



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Mise au point

## COVID-19 : coagulopathie et thrombose

### COVID-19: Coagulopathy and thrombosis

Z. Tazi Mezalek<sup>a,\*,b</sup>

<sup>a</sup> Service médecine interne - hématologie clinique, hôpital Ibn Sina, Rabat, Maroc

<sup>b</sup> Faculté de médecine et de pharmacie, université Mohammed VI, Rabat, Maroc



#### INFO ARTICLE

*Historique de l'article :*

Disponible sur Internet le 5 janvier 2021

*Mots clés :*

COVID-19  
Coagulopathie  
Thrombose veineuse  
Embolie pulmonaire  
Thromboprophylaxie

*Keywords:*

COVID-19  
Coagulopathy  
Venous thrombosis  
Pulmonary embolism  
Thromboprophylaxis

#### RÉSUMÉ

Le virus SARS-CoV-2 a provoqué une pandémie mondiale en quelques semaines, causant l'infection de plus de 20 millions de sujets. Près du 15 % des patients atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et plus de 70 % des formes graves présentent des anomalies de coagulation. Cet état « d'hypercoagulabilité » incluant essentiellement une élévation marquée des D-Dimères est associé à un risque accru de décès. En outre, une proportion substantielle de patients atteints de COVID-19 sévère développent des complications thromboemboliques veineuses, incidence d'autant plus élevée que les patients sont admis en unités de soins intensifs ou en réanimation. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la COVID-19, en particulier des troubles de l'hémostase, permettra d'adapter des stratégies thérapeutiques, notamment anti-thrombotiques. La mise en évidence de ces anomalies doit être associée à une évaluation rigoureuse du risque thrombotique permettant la mise en place d'une stratégie anti-thrombotique adaptée. Nous passons en revue les caractéristiques des données biologiques de la « coagulopathie » associée à la COVID-19, l'incidence des événements thromboemboliques et leurs spécificités ainsi que les interventions thérapeutiques potentielles.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus caused a global pandemic within weeks. Many patients with severe COVID-19 present with coagulation abnormalities, including increase D-dimers. This coagulopathy is associated with an increased risk of death. Furthermore, a substantial proportion of patients with severe COVID-19 develop sometimes unrecognized, venous thromboembolic complications. A better understanding of COVID-19 pathophysiology, in particular hemostatic disorders, will help to choose appropriate treatment strategies. A rigorous thrombotic risk assessment and the implementation of a suitable anticoagulation strategy are required. We review here the characteristics of COVID-19 coagulation laboratory findings in affected patients, the incidence of thromboembolic events and their specificities, and potential therapeutic interventions.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Depuis décembre 2019, des cas de pneumonies liés à un nouveau coronavirus ont été signalés en Chine [1]. Ce coronavirus, appelée SARS-CoV-2, provoque une maladie appelée COVID-19 (CORonaVirusDisease de 2019). Il s'agit d'une maladie infectieuse émergente

de type zoonose virale. Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré la COVID-19 pandémie [2].

L'infection par le SARS-CoV-2 se caractérise par sa forte contagiosité et sa létalité potentielle inhabituelle. La compréhension des mécanismes qui sous-tendent l'aggravation de la COVID-19 est importante afin que la prise en charge de ces patients puisse être rapide, voir proactive et afin d'en réduire la mortalité et la morbidité.

\* Correspondance.

Adresse e-mail : z.tazimezalek@gmail.com

Un rapport du CDC chinois (Centre of Disease Control) s'appuyant sur les données de 72 314 cas, fait apparaître plusieurs facteurs de risque associés à une aggravation de la maladie et à une mortalité importante, notamment un âge supérieur à 70 ans, la présence de maladies cardiovasculaires, d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'un cancer et d'une insuffisance respiratoire ou rénale chronique [3]. En Italie, parmi 355 patients décédés, les facteurs de risque prédictifs de décès étaient l'âge élevé, un score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) élevé et la présence de comorbidités. Le nombre moyen de co-morbidités chez les patients décédés était de 2,7 [4].

Certaines anomalies biologiques sont associées à un pronostic plus sombre et/ou à une aggravation imminente, telles la profondeur de la lymphopénie et l'augmentation majeure des marqueurs de l'inflammation (CRP, ferritine, etc.). D'autres anomalies sont observées dans les formes graves comme l'augmentation des transaminases, des LDH, de la troponine et une insuffisance rénale aiguë. Plusieurs données montrent qu'une coagulopathie est également au centre du processus de dégradation de l'état clinique des patients [3–6].

## 1. Anomalies de l'hémostase et infection par le SARS-CoV-2

Pendant l'épidémie chinoise, des troubles de la coagulation étaient initialement décrits dans les premiers cas graves d'infection par le SARS-CoV-2, et cette donnée est également reprise par les équipes européennes [3,6–11]. Les premières anomalies décrites étaient une augmentation marquée des D-Dimères (DD) et une thrombopénie plutôt modérée, corrélées avec un risque plus important d'admission en unités de soins intensifs (USI) et un taux de mortalité plus élevé [5]. Les autres anomalies de l'hémostase étaient rapportées de manière moins constante, voire contradictoire, et leurs implications pronostiques étaient plus controversées, telles un allongement du TCA (temps de céphaline avec activateur) et une diminution du TP (taux de prothrombine).

