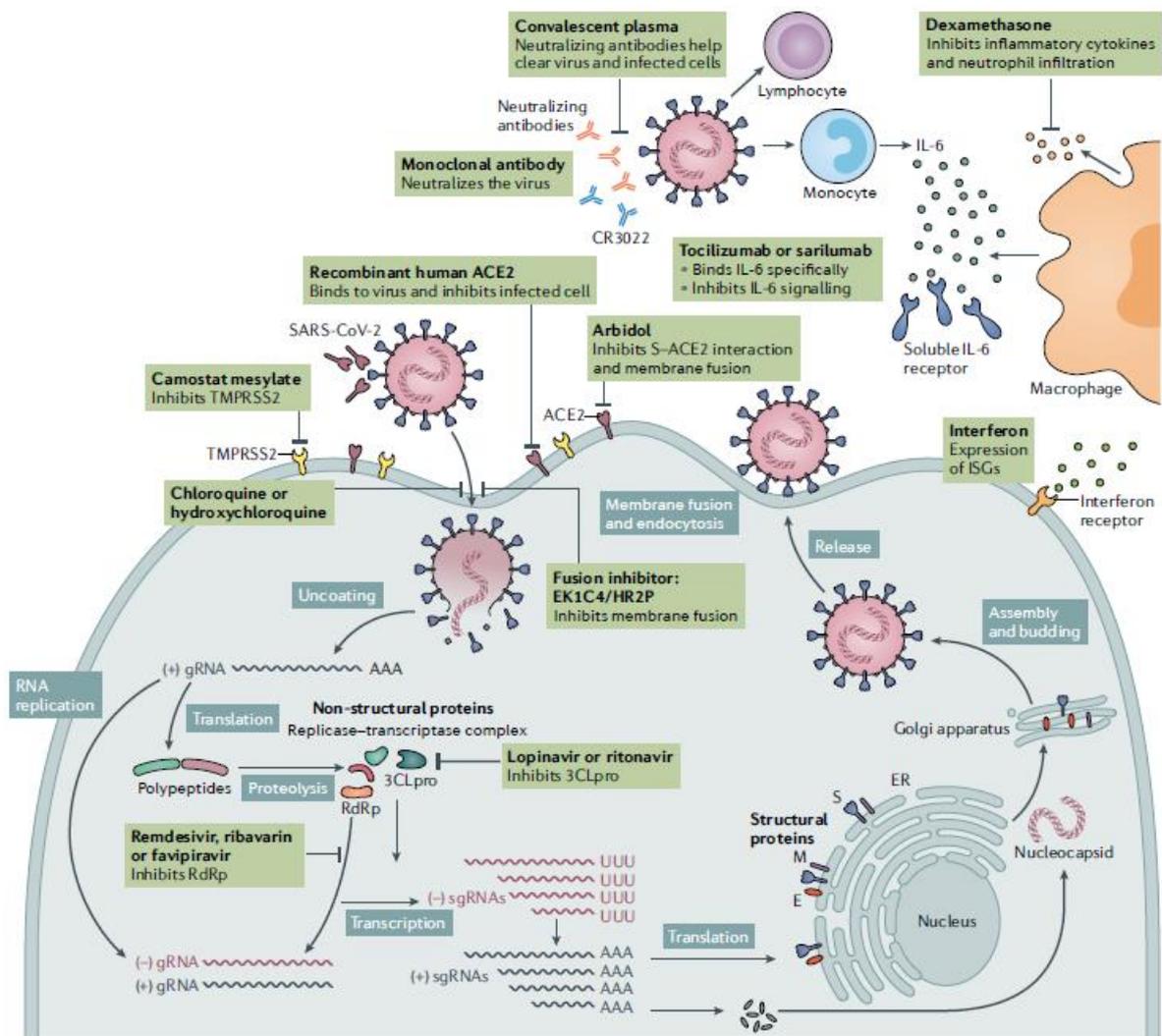


Figure 9 : schéma du cycle de réplication du SARS-CoV-2 et des quelques traitements envisageables (BIYING HU et al., 2021)

