

Logo secondaire



Logo de la revue

Des articles



Recherche Avancée

Juin 2021 - Volume 5 - Numéro 6

- Article précédent
- Article suivant

- **Contour**

- introduction
- La coagulopathie des tumeurs malignes
- Thrombose liée au cancer et microangiopathie thrombotique
- Chimiothérapie, coagulopathie et thrombose
- Coagulopathie COVID-19
- Pathogenèse et pertinence de la coagulopathie COVID-19
- Autres voies dans la coagulopathie COVID-19
- Conclusion
- Divulgations
- Les références

- **Images**

- Diaporama
- Galerie
- Exporter le fichier PowerPoint

- **Télécharger**

- PDF
- EPUB

- **Citer**

-
- Copie
- Exporter vers RIS

- Exporter vers EndNote
- **Partager**
 - E-mail
 - Facebook
 - Twitter
 - LinkedIn
- **Favoris**
- **Autorisations**
- **Suite**
 - Citer
 - Autorisations
 - Galerie d'images

Revoir

Physiopathologie de la coagulopathie dans les hémopathies malignes et dans le COVID-19

Lévi, Marcel ^{1,2}

Informations sur l'auteur

¹Department of Medicine and Cardiometabolic Programme-NIHR UCLH/UCL BRC, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

²Department of Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Center (location Academic Medical Center), Amsterdam, The Netherlands

Received: 14 March 2021 / Accepted: 7 April 2021

Correspondence: Marcel Levi (marcel.levi@nhs.net).

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

HemaSphere : juin 2021 - Volume 5 - Numéro 6 - p e571

doi: 10.1097/HS9.0000000000000571

- Ouvert

Métrique

Résumé

De nombreuses maladies graves ayant un impact systémique peuvent provoquer une activation de la coagulation. Alors que l'activation systémique de la coagulation conduit à une coagulopathie qui suit de nombreuses voies d'activation courantes et à l'échec des systèmes anticoagulants régulateurs endogènes, les affections sous-jacentes peuvent utiliser des voies pathogéniques distinctes et peuvent varier dans les manifestations cliniques de la coagulopathie. Le trouble de la coagulation associé aux hémopathies malignes et la coagulopathie de la maladie à

coronavirus 2019 (COVID-19) démontrent clairement de telles différences. Les tumeurs malignes sont associées à la thromboembolie veineuse en raison de l'effet biologique des cellules malignes, des interventions médicales fréquentes ou de la présence de cathéters vasculaires à demeure. La pathogenèse sous-jacente de la coagulopathie associée au cancer repose sur l'activation de la coagulation médiée par des facteurs tissulaires, voies anticoagulantes défectueuses contrôlées par les cytokines, modifications fibrinolytiques et endothélium dysfonctionnel. Il existe un risque supplémentaire causé par les agents anticancéreux, notamment la chimiothérapie et l'immunothérapie. Le facteur pathogénique sous-jacent qui contribue au risque thrombotique associé à la chimiothérapie est la lésion des cellules endothéliales (ou la perte de protection de l'intégrité endothéliale, par exemple, par inhibition du facteur de croissance endothéliale vasculaire). De plus, certains agents anticancéreux peuvent avoir des effets prothrombotiques spécifiques. L'une des caractéristiques remarquables des infections graves au COVID-19 est une coagulopathie qui imite mais n'est pas identique à la coagulation intravasculaire disséminée et à la microangiopathie thrombotique et a été identifiée comme un marqueur puissant d'une issue défavorable. Les infections graves au COVID-19 provoquent des modifications de la coagulation induites par l'inflammation, associées à de graves lésions des cellules endothéliales. Cette coagulopathie contribue probablement à la thrombose microvasculaire pulmonaire, au dépôt de fibrine broncho-alvéolaire (qui est une caractéristique du syndrome de détresse respiratoire aiguë) et aux complications thromboemboliques veineuses.

introduction

Une variété de troubles, y compris des affections infectieuses ou des maladies malignes, peuvent conduire à l'activation de la coagulation. Dans de nombreux cas, cette activation de la coagulation n'entraînera pas de complications cliniques et ne sera même pas détectée par des tests de laboratoire de routine, mais ne peut être mesurée qu'avec des marqueurs moléculaires sensibles pour l'activation des facteurs et des voies de coagulation.¹ Cependant, dans des cas particuliers et si l'activation de la coagulation est suffisamment forte, la numération plaquettaire peut diminuer et les temps de coagulation globaux peuvent s'allonger. Dans sa forme la plus extrême, l'activation systémique de la coagulation est connue sous le nom de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). La CIVD se caractérise par la survenue simultanée d'une thrombose (micro)vasculaire étendue, compromettant ainsi l'apport sanguin à divers organes, ce qui peut contribuer à une défaillance organique.^{3,4} L'activation continue du système de coagulation et d'autres facteurs, tels qu'une synthèse altérée et une dégradation accrue des protéines de coagulation et des inhibiteurs de protéase, peuvent entraîner la consommation de facteurs de coagulation et de plaquettes, entraînant des saignements de divers sites.