Les données publiées d'une cohorte de 183 patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés ont révélé un taux de mortalité de 11,5 %. L'augmentation des DD a été constatée chez plus de 71 % des patients décédés dans un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) [8]. Les auteurs décrivent ces anomalies comme une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) telle que définie par le score CIVD de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [12]. Cependant, contrairement aux anomalies notées dans la CIVD classique associée à d'autres septicémies ou chez le polytraumatisé, chez les patients atteints de COVID-19 sévère, l'allongement du TCA et/ou du TP est minime et la thrombopénie modérée. Aussi, les anomalies observées au cours de la COVID-19 sévères ne doivent pas être interprétées à tort comme étant dues à une CIVD, d'autant que le taux de monomères de fibrine n'est pas élevé chez les patients à l'admission [13].

L'implication de l'hypercoagulabilité dans le processus de détérioration des patients COVID-19 est confirmée par une autre étude chinoise qui a analysé les données cliniques et biologiques d'une cohorte de 201 patients hospitalisés dans un tableau de pneumonie. Les patients qui sont décédés des suites d'un SDRA (22 %) présentaient une augmentation significative des DD comparativement aux patients atteints de SDRA ayant survécu (890 vs 5270 ng/mL ;  $p=0,001$ ) [9]. L'étude de Zhou et al. a comparé 54 patients décédés et 137 survivants ; la mortalité hospitalière était associée en analyse multivariée à plusieurs variables dont un âge avancé, un score SOFA > 5 et taux de DD supérieur à 1000 ng/mL ( $p=0,003$ ). Pour un taux de DD supérieur à 1000 ng/mL l'OR de décès était de 18,4 ( $p=0,003$ ) [7]. Une analyse en Irlande note une augmentation significative des DD chez les patients en USI (1003 vs 804 ng/mL ;

$p=0,018$ ) [10]. Enfin, une méta-analyse récente, comprenant six études originales de patients hospitalisés avec des formes modérées ou critiques de la COVID-19 ( $n=1355$ ), conclut que les niveaux de DD sont significativement associés à un risque élevé de mortalité [14]. Par ailleurs, l'élévation du taux de facteur de von Willebrand est retrouvé comme marqueur de sévérité de la maladie [15]. Le Tableau 1 reprend les données des corrélations entre le taux de DD et l'évolution clinique des patients hospitalisés pour COVID-19.

Il est intéressant de noter que l'importance de l'hypercoagulabilité dans le processus de détérioration des patients COVID-19 avait déjà été documentée dans les études menées sur les pneumopathies sévères avec les deux coronavirus humains précédemment décrits, le SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) en 2002–2003 en Chine et le MERS-CoV (*Middle-East Respiratory Syndrome*) en 2012–2013 au Moyen Orient [18]. Parmi plusieurs biomarqueurs testés chez ces patients, les anomalies de la coagulation n'étaient pas similaires à celles observées dans le cadre du SARS-CoV-2 ; l'allongement du TCA et une thrombopénie importante dominaient les anomalies signalées. L'augmentation des DD a été signalée, mais sans être corrélée à un mauvais pronostic [19].

## 2. Événements thrombotiques et COVID-19

Les altérations de l'hémostase et l'état d'hypercoagulabilité qui en résulte sont associées à une augmentation significative des complications thrombotiques, actuellement bien documentée dans la littérature. Ces manifestations thrombotiques n'ont peu ou pas été rapportées dans la littérature chinoise probablement parce que la race et l'ethnicité interviennent dans le risque thrombotique. En effet, les études épidémiologiques notent bien que le risque thrombotique est trois à quatre fois moindre dans la population chinoise comparée à la population caucasienne [20].

Les premières descriptions font état de constatations cliniques de terrain, avec des complications thrombotiques d'autant plus fréquentes que la maladie était sévère. Ces descriptions étaient très variées, allant des classiques thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP), à des thromboses totalement inhabituelles de cathéters de voie centrale ou de voie artérielle, à des thromboses très précoces de filtres d'épuration extra-rénale et de canules d'ECMO. À l'inverse, très peu de complications hémorragiques ont été rapportées, ce qui renforce l'idée d'une hypercoagulabilité compliquant la COVID-19.

Parmi les études chinoises, la première émane de l'hôpital Tongji de Wuhan et rapporte un taux de TVP de 25 % des 81 patients COVID-19 hospitalisés en USI. À noter qu'un dépistage des TVP par écho-Doppler (ED) des membres inférieurs (MI) était réalisé sans toutefois être systématique. Ces patients avaient un taux de DD significativement plus élevés que les patients sans MTEV ( $5200 \pm 300$  vs  $800 \pm 1200$  ng/mL,  $p < 0,001$ ) [21]. Une toute dernière publication rapporte un chiffre beaucoup plus élevé dans deux autres hôpitaux de Wuhan ; 85,4 % des 48 patients hospitalisés en USI, dépistés par écho-Doppler veineux avaient une TVP [22].

Les premières publications européennes émanent des Pays-Bas. Klok et al. rapportent une incidence cumulée de complications thrombotiques de 31 %, après un suivi de 7 jours, chez 184 patients atteints d'une forme grave de COVID-19, admis en USI. L'EP était la complication la plus fréquente (25,8 %). L'existence d'une coagulopathie, évoquée devant un allongement du TQ > 3s et/ou du TCA > 5,1s, était fortement associée aux manifestations thrombotiques avec un Hazard Ratio estimé à 4,1 (IC 95 % 1,9–9,1) [23].

Les données émanant d'une seconde équipe néerlandaise portent sur le suivi de 198 patients COVID-19, dont 37 % hospitalisés en USI. L'incidence globale de la MTEV était de 17 % dont 11 %

**Tableau 1**  
Études détaillant les corrélations entre le taux des D-Dimères et l'évolution des patients hospitalisés pour COVID-19.