2. Traitement de l'hypercoagulabilité dans la COVID-19

Les maladies thromboemboliques sont traitées ou du moins prévenues par les anticoagulants. Ils sont disponibles soit sous forme injectable soit sous forme orale. (CBIP, 2021a)

Les **anticoagulants injectables** comprennent les héparines, la bivalirudine, l'antithrombine, la protéine C et le fondaparinux. (CBIP, 2021a)

Les **héparines** sont des glycosaminoglycans fractionnés (de bas poids moléculaire) ou non-fractionnés (classiques). Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ont une plus longue demi-vie et une biodisponibilité plus importante que les héparines non-fractionnées. C'est pourquoi les LMWH sont préférentiellement utilisées. Il en existe plusieurs : la **daltéparine**,

l'*énoxaparine*, la *nadroparine* et la *tinzaparine*. Les héparines classiques se lient à l'AT III pour inhiber les facteurs IIa et Xa. Les héparines fractionnées inhibent majoritairement le facteur Xa mais très peu le facteur IIa. (CBIP, 2021a)

Le *fondaparinux*, quant à lui, inhibe le facteur Xa. La *bivalirudine* est un inhibiteur direct du facteur IIa (thrombine). La *protéine C* et l'*antithrombine* sont issues du plasma humain. (CBIP, 2021a)

Les anticoagulants directs oraux et les antagonistes de la vitamine K sont les 2 types de **anticoagulants oraux**. (CBIP, 2021a)

Les **antagonistes de la vitamine K (AVK)**, aussi appelés les coumariniques, inhibent la vitamine K réductase. Cela diminue donc la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX, X, la protéine S et de la protéine C. Les molécules disponibles sont l'*acénocoumarol*, la *warfarine* et la *phenprocoumone*. Les AVK ont beaucoup d'interactions médicamenteuses et possède une marge thérapeutique étroite. (CBIP, 2021a)

Les autres anticoagulants oraux sont les **anticoagulants oraux directs (AOD)**. Sous forme de prodrogue du dabigatran, le *dabigatran étexilate* est un inhibiteur direct du facteur IIa. L'*édoxaban*, l'*apixaban* et le *rivaroxaban* sont des inhibiteurs directs du facteur Xa. (CBIP, 2021a)

En phase aigüe, les héparines doivent être préférées en tant que traitement curatif. Ensuite, les anticoagulants directs oraux peuvent être administrés. (TRIMAILLE & BONNET, 2020)

La Belgian Society on Thrombosis and Hemostasis (BSTH) a émis des recommandations en mai 2020. Il s'agit d'anticoaguler d'une part les patients hospitalisés, pendant et après l'hospitalisation et d'autre part les patients en ambulatoire. (HAEMOSTASIS., 2020)

L'hyperviscosité peut être aussi diminuée par la prise d'anti-inflammatoires et d'antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique. (AHMED et al., 2020)

Lors de l'admission à l'hôpital, un traitement anticoagulant est conseillé. Si les patients ont des antécédents thrombotiques ou des facteurs de risques, il faut continuer le traitement habituel. Un switch vers les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) doit être envisagé en cas d'INR instable, de COVID-19 sévère ou de procédures invasives. Pour les patients sans antécédents qui sont aux soins intensifs, des héparines de bas poids moléculaires à 50 UI/kg doivent être instaurées. Selon la clairance de la créatinine, si elle est inférieure à 30 mL/min, il faut réduire la dose à une fois par jour ; si elle est supérieure à 30 mL/min, la dose est donnée deux fois par

jour. Les patients qui ne sont pas aux soins intensifs sont concernés par une dose de 50 UI/kg d'héparines de bas poids moléculaire une fois par jour. (HAEMOSTASIS., 2020)

À la sortie de l'hôpital, l'anticoagulation doit être continuée. (HAEMOSTASIS., 2020)