Différentes causes sous-jacentes d'activation systémique de la coagulation peuvent conduire à différentes présentations cliniques.^{5,6} Contrairement au patient septique gravement malade avec CIVD aiguë et sévère, associé à un dysfonctionnement de plusieurs organes, les patients atteints de cancer peuvent présenter des manifestations cliniques légères ou prolongées de consommation ou même une maladie subclinique se manifestant uniquement par des anomalies de laboratoire.⁷⁻⁹ Le tableau clinique de la CIVD subaiguë à chronique survient généralement chez les patients présentant des tumeurs malignes solides ou hématologiques plus avancées.¹⁰ Les manifestations cliniques peuvent être dominées par des saignements ou une thromboembolie veineuse et artérielle.¹¹ En revanche, la coagulopathie associée à la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) présente un dépôt localisé de fibrine pulmonaire et une microangiopathie thrombotique ainsi qu'une incidence accrue de thromboembolie veineuse.¹²⁻¹⁴ La coagulopathie accompagnant chacune de ces 2 situations cliniques sera davantage mise en évidence dans les paragraphes suivants.

La coagulopathie des tumeurs malignes

Les patients atteints de tumeurs hématologiques et solides sont vulnérables aux facteurs de risque et aux déclencheurs supplémentaires de la CIVD qui peuvent aggraver la thromboembolie et les saignements.^{10,15} Les facteurs de risque comprennent l'âge avancé, le stade de la maladie et l'utilisation d'une chimiothérapie ou d'un autre traitement antinéoplasique.¹⁶ La CIVD de Frank peut être observée chez les patients atteints de tumeurs malignes et est particulièrement sévère chez les patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, de métastases intravasculaires étendues et d'adénocarcinomes sécrétant des mucines.^{dix}

Les cellules tumorales peuvent exprimer différentes molécules procoagulantes, notamment le facteur tissulaire (TF), qui forme un complexe avec le facteur VII(a) pour activer les facteurs IX et X, et un procoagulant anticancéreux (CP) - une cystéine protéase avec des propriétés d'activation du facteur X.¹⁷ Dans plusieurs cancers, le TF est exprimé par les cellules endothéliales vasculaires ainsi que les cellules tumorales. Le TF semble également être impliqué dans les métastases tumorales et l'angiogenèse. La CP est une endopeptidase que l'on peut retrouver dans des extraits de cellules néoplasiques mais aussi dans le plasma de patients atteints de tumeurs solides. Le rôle exact de la CP dans la pathogenèse de la CIVD liée au cancer n'est pas clair. Les interactions des sélectines P et L avec les cellules cancéreuses peuvent induire la formation de microthrombus plaquettaires et constituent probablement un troisième mécanisme de thrombose liée au cancer. Selon le taux et la quantité d'exposition ou d'afflux de vésicules excrétées provenant de tumeurs contenant du TF, une CIVD non manifeste ou manifeste se développe.¹⁸

De nombreux rapports sur la CIVD et la fibrinolyse compliquant l'évolution des leucémies aiguës ont été publiés. Chez 161 patients consécutifs présentant une leucémie myéloïde aiguë, une CIVD a été diagnostiquée chez 52 (32 %) d'entre eux. Dans la leucémie aiguë lymphoblastique, la CIVD a été diagnostiquée dans 15 à 20 %.¹⁹ Certains rapports indiquent que l'incidence de la CIVD chez les patients atteints de leucémie aiguë pourrait encore augmenter pendant l'induction de la rémission avec la chimiothérapie. Chez les patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (LPA), la CIVD est présente chez plus de 90 % des patients au moment du diagnostic ou après le début de l'induction de la rémission. La pathogenèse de la perturbation hémostatique dans l'APL est liée aux propriétés des cellules malignes et à leur interaction avec les cellules endothéliales de l'hôte. Les cellules APL expriment le TF et le CP qui peuvent initier la coagulation, et elles libèrent l'interleukine (IL)-1 β et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , qui régulent négativement la thrombomoduline endothéliale, compromettant ainsi la voie anticoagulante de la protéine C.^{20, 21} Les cellules APL expriment également des quantités accrues d'annexine II, qui médie une conversion accrue du plasminogène en plasmine.²² Les résultats globaux de ces processus sont la CIVD et l'hyperfibrinolyse, suivies d'une hémorragie majeure menaçant le pronostic vital. L'acide tout-trans-rétinoïque, utilisé pour le traitement d'induction et d'entretien de l'APL, inhibe in vitro et in vivo l'effet délétère des cellules APL et a conduit à une fréquence réduite de mort hémorragique précoce.^{23, 24}

Thrombose liée au cancer et microangiopathie thrombotique

L'épidémiologie du cancer chez les patients qui présentent une thrombose a été étudiée dans 14 études de cohorte avec près de 5000 patients.²⁵ La prévalence moyenne était d'environ 15 % et on peut calculer que le cancer augmente le risque de thrombose d'un facteur 4. Si une chimiothérapie est administrée, le risque relatif augmente encore à 6,5. Des études chez des patientes atteintes d'un cancer du sein sur des agents chimiothérapeutiques (et souvent un traitement hormonal) ont démontré un risque de thrombose à 5 ans allant jusqu'à 10 %. Les facteurs qui augmentent le risque de thrombose chez les patients atteints de tumeurs malignes sont le type de tumeur, le stade de la maladie, le type de chimiothérapie et d'autres problèmes, notamment la présence de cathéters intravasculaires. Le score de Khorana est de plus en plus utilisé comme score de prédiction du risque thrombotique chez les patients atteints de cancer.²⁶ Les patients ayant un score élevé dans cet algorithme doivent être envisagés pour une prophylaxie antithrombotique.^{27, 28}