	Survivants, non hospitalisés en USI		Décédés, hospitalisés en USI	
	n	Taux des D-Dimères ng/mL, médiane (étendue)	n	Taux des D-Dimères ng/mL, médiane (étendue)
Huang et al. [5]	28	500 (300–1300)	13	2400 (600–14,400)*
Han et al. [11]	49	214 ± 288 <sup>a</sup>	45	1960 ± 3400 <sup>a</sup>
Zhou et al. [7]	137	600 (300–1000)	54	5200 (1500–21,000)**
Tang et al. [8]	162	610 (350–1290)	21	2120 (770–5270)*
Tang et al. [59]	315	1470 (780–4160)	134	4700 (1420–21,000)*
Wu et al. [9]	117	520 (330–930)	184	1160 (460–5370)***
Feng et al. [16]	352	510 (320–1080)	70	1110 (510–4000)**
Chen et al. [6]	161	600 (300–1300)	113	4600 (1300–21,000)*
Middeldorp et al. [24]	123	1100 (700–1600)	75	2000 (800–8100)*
Fogarty et al. [10]	50	804 (513–1290)	33	1003 (536–1782)*
Wang [17]	102	1660 (1010–2850)	36	4140 (1910–13,240)*

USI : unités de soins intensifs. \* < 0.001 ; \*\* < 0.0001 ; \*\*\* avec ou sans SDRA.

<sup>a</sup> Moyenne (écart-type).

symptomatique. Un dépistage de la TVP des MI par écho-Doppler était réalisé chez environ un tiers des patients durant leur séjour hospitalier. L'angioscanner pulmonaire n'a été réalisé que chez les patients qui ont aggravé leur hypoxie ou qui avaient une élévation marquée des DD. L'incidence cumulée de MTEV à j7 et j14 était de 15 % et 34 %. Elle était plus élevée en USI atteignant 48 % à j14. Dans cette étude, après ajustement à l'âge, le sexe et le séjour en USI, la MTEV était associée à un risque de décès multiplié par 3 (HR : 2,9 ; 95 % IC, 1,02–8,0) [24].

En France, Helms et al. rapportent sur une cohorte prospective de 150 patients COVID-19 admis en USI pour SDRA, une incidence globale de MTEV de 18 %, majoritairement des EP. En comparaison à une cohorte historique de patients appariés hospitalisés pour un SDRA non lié à la COVID-19, le risque d'EP est largement supérieur chez les patients COVID-19 (OR : 6,2, 11,7 % vs 2,1 %,  $p < 0,01$ ) [25]. Une seconde étude prospective française portant sur 107 cas consécutifs de patients COVID-19 admis en USI, retrouve une incidence cumulée d'EP de 20,6 %. Les auteurs notent également deux à trois fois plus de cas d'EP comparé à une population appariée, hospitalisée en USI en 2019 pour une pneumopathie sévère non-COVID [26].

La fréquence de la MTEV chez les patients COVID-19 apparaît être ainsi beaucoup plus élevée qu'au cours d'infections respiratoires sévères autres. Dans une méta-analyse de sept études incluant 1783 patients avec SDRA de causes autres que COVID-19, l'incidence de la MTEV était de 12,7 % [27].

D'un point de vue radiologique, trois études analysant les examens par angioscanner pulmonaire réalisés chez des patients atteints de la COVID-19 présentant des difficultés respiratoires, ont noté la présence d'une d'EP sur 20 %, 23 % et 30 % des scanners étudiés [28–30]. Les patients souffrant d'EP étaient plus souvent des hommes (91 % des cas), hospitalisés en USI (74 % des cas), sous ventilation assistée (65 % des cas) [28]. Les auteurs recommandent de modifier les pratiques à l'admission des patients, en privilégiant l'examen par angioscanner pulmonaire, plutôt qu'un simple scanner thoracique, en cas de symptômes respiratoires sévères.

Il est important de noter que près d'un tiers des patients étaient encore hospitalisés au moment de la publication de ces études, suggérant une incidence réelle de la MTEV encore plus importante à la clôture des cas. Ainsi, l'étude actualisée de Klok et al. note après ajustement pour les décès, une incidence cumulée de la MTEV de 49 %, dont 65 cas d'EP à j14 du suivi [31] comparé à 31 % (25 cas d'EP) à j7 [23].

En résumé, du fait de l'hétérogénéité des études, des différences des critères d'inclusion et du risque élevé de biais de sélection, il est difficile de déterminer un taux précis de MTEV chez les patients atteints de la COVID-19. Dans l'ensemble des études observationnelles, la MTEV est signalée chez 15 à 20 % des patients

en hospitalisation conventionnelle et 30 à 35 % en USI. Quand le dépistage de la TVP est systématique, le taux de MTEV peut être supérieur à 50 % en USI. Le **Tableau 2** résume les données des différentes études d'incidence de MTEV au cours de la COVID-19, les méthodes de détection et les traitements anti-thrombotiques associés.

Plusieurs données autopsiques soulignent également la dimension vasculaire de la maladie. Les premières analyses retrouvent dans les formes évoluées, des infarctus pulmonaires et des microthromboses diffuses pulmonaires, glomérulaires et dermiques [38]. Une étude prospective, sur douze autopsies complètes consécutives de patients décédés d'infection par le SARS-CoV-2, note 58 % de TVP avec une EP massive comme cause du décès dans un tiers des cas. Par ailleurs, chez tous les patients ayant une TVP, les thromboses étaient bilatérales [39]. Une seconde étude, rapporte sur une série autopsique de 21 patients COVID-19, quatre cas d'EP mortelles et des microthromboses généralisées dans trois autres cas [40]. Enfin, une série prospective de 11 autopsies note des thrombi des artères pulmonaires chez tous les patients, avec une atteinte segmentaire et/ou sous-segmentaire chez 8 d'entre eux, et cela malgré un traitement thrombo-prophylactique dans 10 des 11 cas analysés [41].