Pour les patients positifs au COVID-19 en ambulatoire, s'il s'agit d'un patient déjà sous anticoagulant, ce traitement doit être continué. Concernant les patients qui ne sont pas chroniquement traité par un anticoagulant, deux cas de figures se précisent. Une thromboprophylaxie ne doit pas être proposée si les symptômes sont légers et que le patient n'est pas alité. En revanche, en cas de symptômes plus sévères et d'alitement, un traitement prophylactique doit être considéré. Il s'agit d'héparine de bas poids moléculaire sur 14 jours. Dans tous les cas, il faut rappeler au patient d'avoir une hydratation correcte et dans la mesure du possible une activité physique. (HAEMOSTASIS., 2020)

3. Prévention de la COVID-19

La vaccination est une arme essentielle dans la lutte contre la COVID-19.

En Belgique, la campagne de vaccination a démarré le 5 janvier 2021. En date du 29 janvier 2022, plus de 24 millions de doses ont été administrées. Cela correspond à plus de 8 853 979 de belges entièrement vaccinés dont plus de 6 millions ont reçu la dose de rappel. Cela correspond à 76,83 % et 55,80% de la population totale, respectivement. (SCIENSANO, 2021)

Quatre vaccins sont disponibles en Belgique. Deux technologies ont été utilisées. D'une part, les vaccins Comirnaty® (Pfizer) et Spikevax® (Moderna) sont des vaccins à ARN messager (ARNm) encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code pour la protéine S du SARS-CoV-2. D'autre part, des vaccins à vecteur viral ont été fabriqués. Le gène codant pour la protéine S a été inséré dans le génome des adénovirus (vecteurs). Il s'agit des vaccins Vaxzevria® (Astra Zeneca) et Janssen COVID-19 Vaccine® (Janssen). (CBIP, 2021c)

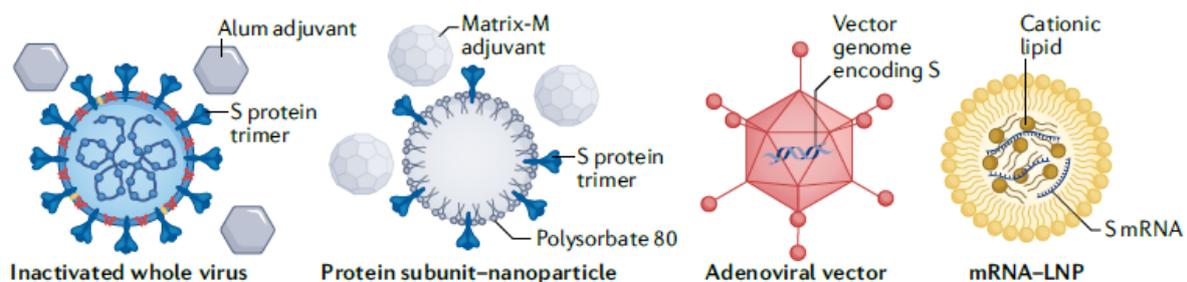


Figure 10 : technologies des vaccins : virus entier inactivé, nanoparticule portant une sous-unité protéique, vecteur à adénovirus, ARNm encapsulé dans une nanoparticule lipidique (JACKSON et al., 2022)

Tableau 3 : Vaccins contre le SARS-CoV-2 en Belgique (CBIP, 2021c)

Nom commercial	Fabricant	Technologie utilisée	Schéma vaccinal
Comirnaty®	Pfizer	Vaccin à ARNm	2 doses à 21 jours d'intervalle
Spikevax®	Moderna	Vaccin à ARNm	2 doses à 28 jours d'intervalle
Vaxzevria®	Astra Zeneca	Vaccins à vecteur viral	2 doses à 4 à 12 semaines d'intervalle
Janssen COVID-19 Vaccine®	Janssen	Vaccins à vecteur viral	1 dose

Ces vaccins sont autorisés pour la vaccination des adultes (Vaxzevria® et Janssen COVID-19 Vaccine®), des adolescents à partir de 12 ans (Spikevax®) et des enfants à partir de 5 ans (Comirnaty®). Par ailleurs, le conseil supérieur de la santé recommande la vaccination des femmes enceintes et ne déconseille pas la vaccination chez les femmes allaitantes. (CBIP, 2021c)