Outre la thromboembolie veineuse, une autre complication grave du cancer et de la chimiothérapie est la microangiopathie thrombotique. La pathogenèse de la microangiopathie thrombotique dans le cancer reste à élucider avec précision. Il est supposé que les changements liés au cancer dans les cellules endothéliales jouent un rôle central dans le développement du syndrome. Des dommages endothéliaux et un dysfonctionnement ultérieur ont été impliqués dans divers rapports traitant de la microangiopathie thrombotique liée à la chimiothérapie.²⁹ Plus de 90 % des patients atteints de microangiopathie thrombotique liée au cancer ont des tumeurs malignes métastasées, alors qu'en revanche, les patients atteints de microangiopathie thrombotique induite par la chimiothérapie ont une maladie limitée.³⁰ En particulier, la chimiothérapie conventionnelle à haute dose qui est utilisée comme régime de conditionnement avant la greffe de cellules souches autologues ou allogéniques et les nouveaux agents anticancéreux biologiques peuvent provoquer cette complication.

Chimiothérapie, coagulopathie et thrombose

La chimiothérapie augmente le risque de thrombose, principalement en raison de ses effets néfastes sur les cellules endothéliales.¹⁵ Les agents anti-angiogéniques, en particulier en association avec une chimiothérapie conventionnelle (à forte dose), augmentent considérablement ce risque. L'utilisation de la thalidomide (principalement dans le myélome et le carcinome rénal) en association avec la chimiothérapie provoque une thrombose chez 30 à 40 % des patients.^{31, 32} Cette incidence n'est pas significativement différente avec les variantes plus récentes, telles que le lénalidomide et le pomalidomide.³³ Il est à noter que la survenue d'une thrombose veineuse est associée à une mortalité à 6 mois 1,7 fois plus élevée chez les patients atteints de myélome.³⁴ Les agents anti-angiogéniques de nouvelle génération ont été associés à un risque élevé de thromboembolie veineuse mais aussi de thrombose artérielle, vraisemblablement de la même manière en raison de leur effet sur les cellules endothéliales.^{35, 36}

Les cathéters intravasculaires à demeure peuvent fournir une surface sur laquelle la thrombose chez les patients atteints de cancer peut se produire plus facilement, et ce risque est encore accru lorsqu'une infection liée au cathéter est présente. Des essais rétrospectifs ont démontré que le risque de thrombose associée au cathéter est compris entre 5 % et 15 %.^{37, 38} Une étude chez des patients atteints d'une hémopathie maligne a montré que la thrombose non symptomatique avait une incidence encore plus élevée.

L'endothélium vasculaire joue un rôle crucial dans la coagulation et la formation de thrombus (Figure 1). L'endothélium est la principale source de facteur de von Willebrand, la protéine adhésive qui régit l'interaction entre le récepteur de la glycoprotéine Ib à la surface des plaquettes et la paroi vasculaire. De nombreux patients atteints de cancer présentent des taux plasmatiques accrus de facteur de von Willebrand, contribuant potentiellement à une interaction accrue entre les plaquettes et la paroi des vaisseaux.^{15, 39, 40} Des études in vitro ont démontré que la chimiothérapie améliore la réactivité des cellules endothéliales aux plaquettes.⁴¹ De plus, les cellules endothéliales peuvent exprimer le TF et la thrombomoduline (qui module l'activation de la protéine C, un inhibiteur physiologique pivot de la coagulation) à leur surface.^{42, 43} Des études in vitro ont démontré que les cellules endothéliales répondent à certains stimuli, tels que les agents toxiques, avec une régulation négative de l'expression de la thrombomoduline, altérant ainsi la génération de protéine C activée et bloquant cette voie inhibitrice de la coagulation.⁴³ L'utilisation d'une chimiothérapie à haute dose a en effet été associée à une activité réduite du système de la protéine C. Enfin, une myriade de molécules d'adhésion, exprimées par l'endothélium, peuvent réguler la liaison et l'activation des leucocytes à la paroi des vaisseaux, provoquant la libération de diverses cytokines pouvant médier l'activation de la coagulation sanguine et la formation de caillots.^{27, 29, 30, 44, 45} Plus de 200 cas ont été décrits dans la littérature dans plus de 25 publications et études prospectives, montrant que l'incidence de la microangiopathie thrombotique chez les receveurs de chimiothérapie à haute dose varie de 2% à 8%.^{29, 46-51} La microangiopathie thrombotique comprend des syndromes tels que le purpura thrombocytopénique thrombotique et le syndrome hémolytique et urémique, mais également des affections telles que la maladie veino-occlusive rappellent celles observées dans la microangiopathie thrombotique. La microangiopathie thrombotique est causée par une adhérence accrue des plaquettes à l'endothélium conduisant à une agrégation plaquettaire abondante et à une activation provoquant une thrombocytopénie de consommation. Les thrombus plaquettaires formés dans le système vasculaire entraînent une altération de la fonction organique telle qu'une insuffisance rénale ou une maladie neurologique et une fragmentation des globules rouges à la suite d'une hémolyse microangiopathique.⁵² Le pronostic de la microangiopathie thrombotique induite par la chimiothérapie est mauvais : la mortalité était d'environ 30 %, la plupart étant directement causée par la microangiopathie thrombotique.^{29, 50} En outre, les patients survivants peuvent avoir une insuffisance rénale persistante.