### 3. Particularités diagnostiques de la MTEV et COVID-19

L'approche diagnostique classique avec évaluation de la probabilité clinique d'EP n'est pas forcément efficiente dans ce contexte. Il faut prendre en considération la survenue d'une hypoxémie disproportionnée à l'atteinte parenchymateuse pulmonaire, d'une dysfonction ventriculaire droite aigue inexpliquée ou encore d'une élévation importante et brutale des DD. L'angioscanner pulmonaire peut être difficilement réalisable dans ce contexte notamment chez les patients instables et/ou ventilés en décubitus ventral dans le cadre d'un SDRA.

Chez les patients atteints de la COVID-19, une augmentation du taux de DD > 1500 ng/mL aurait une sensibilité de 85,0 % et une spécificité de 88,5 % pour le diagnostic de la MTEV [21]. Ainsi, une élévation soudaine ou rapide des DD surtook chez un patient en USI, et de plus sous anticoagulant, reflèterait une augmentation de la production de thrombine et une fibrinolyse pouvant suggérer la survenue d'un événement thrombotique. L'écho-Doppler veineux ainsi que l'échographie cardiaque peuvent s'avérer précieux dans un tel contexte. Cependant, un dépistage systématique par écho-Doppler veineux d'une TVP asymptomatique n'est pas recommandé. Il peut comporter un risque accru d'exposition du personnel et d'utilisation non rationnelle des ressources.

Certains auteurs font état d'une discordance et d'une disproportion entre l'incidence de la TVP et celle de l'EP chez les patients

**Tableau 2**  
Incidence de la MTEV et caractéristiques des études chez les patients COVID-19.

		TVP (n)	EP (n)	TVP+EP (%)	Type d'étude et méthodes de diagnostic	Traitement anticoagulant prophylactique	Traitement anticoagulant curatif
Patients hospitalisés en USI	Cui et al. [21] n = 81	20	–	25 %	Rétrospective Dépistage par ED	ND	
	Ren et al. [22] n = 48	5 TVP proximales 36 TVP distales	–	85,4 %	Rétrospective US 100 %	99 %	–
	Klock et al. [23,31] n = 184	1 TVP 2 thromboses de cathéter	25 69	j7 : 27 % j14 : 49 %	Observationnelle	84 %	9,2 %
	Helms et al. [25] n = 150	3 TVP	25	18 %	Prospective	70 %	30 %
	Poissy et al. [26] n = 107	–	22	20,6 %	Observationnelle	99 %	1 %
	Thomas et al. [32] n = 63	1 thrombose jugulaire	10	27 %	Observationnelle	100 %	–
	Litjios et al. [33] n = 26	18 TVP	6	69 %	Rétrospective ED (j2–j7) : 100 %	31 %	69 %
Patients hospitalisés en milieu médical	Voicu et al. [34] n = 56	26 TVP 13 proximales/13 distales	–	46 %	Prospective ED 100 % j10+j18	87 %	13 %
	Middeldorp et al. [24] n = 198	13 TVP proximales 8 TVP distales 1 thrombose membre sup	11	17 % j7/34 % j14 USI : 39 % j7/48 % j14	Observationnelle USI : 34 % Dépistage ED : 27 %	84 %	9,4 %
	Lodigioni et al. [35] n = 388	5 TVP 1 thrombose cathéter	10	21 %	Rétrospective USI : 16 %	75 %	23 %
	Demelo-Rodriguez et al. [36] n = 156	23 TVP/1 TVP proximale 7 thromboses bilatérales	–	14,7 %	Prospective/ED DD > 1000 ng/mL	98 %	–
	Zhang et al. [37] n = 159	66 TVP 23 proximales/43 distales	–	46,1 %	Observationnelle ED : 143 patients	37 %	–
Études de scanner pulmonaire	Leonard Lorat et al. [28] n = 106	ND	32	30 % USI : 75 %	Rétrospective USI : 45 %	40 %	6,5 %
	Grillet et al. [29] n = 100	ND	23	23 % USI : 74 %	Rétrospective USI : 39 %	ND	
	Poyiadi et al. [30] n = 328	ND	72	22 %	Rétrospective	23 %	–

ED : écho-doppler des MI ; EP : embolie pulmonaire ; j : jour ; ND : non-disponible ; TVP : thrombose veineuse profonde ; USI : unités de soins intensifs.

atteints de la COVID-19. En effet, dans une étude italienne les auteurs ont réalisé un écho-Doppler veineux chez 388 patients hospitalisés pour COVID-19 en secteur médical conventionnel (hors USI), et ne retrouvent aucun cas de TVP [42], ce qui est discordant avec les taux d'EP rapportés notamment chez les patients en USI. Classiquement, 70–80 % des EP sont associés à une TVP [43]. Dans le même sens, dans la cohorte de Klock et al. sur 25 cas d'EP, seul 1 patient avait une TVP [23,31].