Le 25 novembre 2021, l'agence européenne du médicament (EMA) a approuvé le vaccin Pfizer pour les enfants de 5 à 11 ans. La dose de Comirnaty® est réduite à 10 µg (au lieu de 30 µg pour les adultes). Le schéma vaccinal est de 2 doses à 3 semaines d'intervalle. Concernant la prévention de la COVID-19 symptomatique, l'efficacité de ce vaccin est de 90,70 % comparé à un placebo. (AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA), 25/11/2021)

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande fortement la vaccination des enfants de 5 à 11 ans présentant des comorbidités ainsi que ceux ayant des contacts rapprochés avec des personnes à risques. Concernant les enfants en bonne santé, la vaccination est réalisée sur base volontaire. (CBIP, 2021b; SANTÉ;, Décembre 2021)

La vaccination de rappel est réalisée depuis le mois de novembre en Belgique. Cela consiste en l'injection d'une dose complète de Comirnaty® ou d'une demi-dose de Spikevax®. Cette dose de rappel aurait différents avantages : augmentation de la protection vaccinale, diminution de l'infection asymptomatique et symptomatique d'où une diminution du risque de transmission, réduction relative des admissions à l'hôpital chez les patients 65+. (SCIENSANO, 2021)

Des événements indésirables sont forcément observés. Des réactions locales (douleur au point d'injection) sont très fréquentes alors que les manifestations systémiques de type fatigue, fièvres, frissons, douleurs musculaires sont fréquentes. (CBIP, 2021c)

À côté de ces évènements indésirables sans gravité, quelques cas graves ont été observés : (AFMPS; CBIP, 2021c)

- Syndrome de Guillain-Barré : Janssen COVID-19 Vaccine®
- Péricardite et myocardite : Comirnaty® et Spikevax®
- Évènements thrombotiques avec thrombopénie : Janssen COVID-19 Vaccine® et Vaxzevria®.

Dans son rapport du 16/12/2021, l'AFMPS dénombre 61% d'effets indésirables non graves et 31% d'incapacité de travail. Sur les plus de 19 millions de vaccins administrés en Belgique, 260 décès ont été rapportés. Cependant, seulement 4 décès sont considérés comme probablement liés au vaccin. (AFMPS) Le rapport bénéfice/risque reste donc positif. (SCIENSANO, 2021)

IV. Conclusion

La survenue d'événements thromboemboliques dans le décours d'une infection à SARS-CoV-2 est d'autant plus fréquente que la maladie est sévère. (MAIER et al., 2020)

Etonnamment, les occurrences hémorragiques sont rares malgré une thrombocytopénie et une pathogénie vasculaire proche de la CIVD. (AHMED et al., 2020)

La forme sévère de la COVID-19 découlerait d'un conflit entre le système immunitaire, le système inflammatoire et le système de la coagulation qui aboutit à un déséquilibre. (BASILLE & ANDREJAK, 2021)

Le sepsis et l'endothélite induits par le SARS-CoV-2 entraîne l'activation de la coagulation comme tout sepsis mais dans la COVID-19 de forme sévère, la réaction immunitaire est inadaptée et aboutit à une coagulopathie d'autant plus grave que la réponse immunitaire initiale est mal adaptée. C'est le concept d'immuno-thrombose ou thrombo-inflammation. (BONNY et al., 2020; MCGONAGLE et al., 2020; TRIMAILLE & BONNET, 2020)

Il apparait en tout cas que la concomitance d'une amplification de la coagulation et d'une compromission de l'anticoagulation favorise la survenue des phénomènes thrombotiques. (PERICO et al., 2021)

Il est surtout important d'identifier les patients les plus à risque de phénomènes thromboemboliques dès leur admission à l'hôpital en relevant entre autres les facteurs de risque préexistants (âge, diabète, antécédents de thrombose...) de façon à proposer un traitement anticoagulant adapté. (MIHAILA & DRAGOS MIHAILA, 2020)