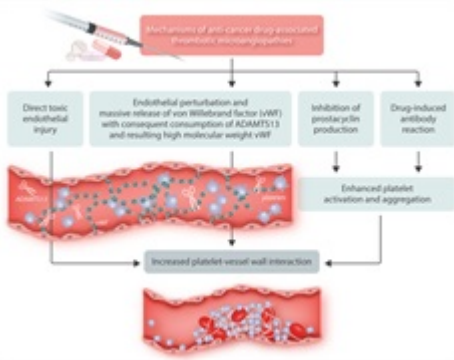


Figure 1.:

Représentation schématique des mécanismes par lesquels divers agents anti-néoplasiques peuvent provoquer une microangiopathie thrombotique en raison d'une interaction accrue entre les plaquettes et la paroi des vaisseaux et contribuer au dysfonctionnement des organes et aux complications vasculaires manifestes.

Coagulopathie COVID-19

Le test de coagulation anormal le plus remarquable chez les patients COVID-19 sévères est un niveau de D-dimère excessivement élevé.⁵³⁻⁵⁵ Une vaste étude de séries de cas COVID-19 a révélé des taux de D-dimères anormalement élevés dans 46 % de tous les cas (43 % chez les patients non sévères contre 60 % chez les patients en soins intensifs gravement malades).⁵⁶ Dans une autre étude, des concentrations accrues de D-dimères étaient liées à un résultat indésirable.⁵³ Dans une enquête sur plus de 300 patients COVID-19, il a été démontré que des niveaux de D-dimères supérieurs à 2,0 mg/L prédisaient la mort avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 83 %.⁵⁷

Chez les patients présentant une infection COVID-19 plus sévère, le temps de Quick n'est que modérément prolongé (environ 3 s).^{55, 57} L'allongement du temps de céphaline activée (aPTT) est moins souvent observé, bien que cela puisse être masqué par des taux élevés de facteur VIII et de fibrinogène qui, dans la plupart des tests, raccourcissent le aPTT.

Un autre défaut de coagulation qui est observé chez les patients les plus gravement atteints est la thrombocytopénie.^{58, 59} La plupart de ces patients ont une numération plaquettaire comprise entre 100 et 150 × 10⁹ /L et une thrombopénie plus sévère est à peine (<5%) observée.^{54, 56} Une méta-analyse a démontré des numérations plaquettaires significativement plus faibles (environ moins 30 × 10⁹ /L [intervalle de confiance (IC) à 95 %], -35 à -29 × 10⁹ /L) chez les patients COVID-19 gravement malades et la thrombocytopénie définie comme étant inférieure à la limite inférieure de la plage de référence était associée à un risque plus de 5 fois plus élevé de maladie grave (rapport de cotes, 5,1 ; IC à 95 %, 1,8-14,6).⁶⁰ Contrairement aux faibles numérations plaquettaires observées dans d'autres infections graves, la thrombocytopénie dans COVID-19 n'a pas été associée de manière significative à la mortalité.^{58, 61}

Les niveaux de facteur de coagulation dans COVID-19 se situent généralement dans la plage normale, mais la concentration plasmatique moyenne de fibrinogène (et dans une moindre mesure de facteur VIII:c) peut être anormalement élevée, ce qui est probablement dû à une réponse de phase aiguë.⁵⁵ Chez les patients très malades, une chute rapide des taux plasmatiques de fibrinogène en dessous de <1,0 g/L a été observée peu de temps avant le décès. Les taux plasmatiques de régulateurs physiologiques de la coagulation tels que la protéine C et l'antithrombine sont légèrement bas, en particulier chez les patients non survivants, mais ces concentrations tombent rarement en dessous de 80 % de la normale.⁵⁵ Plusieurs études ont rapporté une coagulation globale anormale et une augmentation des paramètres viscoélastiques par thrombéléstographie.⁶²

Pathogénèse et pertinence de la coagulopathie COVID-19

Dans les cas graves de COVID-19, les taux circulants de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α et l'IL-1 et l'IL-6, sont nettement augmentés (Figure 2).⁵⁴ IL-6 génère l'expression de TF sur les cellules mononucléées, ce qui entraîne par conséquent la génération de thrombine. Dans un sous-ensemble des patients COVID-19 les plus sévères, une « tempête » de cytokines peut être reconnue avec des niveaux (très) élevés de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires.⁶³ Il a été émis l'hypothèse que ce schéma imite la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire, un syndrome hyper-inflammatoire sous-reconnu caractérisé par une hypercytokinémie fulminante, une activation excessive de la coagulation et une défaillance multiviscérale.⁶⁴

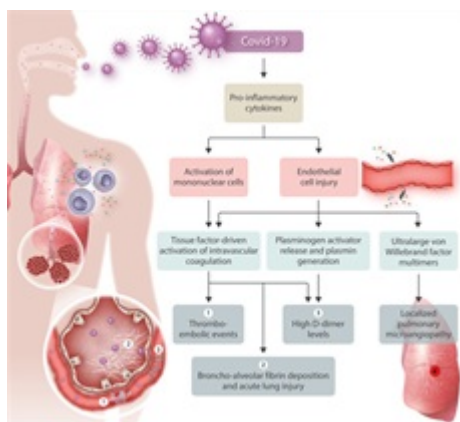


Figure 2.:

Voies pathogénétiques dans la coagulopathie de COVID-19 conduisant à diverses manifestations cliniques prothrombotiques de la maladie.