Par ailleurs, chez les patients atteints de COVID-19, à l'imagerie thoracique, la localisation des obstructions vasculaires pulmonaires est presque toujours segmentaire ou sous segmentaire, intéressant un territoire pulmonaire plus ou moins profond et diffus, prédominant dans la partie inférieure du lobe droit ; ce qui ne correspond pas à l'imagerie habituelle des EP secondaires à la migration d'embolies provenant des veines des MI [44]. Les mêmes constatations sont notées dans les séries autopsiques [41]. Ces divergences pourraient s'expliquer par les différences de « timing » où la procédure de dépistage (ou de diagnostic) a été effectuée. Alternativement, il est proposé que ces obstructions pulmonaires soient plutôt dues à des thrombi formés in situ dans le poumon plutôt qu'à la migration secondaire de caillots, on parle alors de

« coagulopathie intravasculaire pulmonaire » (*COVID-19 associated pulmonary thrombosis*) [10,42,45].

#### 4. Mécanismes de la coagulopathie : au carrefour de l'inflammation et de la coagulation

Les mécanismes impliqués dans la formation d'une thrombose lors de la COVID-19 ne sont pas encore élucidés à ce jour. Le profil d'hypercoagulabilité majeur rencontré au cours de l'infection évoluée par le SARS-Cov-2 est assez original. Il s'agit plus d'une coagulopathie que d'une vraie CIVD comme initialement décrit [8]. Les anomalies de la coagulation décrites sont différentes chez des patients avec SDRA en rapport avec une COVID-19 que celles de patients avec un SRDA non COVID-19, avec un taux de DD plus élevé (4300 vs 2300 ng/mL,  $p < 0,001$ ), un taux de fibrinogène plus élevé (7,0 vs 5,6 g/L,  $p < 0,001$ ) et des anomalies du TP et TCA peu marquées [25]. Cette notion est corroborée par une analyse de l'hémostase réalisée par thrombo-élastographie chez des patients COVID-19, qui note un état d'hypercoagulabilité avec une élévation notable des DD associée à une inflammation majeure. Les modifications portant sur les autres paramètres (taux de plaquettes, TP,

TCA, fibrinogène, antithrombine et protéine C) étaient relativement modestes [46]. Ranucci et al. retrouvent justement ce même profil pro-coagulant spécifique avec une élévation majeure des DD et du fibrinogène corrélée à une élévation de l'IL-6 [47].

En revenant à la chronologie clinico-biologique de l'évolution de cette maladie, l'aggravation rapide des symptômes respiratoires s'accompagne d'une élévation extrêmement marquée des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A et TNF- $\alpha$ ), qu'on appelle communément « orage cytokinique » [7,48,49]. La libération explosive et incontrôlée de ces cytokines pro-inflammatoires a comme conséquence une élévation importante des paramètres biologiques de l'inflammation (CRP, fibrinogène, ferritine). Ce phénomène inflammatoire aigu peut affecter la coagulation et la fibrinolyse et amplifier l'hypercoagulabilité. Il a été démontré que l'excès d'IL-6 peut induire l'expression du facteur tissulaire et initier l'activation de la coagulation et la génération de thrombine [48–50].

Par ailleurs, l'infection par le SARS-CoV-2 peut induire directement ou indirectement une dysfonction de l'endothélium vasculaire, augmentant ainsi le risque de thrombose. Le virus pénètre dans les cellules cibles de l'organisme humain, principalement en se liant à l'Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE-2), fortement exprimée au niveau des cellules alvéolaires, cardiaques mais également de manière moindre sur l'endothélium vasculaire [51,52]. Ceci est bien démontré par l'étude de Varga et al. qui note la présence d'éléments viraux dans la cellule endothéliale et une l'inflammation endothéliale dite "endothélite" [53]. Théoriquement, l'activation de ces cellules endothéliales peut avoir deux conséquences principales. D'abord une réponse immunitaire innée bien coordonnée par le biais du recrutement de cellules immunitaires, de la surexpression de molécules chimiotactiques (ICAM), des molécules d'adhésion (P-sélectine et E-sélectine) et de l'activation des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des plaquettes. En parallèle, lorsque l'endothélium est dysfonctionnel et inflammatoire, il va exprimer le facteur tissulaire, qui est la clé de l'activation de la cascade de coagulation. Ces deux phénomènes ont pour but de contrôler l'infection et réparer les "dégâts" endothéliaux ; ils peuvent devenir particulièrement délétères s'ils sont excessifs et/ou non contrôlés par l'hôte. Un défaut de résolution de la réponse cytokinique (mécanisme non élucidé) serait à l'origine de l'entretien et du maintien de l'activation endothéliale et de la cascade de coagulation, conduisant ainsi à un dysfonctionnement endothélial généralisé. Ces deux phénomènes inflammation/hémostase sont intimement interconnectés et se renforcent mutuellement [48–50]. Il s'agit ainsi d'une "coagulopathie spécifique" des formes sévères du COVID-19 associée à une inflammation majeure. Certains auteurs proposent le terme d'immuno-thrombose, terme introduit en 2013 par Engelmann [54,55].

Il convient de noter que quelques patients COVID-19 ayant développé des anticorps anti-phospholipides (aPL) ont présenté des tableaux d'accident vasculaire cérébral, avec obstruction de plusieurs artères cérébrales et artères de membres [56]. D'autres équipes rapportent des taux élevés d'aPL, retrouvés dans 50 % des cas, non corrélés avec la survenue de thromboses. Il s'agit d'anticorps anti-cardiolipine ou anti- $\beta$ 2-glycoprotéine-1, d'isotype IgM, IgA et/ou IgG, avec des titres peu élevés ou non rapportés. Le lupus anticoagulant est également fréquemment mis en évidence [57]. Il s'agit en réalité d'artefacts de laboratoire pouvant également être liés à l'augmentation de la CRP responsable de faux positifs de la recherche de lupus anticoagulant [58]. Ces anticorps sont précédemment rapportés dans des états cliniques critiques lors d'infections diverses et pourraient être considérés comme un épiphénomène accompagnant l'activation endothéliale et l'orage immuno-inflammatoire. Leur présence expose rarement à des événements thrombotiques.