Les mécanismes qui dérèglent la réponse immunitaire et /ou inflammatoire dans cette maladie ne sont pas encore bien identifiés. (BONNY et al., 2020)

Les raisons pour lesquelles certains patients risquent de présenter une réponse immunitaire inadaptée ne sont pas connus même si des facteurs de risque sont clairement mis en évidence. (BONNY et al., 2020)

V. Bibliographie

- AFMPS. Coronavirus : Aperçu Mensuel Des Effets Indésirables Des Vaccins Contre La Covid-19 Du 16 Décembre 2021. Disponible sur https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_apercu_mensuel_des_effets_indesirables_des_vaccins_contre_la_covid_19_du_16. Consulté le 29/12/2021.
- Agence Européenne du Médicament (EMA). (25/11/2021). Comirnaty Covid-19 Vaccine: Ema Recommends Approval for Children Aged 5 to 11. Disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>. Consulté le 26/12/2021.
- Ahmed, S., Zimba, O., & Gasparian, A. Y. (2020). Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) through the Prism of Virchow's Triad. *Clinical Rheumatology*, 39(9), 2529-2543. doi:10.1007/s10067-020-05275-1
- Al-Ani, F., Chehade, S., & Lazo-Langner, A. (2020). Thrombosis Risk Associated with Covid-19 Infection. A Scoping Review. *Thrombosis Research*, 192, 152-160. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.039
- Asselah, T., Durantel, D., Pasmant, E., Lau, G., & Schinazi, R. F. (2021). Covid-19: Discovery, Diagnostics and Drug Development. *Journal of Hepatology*, 74(1), 168-184. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.031
- Basille, D., & Andrejak, C. (2021). Sars-Cov-2 infection: Available Data on 15th April 2021. [Infection à SARS-CoV-2 : connaissances au 15 avril 2021]. *Revue des maladies respiratoires*, 38(6), 616-625. doi:10.1016/j.rmr.2021.04.014
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). Covid-19 : Physiopathologie D'une Maladie À Plusieurs Visages. *La Revue de Médecine Interne*, 41(6), 375-389. doi:10.1016/j.revmed.2020.05.003
- Cap, H., & Morello, D. (2021). *Covid-19: De L'insouciance Au Questionnement Sur L'origine De Sars-Cov-2*.
- CBIP. (2021a). Anticoagulants. Disponible sur <https://www.cbip.be/fr/chapters/3?frag=1974>. Consulté le 28/12/2021.
- CBIP. (2021b). Covid-19: Vaccination Contre La Covid-19 Des Enfants De 5 À 11 Ans (Bon À Savoir). Disponible sur <https://www.cbip.be/fr/gows/3736>. Consulté le 28/12/2021.
- CBIP. (2021c). Vaccin Contre La Covid-19. Disponible sur https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=8901456&trade_family=42929. Consulté le 28/12/2021.
- Chouaki Benmansour, N., Carvelli, J., & Vivier, É. (2021). Implication De La Cascade Du Complément Dans Les Formes Sévères De Covid-19. *médecine/sciences*, 37(4), 333-341. doi:10.1051/medsci/2021021