L'activation des cytokines entraîne l'expression du facteur tissulaire et une lésion endothéliale, entraînant par la suite l'activation de la coagulation, la libération de l'activateur du plasminogène et l'apparition de multimères ultra-larges du facteur von Willebrand en raison de la libération des cellules endothéliales et de l'écrasante de la protéase de clivage ADAMTS-13 ainsi que de l'inhibition de cette clivage dû à des niveaux élevés d'interleukine-6.

Toutes les infections à coronavirus sont associées à un profil fibrinolytique remarquable. Des expériences sur des souris avec une délétion ciblée du gène du plasminogène de type urokinase ont démontré qu'une voie induite par l'urokinase était un facteur important pour la survie.⁶⁵ En outre, chez les patients infectés par le coronavirus 1 du syndrome respiratoire aigu sévère humain, les taux d'activateur tissulaire du plasminogène étaient 6 fois plus élevés que la normale.⁶⁶ Il est probable que la perturbation des cellules endothéliales induite par l'inflammation provoque une libération substantielle d'activateurs du plasminogène, ce qui explique les concentrations élevées de D-dimères chez les patients COVID-19 les plus sévères. De plus, les effets de la plasmine sur les métalloprotéinases peuvent conduire à un remodelage de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi la fuite capillaire et l'œdème pulmonaire. Fait intéressant, les effets du virus sur les activateurs du plasminogène ne se traduisent pas par un état hyperfibrinolytique ou un risque accru d'hémorragie systémique chez les patients atteints de COVID-19.

Il existe une relation marquée entre la coagulation bronchoalvéolaire et la fibrinolyse et le développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), dans lequel le dépôt de fibrine intrapulmonaire résultant d'un renouvellement de fibrine bronchoalvéolaire dérangé est une étape critique.⁶⁷ Le tableau clinique et biologique du SDRA grave chez les patients COVID-19 ventilés et d'importantes anomalies de la coagulation peuvent indiquer un rôle potentiel du renouvellement de la fibrine broncho-alvéolaire chez les patients COVID-19 les plus sévères.⁶⁸

Les modifications de la coagulation associées à l'infection au COVID-19 vont dans le sens d'un état d'hypercoagulabilité qui peut au moins entraîner un risque accru de complications thromboemboliques. L'immobilisation et les lésions vasculaires sont d'autres facteurs qui peuvent augmenter le risque de thrombose. Un grand nombre d'études observationnelles cliniques chez près de 2000 patients suggèrent une incidence de thromboembolie veineuse allant jusqu'à 35% chez les patients atteints de COVID-19 sévère.^{69, 70} Plusieurs études rétrospectives indiquent un risque plus élevé de thromboembolie veineuse chez les patients présentant une coagulopathie COVID-19 plus sévère. Il a été suggéré que la prophylaxie à l'héparine (de faible poids moléculaire) peut réduire le risque de thromboembolie veineuse. De plus, il existe de nombreuses preuves expérimentales et cliniques que l'héparine possède des propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires qui peuvent être pertinentes pour le traitement de « l'immunothrombose ».⁷¹

La pertinence de la thrombose microvasculaire pour le dysfonctionnement des organes a également été suggérée sur la base de rapports pathologiques post-mortem. Plusieurs rapports mettent en évidence l'épaississement de la paroi vasculaire, la sténose de la lumière vasculaire et la formation de microthrombus associés aux résultats du SDRA. Des observations pathologiques comparables ont été faites dans le système vasculaire d'autres organes.⁷²

Pris ensemble, il semble qu'il y ait 2 manifestations cliniques parallèles de la coagulopathie COVID-19 : (1) la thromboembolie veineuse « classique » (vraisemblablement provoquée par l'activation de la coagulation médiée par les cytokines en combinaison avec d'autres facteurs de risque de thrombose) et (2) diffuse microthrombose avec atteinte endothéliale (dans les poumons) directement causée par le coronavirus.⁶¹