## 5. Stratégies thérapeutiques anti-thrombotiques

### 5.1. Le rationnel d'un traitement anti-thrombotique

Les anti-thrombotiques sont probablement un traitement à part entière chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Le bénéfice du traitement anticoagulant est rapporté par Tang et al. chez 99 patients ayant reçu une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Malgré plusieurs limites importantes, les auteurs ont conclu qu'un traitement par HBPM semblait associé à une mortalité plus faible chez les patients ayant un taux de DD six fois supérieur à la normale ou  $\geq 3000$  ng/mL (32,8 % vs 52,4 %,  $p=0,017$ ) [59]. Les bénéfices de l'anti-coagulation sont également rapportés par une autre étude portant sur près de 3000 patients hospitalisés pour COVID-19 sévère, dont 28 % recevaient une thromboprophylaxie. La mortalité hospitalière était significativement plus basse chez les patients ventilés sous anticoagulants vs sans anticoagulants (29,1 % vs 62,7 %). En analyse multi-variée, une durée prolongée d'anti-coagulation était associée à une réduction de la mortalité (HR 0,86 par jour d'anticoagulant, 0,82–0,89,  $p < 0,001$ ) [60]. Enfin, dans le suivi actualisé de la cohorte de Klok et al., l'anti-coagulation prophylactique à l'admission était associée à significativement moins de thromboses au moment du suivi (HR 0,29 ; 95 % IC 0,091–0,92) [31].

Il convient de noter qu'une forte proportion de patients atteints de formes sévères du COVID-19 ont développé une MTEV pendant l'hospitalisation en dépit d'une posologie standard de thromboprophylaxie (17 et 59 %) [21,36]. De nombreuses institutions ont ainsi adopté des protocoles de prophylaxie optimisée avec des « doses renforcées » chez les patients graves atteints de COVID-19, même si aucune des études ne permet de comparer différents protocoles thérapeutiques ou différentes molécules [23,24,33]. En effet, les doses dites « standards » d'anti-coagulation préventive peuvent s'avérer insuffisantes, en particulier chez les patients présentant des taux de DD élevés, ou obèses (IMC élevés), ou lors d'une hospitalisation en USI. La présence d'un état inflammatoire et l'hypercoagulabilité majeure entraînent une liaison non spécifique des chaînes d'héparine aux protéines inflammatoires et un déficit acquis en antithrombine, réduisant ainsi la biodisponibilité de l'héparine et compromettant ainsi l'efficacité anticoagulante [61]. Il est intéressant de noter dans l'étude de Ranucci et al. qu'une augmentation des doses d'héparine chez les patients ayant un profil procoagulant s'est accompagné d'une diminution significative des DD et du fibrinogène [47]. Certains auteurs ont même préconisé l'utilisation d'une dose thérapeutique empirique d'anti-coagulation pour les patients COVID-19 gravement malades hospitalisés et ayant une coagulopathie (DD  $\geq 3000$  ng/mL). Cependant, les preuves scientifiques en faveur de cette approche thérapeutique sont actuellement limitées, basées sur des analyses de sous-groupes de séries rétrospectives et/ou monocentriques. Cette hypothèse est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre de plusieurs études (NCT04372589, NCT04367831, NCT04345848, NCT04366960).

Les anticoagulants oraux directs (AODs) ont obtenu des résultats mitigés dans la prophylaxie de la MTEV en milieu médical ou en post-hospitalier [62,63]. Par ailleurs, beaucoup de patients COVID-19 recevront probablement des thérapies (agents antiviraux ou autres traitements expérimentaux) qui peuvent interférer de manière significative avec les AODs [64]. De fait, ils devraient être envisagés avec prudence chez les patients COVID-19.

### 5.2. Protocoles et durée de la thromboprophylaxie

Sur la base des données rapportées dans les paragraphes antérieurs, il est important de considérer les patients atteints de COVID-19 comme à haut risque, voire à très haut risque

**Tableau 3**  
Proposition de protocoles de thromboprophylaxie chez les patients COVID-19.

	Débit de filtration glomérulaire <sup>a</sup> (mL/mn)	Poids 50–99 kg	Poids ≥ 100 kg
Prophylaxie à doses standards/Patients hospitalisés en milieu médical	≥ 30	Enoxaparine 40 mg/j Nadroparine 2 850 UI/j Tinzaparine 4500 UI/j Fondaparinux 2,5 mg/j	Enoxaparine 60 mg/j Nadroparine 5700 UI/j Fondaparinux 5 mg/j
	20–30	Enoxaparine 20 mg/j Tinzaparine 3500 UI/j	HNF 5000 UI × 3/j Cible anti-Xa : 0,50–0,70 IU/mL
	< 20	HNF 5000 UI × 2/j Cible anti-Xa : 0,30–0,50 IU/mL	HNF 5000 UI × 3/j Cible anti-Xa : 0,50–0,70 IU/mL
Prophylaxie à doses majorées/Patients hospitalisés en USI	≥ 30	Enoxaparine 40 mg × 2/j Nadroparine 2850 × 2/j	Enoxaparine 60 mg × 2/j Nadroparine 5700 UI × 2/j
	< 30	HNF 5000 UI × 3/j ou 15 000 UI/24 h en IV continu	HNF 10 000 UI × 2/j ou 20 000 UI/24 h en IV continu

HNF : héparine non fractionnée ; IV : intraveineux ; j : jour ; UI : unités internationales ; USI : unités soins intensifs ; d'après les références : [66–71].

<sup>a</sup> Cockcroft.

thrombotique au moment de leur hospitalisation [65]. L'évaluation de ce risque doit être dynamique et il est recommandé de la répéter à chaque modification du statut clinique du patient. Cette évaluation du risque thrombotique devra inclure également les marqueurs biologiques que sont les taux de DD et du fibrinogène, dont l'augmentation brutale est un indicateur d'une aggravation imminente de la maladie [65–71].

Chez les patients sans co-morbidités significatives, traités en ambulatoire, une anticoagulation préventive systématique n'est pas recommandée. Il en est de même pour les patients mis en quarantaine de manière générale, sans facteur de risque majeur de MTEV. Les patients doivent éviter la sédentarité, la déshydratation et doivent être encouragés à rester actifs avec une mobilisation régulière pendant leur isolement. Il est recommandé d'identifier des candidats possibles à une thromboprophylaxie ambulatoire en fonction de leur profil clinique et des antécédents médicaux (surcharge pondérale, co-morbidités, facteurs de risque cardiovasculaire, immobilisation, antécédent de TVP, traitement hormonal, thrombophilie familiale, cancer actif, etc.).

Tous les patients hospitalisés avec une infection confirmée par le SARS-CoV-2 doivent recevoir une thromboprophylaxie pharmacologique à leur admission, par une HBPM ou par héparine non fractionnée (HNF) en cas d'insuffisance rénale sévère, quelle que soit la raison de l'hospitalisation [70,71].

Pour les patients présentant une forme modérée de la COVID-19, il faut garder à l'esprit que compte tenu de la présence d'un syndrome inflammatoire important (paramètre ne figurant pas dans les différents scores de prédiction du risque thrombotique comme le score de PADOU [72] ou IMPROVE [73]), le risque de MTEV est encore plus élevé. Dans cette évaluation du niveau de risque, il convient de noter que l'obésité est un facteur de risque majeur chez ces patients. En effet, diverses données plaident en faveur d'un impact négatif de l'obésité sur le pronostic des formes sévères de la COVID-19. Dans une étude rétrospective en France, après analyse multivariée, l'OR du risque d'admission en USI, chez les patients les plus obèses a été estimé à 7 (IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> vs < 25 kg/m<sup>2</sup> ; IC 95 %  $p = 0,02$ ) [74]. Les patients ayant un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> ont un risque de faire une EP de 2,7 (95 % IC 1,3–5,5 ;  $p < 0,006$ ) [30]. La dose standard de thromboprophylaxie doit être ajustée si le patient est en surpoids ou obèse [75,76].

Chez les patients atteints de COVID-19 grave, admis aux USI ou sous ventilation assistée, le risque thrombotique est majeur et la prévention pharmacologique est primordiale. Il n'existe actuellement pas d'attitude consensuelle quant à la dose optimale d'anticoagulation pour ces patients. Dans le contexte de l'hypercoagulabilité majeure observée, il est clair qu'une

thromboprophylaxie aux doses standards peut être considérée comme insuffisante compte tenu du sur-risque thrombotique observé. Par conséquent, la plupart des groupes d'experts proposent une thromboprophylaxie à des « doses majorées ou renforcées » ajustées pour l'IMC. Le diagnostic précoce de la coagulopathie identifiée par une augmentation brutale du taux de DD (et du fibrinogène), pourrait contribuer également à adapter la prise en charge de ces patients [77]. Ces différents protocoles de thromboprophylaxie sont détaillés dans le Tableau 3.

Lorsque l'HNF est utilisée, son monitoring est essentiel, car la dose-réponse est imprévisible et la fenêtre thérapeutique étroite. La surveillance porte sur la mesure de l'activité anti-Xa toutes les 48 h et après chaque changement de dose, afin d'éviter les surdosages ou sous-dosages. Chez les patients atteints de COVID-19, la fourchette d'activité anti-Xa recherchée serait comprise entre 0,3–0,5 UI/L en traitement prophylactique et plutôt entre 0,5–0,7 UI/mL en curatif. La mesure du TCA n'est pas fiable dans ce contexte inflammatoire car il ne reflète pas l'effet anti-Xa réel.

La plupart des événements thrombotiques se produisent les trois premières semaines suivant la sortie de l'hôpital. Cette période s'accompagne d'un risque de décès par EP cinq fois plus élevé [74]. En l'absence de données spécifiques au patients COVID-19, il est raisonnable d'envisager une prolongation de la durée thromboprophylaxie pendant au moins deux semaines après la sortie du patient ou après avoir vérifié la normalisation des anomalies biologiques.

Enfin, chez les patients à haut risque d'hémorragie ou ayant des saignements contre-indiquant temporairement la thromboprophylaxie pharmacologique, la compression pneumatique intermittente est recommandée chez les patients en USI.

## 6. Au total

L'infection par le SARS-CoV-2 constitue vraisemblablement une prédisposition à la survenue d'une MTEV, en particulier dans les formes sévères de la maladie. L'incidence des événements thrombotiques est élevée chez les patients hospitalisés, estimée à 15–30 % et encore plus élevée chez les malades en USI.

Il existe une hypercoagulabilité qui accompagne et complique un état inflammatoire majeur dans les formes sévères de la COVID-19. Un taux élevé de DD (≥ 1000 ng/mL) à l'admission est associé à un risque d'aggravation de la pneumonie et d'évolution vers un SDRA est un facteur prédictif de survenue de complications thrombotiques et de décès.

Une évaluation minutieuse et dynamique du risque thrombotique doit être effectuée chez tous les patients atteints de COVID-19, qu'ils soient hospitalisés ou non. Cette évaluation comprend les

facteurs de risque thrombotiques classiques, mais également des paramètres biologiques notamment les DD.

Une anticoagulation préventive est toujours indiquée chez les patients hospitalisés. Son intensité dépend du niveau de risque et de la gravité de la maladie. Les stratégies optimales d'anticoagulation, notamment concernant les doses et la durée de la thromboprophylaxie restent débattues.

### Rôle de(s) l'auteur(s)

L'auteur est l'auteur correspondant, Professeur Tazi Mezalek Zoubida.

L'auteur est à l'origine du projet, de la collecte des données, de l'analyse, du suivi du projet, du recueil des ressources (bibliographie), de la rédaction du manuscrit initial ou relecture/révisions du manuscrit.

### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J* 2020;133(9):1015–24.
- World Health Organization. In: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) situation report; 2004 [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19pdf?sfvrsn=496b04adf\_2].
- Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID 19) outbreak in china summary of a report of 72,314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323(18):1775–6.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844–7.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):1–11.
- Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020;189(6):1060–1.
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1116–20.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009;145(1):24–33.
- Khider L, Gendron N, Goudot G, Chocron R, Hauw-Berlemont C, Cheng C, et al. Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;18(9):2391–9.
- Sakka M, Connors JM, Hekimian G, Martin-Toutain I, Crichi B, Colmegna I, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *J Med Vas* 2020;45(5):268–74.
- Rauch A, Labreuche J, Lassalle F, Goutay J, Caplan M, Charbonnier L, et al. Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(11):2942–53.
- Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features. *Am J Resp Crit Care Med* 2020;201(11):1380–8.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–9.
- De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;534(2):523–34.
- Ng KH, Wu AK, Cheng VC. Pulmonary artery thrombosis in a patient with severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2005;81(956):e3.
- Liao S, Wouffe T, Hyder S, Merriman E, Simpson D, Chuniail S. Incidence of venous thromboembolism in different ethnic groups: a regional direct comparison study. *J Thromb Haemost* 2014;12(2):214–9.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(6):1421–4.
- Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely high incidence of lower extremity deep vein thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation* 2020;142(2):181–3.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foopen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):1995–2002.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorent I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *J Int Care Med* 2020;46(6):1089–98.
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020;142(2):184–6.
- Malato A, Dentali F, Siragusa S, Fabbiano F, Kagoma Y, Boddi M, et al. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus* 2015;13(4):559–68.
- Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels. *Radiology* 2020;296(3):E189–91.
- Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology* 2020;296(3):E186–8.
- Poyiadi N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology* 2020;297(3):E335–8.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148–50.
- Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thromb Res* 2020;191:76–7.
- Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1743–6.
- Voicu S, Bonnin P, Stepanian A, Chousterman BG, Le Gall A, Malissin I, et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(4):15.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9–14.
- Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Munoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macias M, Toledo-Samaniego N, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-Dimer levels. *Thromb Res* 2020;192:23–6.
- Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation* 2020;142(2):114–28.
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020;8(7):681–6.
- Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Int Med* 2020;173(4):268–77.
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020;77:198–209.
- Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Int Med* 2020;173(5):350–61.
- Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost* 2020;120(8):1230–2.
- Palareti G, Antonucci E, Dentali F, Mastroiacovo D, Mumoli N, Pengo V, et al. Patients with isolated pulmonary embolism in comparison to those with deep venous thrombosis. Differences in characteristics and clinical evolution. *Eur J Intern Med* 2019;69:64–70.
- Marongiu F, Mameli A, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis: a clinical pathological entity distinct from pulmonary embolism? *Semin Thromb Hemost* 2019;45(8):778–83.
- Saba L, Sverzellati N. Is COVID evolution due to occurrence of pulmonary vascular thrombosis? *J Thorac Image* 2020. <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0000000000000530>
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report



- of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1738–42.
- [47] Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1747–51.
- [48] Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1559–61.
- [49] Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J Infection* 2020;80(6):607–13.
- [50] Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019;133(9):906–18.
- [51] Monteil V, Kown H, Prado P, Hagelkruys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181(4):905–13.
- [52] Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020;92(6):595–601.
- [53] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417–8.
- [54] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effect or of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13(1):34–45.
- [55] Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hyper coagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta* 2020;507(2):167–73.
- [56] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):e38.
- [57] Harzallah I, Debliquis A, Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):2064–5.
- [58] Joste V, Dragon-Durey MA, Darnige L. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Rev Med Interne* 2018;39:34–41.
- [59] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094–9.
- [60] Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(1):122–4.
- [61] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135(23):2033–40.
- [62] Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368(06):513–23.
- [63] Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365(23):2167–77.
- [64] Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(18):2352–71.
- [65] Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7(5):e362–3.
- [66] Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1023–6.
- [67] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950–73.
- [68] Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res* 2020;7(1):19.
- [69] Oudkerk M, Buller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud T, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology* 2020;297(1):E216–22.
- [70] Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: chest guideline and expert panel report. *Chest* 2020;158(3):1143–63.
- [71] Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Hemost* 2020;18(8):1859–65.
- [72] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. Risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:24–50.
- [73] Spyropoulos AC, Anderson Jr FA, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140(3):706–14.
- [74] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020;28(7):1195–9.
- [75] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, AklEA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl), e195S–e226S.
- [76] Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non hospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2:3198–225.
- [77] Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care* 2020;24(1):364.