- Coccheri, S. (2020). Covid-19: The Crucial Role of Blood Coagulation and Fibrinolysis. *Internal and Emergency Medicine*, 15(8), 1369-1373. doi:10.1007/s11739-020-02443-8
- Coppo, P., Veyradier, A., & Loirat, C. (2012). Microangiopathies Thrombotiques. *Référentiels Hémostase/Société Française d'Hématologie*.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-Ncov and Naming It Sars-Cov-2. *Nat Microbiol*, 5(4), 536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
- CRI. (2008). Chapitre 11 : L'hémostase Et Ses Anomalies Dans Les Maladies Inflammatoires. *Immunopathologie Pour Le Praticien*.
- Dahler, C., Rechner, A. R., & Mitsios, J. V. (2021). Pathophysiology of Covid-19-Associated Coagulopathy and Its Impact on Laboratory Measures of Coagulation. Disponible sur <https://www.mlo-online.com/molecular/article/21210769/pathophysiology-of-covid19associated-coagulopathy-and-its-impact-on-laboratory-measures-of-coagulation#&gid=1&pid=1>. Consulté le 28/10/2021.
- Dęborska-Materkowska, D., & Kamińska, D. (2021). The Immunology of Sars-Cov-2 Infection and Vaccines in Solid Organ Transplant Recipients. *Viruses*, 13(9), 1879. doi:10.3390/v13091879
- Delves, P. J. (2020a). Revue Générale Du Système Immunitaire. Disponible sur ². Consulté le 25/12/2021.
- Delves, P. J. (2020b). Système Du Complément. Disponible sur <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/syst%C3%A8me-du-compl%C3%A9ment>. Consulté le 25/12/2021.
- Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. (2020). *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2030-2040. doi:10.1056/nejmoa2022926
- Giusti, B., Gori, A. M., Alessi, M., Rogolino, A., et al. (2020). Sars-Cov-2 Induced Coagulopathy and Prognosis in Hospitalized Patients: A Snapshot from Italy. *Thromb Haemost*, 120(8), 1233-1236. doi:10.1055/s-0040-1712918
- Grimes, J. M., & Grimes, K. V. (2020). P38 Mapk Inhibition: A Promising Therapeutic Approach for Covid-19. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 144, 63-65. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.05.007
- Haemostasis., B. S. o. T. a. (2020). Anticoagulation Management in Covid-19 Positive Patients - Bsth Consensus Guideline.
- Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., et al. (2020). Prominent Changes in Blood Coagulation of Patients with Sars-Cov-2 Infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1116-1120. doi:10.1515/cclm-2020-0188

- Hardy, M., Michaux, I., Lessire, S., Douxfils, J., et al. (2021). Prothrombotic Disturbances of Hemostasis of Patients with Severe Covid-19: A Prospective Longitudinal Observational Study. *Thrombosis Research*, 197, 20-23. doi:10.1016/j.thromres.2020.10.025
- Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., et al. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(8), 693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of Sars-Cov-2 and Covid-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
- Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2021). The Cytokine Storm and Covid-19. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 250-256. doi:10.1002/jmv.26232
- Interim Clinical Guidance for Adults with Suspected or Confirmed Covid-19 in Belgium (December 2021; Version 25bis).
- Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of Sars-Cov-2 Entry into Cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1), 3-20. doi:10.1038/s41580-021-00418-x
- Keane, C., Coalter, M., & Martin-Loeches, I. (2021). Immune System Disequilibrium—Neutrophils, Their Extracellular Traps, and Covid-19-Induced Sepsis. *Frontiers in Medicine*, 8(1376). doi:10.3389/fmed.2021.711397
- Kong, Y., Han, J., Wu, X., Zeng, H., Liu, J., & Zhang, H. (2020). Vegf-D: A Novel Biomarker for Detection of Covid-19 Progression. *Critical Care*, 24(1). doi:10.1186/s13054-020-03079-y
- Kumar, A., Ishida, R., Strilets, T., Cole, J., et al. (2021). Sars-Cov-2 Nonstructural Protein 1 Inhibits the Interferon Response by Causing Depletion of Key Host Signaling Factors. *J Virol*, 95(13), e0026621. doi:10.1128/jvi.00266-21
- Kusadasi, N., Sikma, M., Huisman, A., Westerink, J., Maas, C., & Schutgens, R. (2020). A Pathophysiological Perspective on the Sars-Cov-2 Coagulopathy. *Hemasphere*, 4(4), e457. doi:10.1097/HS9.0000000000000457
- Lax, S. F., Skok, K., Zechner, P., Kessler, H. H., et al. (2020). Pulmonary Arterial Thrombosis in Covid-19 with Fatal Outcome. *Ann Intern Med*, 173(5), 350-361. doi:10.7326/m20-2566
- Li, J., Guo, M., Tian, X., Wang, X., et al. (2021). Virus-Host Interactome and Proteomic Survey Reveal Potential Virulence Factors Influencing Sars-Cov-2 Pathogenesis. *Med*, 2(1), 99-112.e117. doi:10.1016/j.medj.2020.07.002
- Lin, J., Yan, H., Chen, H., He, C., et al. (2021). Covid-19 and Coagulation Dysfunction in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 934-944. doi:10.1002/jmv.26346

- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., Favaloro, E. J., Lavie, C. J., & Henry, B. M. (2021). Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy. *Mayo Clin Proc*, 96(1), 203-217. doi:10.1016/j.mayocp.2020.10.031
- Lukassen, S., Chua, R. L., Trefzer, T., Kahn, N. C., et al. (2020). Sars-Cov-2 Receptor Ace 2 and Tmprss 2 Are Primarily Expressed in Bronchial Transient Secretory Cells. *The EMBO Journal*, 39(10). doi:10.15252/embj.20105114
- Maier, C. L., Truong, A. D., Auld, S. C., Polly, D. M., Tanksley, C.-L., & Duncan, A. (2020). Covid-19-Associated Hyperviscosity: A Link between Inflammation and Thrombophilia? *The Lancet*, 395(10239), 1758-1759. doi:10.1016/s0140-6736(20)31209-5
- Manne, B. K., Denorme, F., Middleton, E. A., Portier, I., et al. (2020). Platelet Gene Expression and Function in Patients with Covid-19. *Blood*, 136(11), 1317-1329. doi:10.1182/blood.2020007214
- Mathieu, J.-F., & Boucher, S. (2008). La Coagulopathie Liée Au Sepsis Peut-Elle Contribuer À Une Atteinte Multisystémique ? *Le Médecin du Québec*, volume 43.
- McGonagle, D., O'Donnell, J. S., Sharif, K., Emery, P., & Bridgewood, C. (2020). Immune Mechanisms of Pulmonary Intravascular Coagulopathy in Covid-19 Pneumonia. *Lancet Rheumatol*, 2(7), e437-e445. doi:10.1016/s2665-9913(20)30121-1
- Mehta, J. L., Calcaterra, G., & Bassareo, P. P. (2020). Covid-19, Thromboembolic Risk, and Virchow's Triad: Lesson from the Past. *Clinical Cardiology*, 43(12), 1362-1367. doi:10.1002/clc.23460
- Microangiopathies Thrombotiques. (2021). *Orphanet Urgences*.
- Mihaila, R. G., & Dragos Mihaila, M. (2020). Coagulation Disorders in Sars-Cov-2 Infection. *Biomedical Papers*, 164(3), 226-235. doi:10.5507/bp.2020.037
- Moake, J. L. (2020). Revue Générale De L'hémostase. Disponible sur <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/h%C3%A9mostase/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-h%C3%A9mostase>. Consulté le 28/12/2021.
- OMS. (2021a). Orientations Pour La Surveillance Des Variants Du Sars-Cov-2.
- OMS. (2021b). Therapeutics and Covid-19 : Living Guidelines (24 September 2021).
- OMS. (2021c). Tracking Sars-Cov-2 Variants. Disponible sur <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Consulté le 29/12/2021.
- Perico, L., Benigni, A., Casiraghi, F., Ng, L. F. P., Renia, L., & Remuzzi, G. (2021). Immunity, Endothelial Injury and Complement-Induced Coagulopathy in Covid-19. *Nature Reviews Nephrology*, 17(1), 46-64. doi:10.1038/s41581-020-00357-4