Autres voies dans la coagulopathie COVID-19

COVID-19 chevauche diverses autres coagulopathies (Figure 3).⁷³ Certaines caractéristiques imitent les syndromes de libération de cytokines et dans un certain nombre d'études, des anticorps antiphospholipides positifs ont été rapportés (mais jamais confirmés selon les directives actuelles pour la classification du syndrome des antiphospholipides).⁷⁴ L'histopathologie des examens post-mortem chez les patients COVID-19 a montré des dépôts thrombotiques microvasculaires riches en plaquettes typiques dans les petits vaisseaux des poumons le long des foyers d'hémorragie locale et d'accumulation et de piégeage de cellules inflammatoires, telles que les neutrophiles, dans les capillaires alvéolaires. Cette image est compatible avec une microangiopathie thrombotique pulmonaire.⁷⁵ La microangiopathie thrombotique est le résultat d'une adhésion accrue des plaquettes à l'endothélium vasculaire en association avec l'agrégation et l'activation des plaquettes provoquant une thrombocytémie de consommation.⁷⁶ Les thrombus plaquettaires qui en résultent dans la microvascularisation provoquent une altération de la fonction des organes et contribuent classiquement à des complications telles que l'insuffisance rénale ou les maladies neurologiques ainsi que l'hémolyse microangiopathique. La présence d'une microangiopathie thrombotique (au moins localisée) est corroborée par des observations de rapport anormal facteur de von Willebrand/ADAMTS-13. Il est intéressant de noter que l'IL-6 est connue pour inhiber le clivage des multimères ultra-larges du facteur de von Willebrand par l'ADAMTS-13.⁷⁷ Un rapport récent établit également une corrélation entre les faibles taux plasmatiques d'ADAMTS-13 et la mortalité chez les patients COVID-19 gravement malades.⁷⁸ Cependant, à l'heure actuelle, les preuves sont insuffisantes pour soutenir la présence d'une microangiopathie thrombotique systémique.

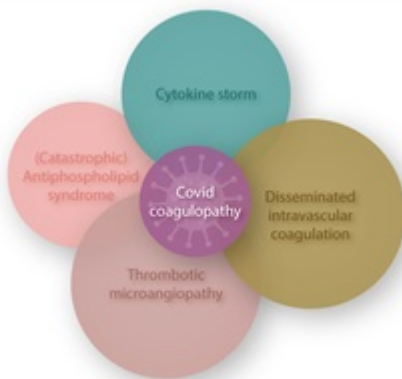


Figure 3.:

La coagulopathie associée au COVID-19 chevauche partiellement la CIVD, le SRC, l'APS et la TMA induits par une infection, cependant, elle ne répond aux critères d'aucune de ces coagulopathies.

APS = syndrome des antiphospholipides ; SRC = syndrome de libération de cytokines ; CIVD = coagulation intravasculaire disséminée ; TMA = microangiopathie thrombotique ; vWF = facteur de von Willebrand.

L'augmentation frappante des complications vasculaires et des changements spécifiques de la coagulation, comme discuté ci-dessus, semble indiquer une implication spécifique des cellules endothéliales dans COVID-19. Le COVID-19 (et d'autres infections à coronavirus) sont des exemples clairs d'infection virale directe des cellules endothéliales.

⁷⁹ En effet, la perturbation et les lésions des cellules endothéliales induites par l'infection et l'inflammation peuvent constituer un excellent support pour la formation de thrombus intravasculaire. Il peut également provoquer une interaction accrue entre les plaquettes et la paroi des vaisseaux, en raison de la libération de multimères de poids moléculaire élevé du facteur de von Willebrand, insuffisamment clivés par un ADAMTS-13 déficient, et entraînant une microangiopathie thrombotique dans la microvascularisation.⁸⁰

Conclusion

Les coagulopathies systémiques suivent des voies pathogéniques communes pour l'initiation, la propagation et la régulation altérée de l'activation de la coagulation, mais des troubles sous-jacents distinctifs, tels que le cancer ou des infections spécifiques telles que COVID-19, peuvent suivre des voies différentielles et présenter des présentations cliniques caractéristiques. Les voies unifiées englobent l'expression médiée par les cytokines du TF et la régulation négative des voies physiologiques anticoagulantes ainsi que la perturbation et les lésions des cellules endothéliales. L'étendue des dommages endothéliaux peut déterminer des défauts hémostatiques supplémentaires spécifiques, tels qu'une microangiopathie thrombotique ou un dépôt de fibrine localisé spécifique à un organe.

Divulgations

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à divulguer.

Les références

1. Levi M, Scully M. Comment je traite la coagulation intravasculaire disséminée. *Du sang*. 2018 ; 131 : 845-854.
 - [cité ici](#) |
 - [PubMed](#) | [Référence croisée](#)
 -
2. Levi M, Seligsohn U. Coagulation intravasculaire disséminée. Dans : Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, et al, éd. *hématologie Williams*. 10e éd. Philadelphie, Pennsylvanie : McGraw Hill ; 2021.
 - [Cité ici](#)
3. Levi M, Ten Cate H. Coagulation intravasculaire disséminée. *N Engl J Med*. 1999 ; 341 : 586–592.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
4. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007; 35:2191–2195.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
5. Squizzato A, Gallo A, Levi M, et al. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: communication from the ISTH SSC Subcommittees on Disseminated Intravascular Coagulation and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:2400–2407.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [CrossRef](#)
 -
6. Iba T, Levy JH, Thachil J, et al. The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thromb Res*. 2019; 179:11–14.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
7. Straub PW. Diffuse intravascular coagulation in liver disease? *Semin Thromb Hemost*. 1977; 4:29–39.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -

8. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: a disease-specific approach. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36:363–365.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
9. Seligsohn U. Disseminated intravascular coagulation. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia, PA: J. B. Lippincott; 2000.
 - [Cited Here](#)
10. Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2019; 45:342–347.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
11. Levi M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res.* 2014; 133(suppl 2):S70–S75.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
12. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7:e438–e440.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
13. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020; 24:360.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#)
14. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020; 48:1358–1364.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#)
 -
15. Leiva O, Newcomb R, Connors JM, et al. Cancer and thrombosis: new insights to an old problem. *J Med Vasc.* 2020; 45:6S8–6S16.
 - [Cited Here](#)
16. Levi M, Sivapalaratnam S. An overview of thrombotic complications of old and new anticancer drugs. *Thromb Res.* 2020; 191(suppl 1):S17–S21.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
17. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:223–233.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -

18. Falanga A, Schieppati F, Russo D. Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41:756–764.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
19. Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Hemost.* 2001; 27:593–604.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
20. Marti-Carvajal AJ, Anand V, Sola I. Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015:CD008562.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#)
21. Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36:388–403.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
22. Stein E, McMahon B, Kwaan H, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009; 22:153–163.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
23. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:1295–1305.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
24. Visani G, Gugliotta L, Tosi P, et al. All-trans retinoic acid significantly reduces the incidence of early hemorrhagic death during induction therapy of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2000; 64:139–144.
 - [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
25. Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thromb Res.* 2001; 102:V187–V194.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
26. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2017; 102:1494–1501.
 - [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -

27. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17:503–522.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
28. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med.* 2012; 7:291–292.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#)
29. Pettitt AR, Clark RE. Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14:495–504.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#)
30. Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66:857–868.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
31. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood.* 2001; 98:1614–1615.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
32. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, et al. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2002; 95:1629–1636.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
33. Li A, Wu Q, Warnick G, et al. The incidence of thromboembolism for lenalidomide versus thalidomide in older patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2020; 99:121–126.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
34. Schoen MW, Carson KR, Luo S, et al. Venous thromboembolism in multiple myeloma is associated with increased mortality. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4:1203–1210.
- [Cited Here](#)
35. Kuenen BC, Rosen L, Smit EF, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study of cisplatin, gemcitabine, and SU5416 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1657–1667.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
36. Dhama SPS, Patmore S, O’Sullivan JM. Advances in the management of cancer-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021; 47:139–149.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#)
 -

37. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25:147–155.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
38. Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, et al. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol.* 2002; 20:3276–3281.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
39. Holler E, Kolb HJ, Hiller E, et al. Microangiopathy in patients on cyclosporine prophylaxis who developed acute graft-versus-host disease after HLA-identical bone marrow transplantation. *Blood.* 1989; 73:2018–2024.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
40. Collins PW, Gutteridge CN, O'Driscoll A, et al. von Willebrand factor as a marker of endothelial cell activation following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10:499–506.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#)
41. Bertomeu MC, Gallo S, Lauri D, et al. Chemotherapy enhances endothelial cell reactivity to platelets. *Clin Exp Metastasis.* 1990; 8:511–518.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
42. Conway EM, Van de Wouwer M, Pollefeyt S, et al. The lectin-like domain of thrombomodulin confers protection from neutrophil-mediated tissue damage by suppressing adhesion molecule expression via nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Exp Med.* 2002; 196:565–577.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
43. Conway EM, Rosenberg RD. Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol Cell Biol.* 1988; 8:5588–5592.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
44. Levi M, ten Cate H, van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med.* 2002; 30(5 suppl):S220–S224.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
45. Doll DC, Yarbro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *Semin Oncol.* 1992; 19:580–596.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#)

46. Snyder HW Jr, Mittelman A, Oral A, et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoabsorption of plasma. *Cancer*. 1993; 71:1882–1892.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
47. Guinan EC, Tarbell NJ, Niemeyer CM, et al. Intravascular hemolysis and renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Blood*. 1988; 72:451–455.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
48. Chappell ME, Keeling DM, Prentice HG, et al. Haemolytic uraemic syndrome after bone marrow transplantation: an adverse effect of total body irradiation? *Bone Marrow Transplant*. 1988; 3:339–347.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#)
49. Antignac C, Gubler MC, Leverger G, et al. Delayed renal failure with extensive mesangiolytic following bone marrow transplantation. *Kidney Int*. 1989; 35:1336–1344.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
50. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Tarbell NJ, et al. Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. *Blood*. 1991; 77:1837–1844.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
51. Juckett M, Perry EH, Daniels BS, et al. Hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1991; 7:405–409.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#)
52. Neild GH. Haemolytic-uraemic syndrome in practice. *Lancet*. 1994; 343:398–401.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
53. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054–1062.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
54. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497–506.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
55. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:844–847.
- [Cited Here](#) |

- [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)

-
-

56. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 381:1708–1720.

- [Cited Here](#) |
- [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)

-
-

57. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1324–1329.

- [Cited Here](#) |
- [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)

-
-

58. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506:145–148.

- [Cited Here](#) |
- [PubMed](#) | [CrossRef](#)

-

59. Brogaard Larsen J, Pasalic L, Hvas AM. Platelets in coronavirus disease. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46:823–825.

- [Cited Here](#) |
- [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)

-
-

60. Favalaro EJ, Lippi G. Maintaining hemostasis and preventing thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-part I. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46:757–762.

- [Cited Here](#) |
- [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)

-
-

61. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med.* 2021; 16:309–312.

- [Cited Here](#) |
- [PubMed](#)

62. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1747–1751.

- [Cited Here](#) |
- [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)

-
-

63. Levi M. Tocilizumab for severe COVID-19: a promising intervention affecting inflammation and coagulation. *Eur J Intern Med.* 2020; 76:21–22.

- [Cited Here](#) |
- [PubMed](#) | [CrossRef](#)

-

64. Valade S, Mariotte E, Azoulay E. Coagulation disorders in hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome. *Crit Care Clin.* 2020; 36:415–426.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
65. Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.* 2013; 4:e00271–e00213.
- [Cited Here](#)
66. Liu ZH, Wei R, Wu YP, et al. Elevated plasma tissue-type plasminogen activator (t-PA) and soluble thrombomodulin in patients suffering from severe acute respiratory syndrome (SARS) as a possible index for prognosis and treatment strategy. *Biomed Environ Sci.* 2005; 18:260–264.
- [Cited Here](#) |
 - [PubMed](#)
67. Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:17–25.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
68. Levi M, Hunt BJ. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4:744–751.
- [Cited Here](#)
69. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. Managing thrombosis and cardiovascular complications of COVID-19: answering the questions in COVID-19-associated coagulopathy. *Expert Rev Respir Med.* 2021 March 14. [Epub ahead of print].
- [Cited Here](#)
70. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020; 29:100639.
- [Cited Here](#)
71. Buijsters B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, et al. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2020; 59:102969.
- [Cited Here](#)
72. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:2103–2109.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [CrossRef](#)
 -
73. Levi M, Thachil J. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy-either, neither, or both. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46:781–784.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -
 -
74. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4:295–306.
- [Cited Here](#) |
 - [View Full Text](#) | [PubMed](#) | [CrossRef](#)
 -

-
- 75. Fox SE, Atmakbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19:the first autopsy series from New Orleans. medRxiv. Preprint posted online April 10, 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20050575.
 - Cited Here
- 76. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2014; 371:654–666.
 - Cited Here |
 - View Full Text | PubMed | CrossRef
 -
 -
- 77. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Effets des cytokines inflammatoires sur la libération et le clivage des multimères ultralarges du facteur de von Willebrand dérivés des cellules endothéliales sous flux. Du sang. 2004 ; 104 : 100-106.
 - cité ici |
 - PubMed | Référence croisée
 -
- 78. Bazzan M, Montaruli B, Sciascia S, et al. Les faibles taux plasmatiques d'ADAMTS 13 sont des prédicteurs de mortalité chez les patients COVID-19. Stagiaire Emerg Med. 2020 ; 15:861-863.
 - cité ici |
 - PubMed | Référence croisée
 -
- 79. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Infection des cellules endothéliales et endothéliite dans COVID-19. Lancette. 2020 ; 395 : 1417-1418.
 - cité ici |
 - PubMed | Référence croisée
 -
- 80. Levi M, Scully M, Singer M. Le rôle d'ADAMTS-13 dans la coagulopathie de la septicémie. J Thromb Haemost. 2018 ; 16:646-651.
 - cité ici |
 - Voir le texte intégral | PubMed | Référence croisée
 -
 -

[Voir la liste complète des références](#)

Copyright © 2021 le(s) Auteur(s). Publié par Wolters Kluwer Health, Inc. au nom de l'Association européenne d'hématologie.

[Voir le texte intégral de l'article](#)

Connexion

Vous pouvez vous connecter avec votre nom d'utilisateur ou votre adresse e-mail ainsi que le mot de passe que vous avez choisi

Abonnés de Lippincott Journals, veuillez vous connecter avec votre nom d'utilisateur ou votre adresse e-mail ainsi que votre mot de passe.

Connexion

Mot de passe oublié?

Vous n'avez pas de compte utilisateur ?

Inscrivez-vous gratuitement chez nous pour enregistrer vos recherches, vos articles favoris et accéder aux alertes de contenu par e-mail.

^Retour au sommet



Ne manquez jamais un numéro

Recevez les nouvelles tables des matières du journal directement dans votre boîte de réception

Parcourir le contenu de la revue

- Le plus populaire
- Pour les auteurs
- À propos de la revue
- Problèmes passés
- Problème actuel
- S'inscrire sur le site
- Recevez des alertes eTOC

Pour les auteurs de revues

- Soumettre un article
- Comment publier avec nous

Service Clients

- Contact us at:
 - EMAIL:
hemasphere@ehaweb.org
 - TEL:
+31 (0)70 3020 099



- Politique de confidentialité (mis à jour le 1er juin 2020)
- Avertissement légal
- Conditions d'utilisation
- Politique de libre accès

- [Retour d'information](#)
- [Flux RSS](#)
- [Plan du site](#)
- [Revue LWW](#)
- [Copyright © 2021](#)
- les auteurs). Publié par Wolters Kluwer Health, Inc. au nom de l'Association européenne d'hématologie.

×

Login

No user account? Register for free. Register for free.

Lippincott Journals Subscribers, use your username or email along with your password to log in.

<input type="text" value="Email or Username"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text" value="Password"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="button" value="Login"/>		

[Forgot Password?](#)

Ce site web utilise des cookies. En continuant à utiliser ce site Web, vous consentez à l'utilisation de cookies. Pour plus d'informations sur les cookies et comment vous pouvez les désactiver, visitez notre [Politique de confidentialité et de cookies](#).

Je l'ai Merci!