- Preez, H. N., Aldous, C., Hayden, M. R., Kruger, H. G., & Lin, J. (2022). Pathogenesis of Covid-19 Described through the Lens of an Undersulfated and Degraded Epithelial and Endothelial Glycocalyx. *The FASEB Journal*, 36(1). doi:10.1096/fj.202101100rr
- Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden, J., & Decroly, É. (2020). Retrouver Les Origines Du Sars-Cov-2 Dans Les Phylogénies De Coronavirus. *Med Sci (Paris)*, 36(8-9), 783-796.
- Santé;, C. S. d. l. (Décembre 2021). Vaccination against Covid-19 of Children Aged 5-11 Years in Belgium. Disponible sur https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20211217_shc-9680_covid19_5-11y_vweb_2.pdf. Consulté le 28/12/2021.
- Santiesteban-Lores, L. E., Amamura, T. A., da Silva, T. F., Midon, L. M., et al. (2021). A Double Edged-Sword - the Complement System During Sars-Cov-2 Infection. *Life Sci*, 272, 119245. doi:10.1016/j.lfs.2021.119245
- Satarker, S., Tom, A. A., Shaji, R. A., Alosious, A., Luvis, M., & Nampoothiri, M. (2021). Jak-Stat Pathway Inhibition and Their Implications in Covid-19 Therapy. *Postgraduate medicine*, 133(5), 489-507. doi:10.1080/00325481.2020.1855921
- Satre Buisson, L. (2020). Coagulopathie Associée Au Covid-19 : Les Éléments Essentiels Pour L'anesthésiste-Réanimateur. *Le praticien en anesthésie réanimation*, 24(4), 190-195. doi:10.1016/j.pratan.2020.07.007
- Sciensano. (2021). Covid-19 - Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (24 Décembre 2021).
- Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., & Kayhan, S. (2020). Cytokine Storm in Covid-19: Pathogenesis and Overview of Anti-Inflammatory Agents Used in Treatment. *Clinical Rheumatology*, 39(7), 2085-2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5
- Stallone, G., Pontrelli, P., Rascio, F., Castellano, G., Gesualdo, L., & Grandaliano, G. (2020). Coagulation and Fibrinolysis in Kidney Graft Rejection. *Frontiers in Immunology*, 11. doi:10.3389/fimmu.2020.01807
- Trimaille, A., & Bonnet, G. (2020). Covid-19 et Pathologie Thromboembolique Veineuse. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 69(6), 370-375. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.09.027>
- Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P., & Cao, J.-M. (2020). Sars-Cov-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. doi:10.3389/fcimb.2020.587269
- Yuen, J., Pluthero, F. G., Doua, D. N., Riedl, M., et al. (2016). Netosing Neutrophils Activate Complement Both on Their Own Nets and Bacteria Via Alternative and Non-Alternative Pathways. *Frontiers in Immunology*, 7. doi:10.3389/fimmu.2016.00137

En 2019, une nouvelle maladie fait son apparition en Chine, la COVID-19.

Il est assez rapidement mis en évidence que les formes sévères de cette maladie sont très souvent liées à la survenue d'évènements thromboemboliques menant parfois au décès du patient.

La coagulopathie du COVID-19 peut ressembler par certains aspects aux coagulopathies déjà connues comme la coagulopathie induite par le sepsis, la microangiopathie thrombotique ou encore la coagulation intravasculaire disséminée. Mais par d'autres aspects, elle en diffère.

La triade de Virchow est retrouvée dans la pathogénie de ces phénomènes.

Les raisons pour lesquelles certains patients mais pas tous, vont développer des évènements thromboemboliques ne sont pas encore bien connues mais certains facteurs de risque sont clairement mis en évidence. Leur identification précoce pourrait mener à une meilleure prise en charge thérapeutique.

In 2019, a new disease is appearing in China, COVID-19.

It has been soon established that the severe forms of this disease are very often linked to the occurrence of thromboembolic events sometimes leading to the death of the patient.

About certain aspects, Coagulopathy of COVID-19 may resemble to already known coagulopathies such as sepsis-induced coagulopathy, thrombotic microangiopathy or disseminated intravascular coagulation. Although in other ways it differs.

The Virchow triad is found in the pathogenesis of these phenomena.

The reasons why some patients, but not all, will develop thromboembolic events are not yet well known but some risk factors are clearly highlighted. Their early identification could lead to better therapeutic management.

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie
Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique

www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie

