

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS  
UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N° 19

**THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par  
Antoine IBOS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 AVRIL 2021

**SUJET : « Premières données sur les complications thrombo-emboliques  
veineuses des malades hospitalisés pour COVID-19 »**

**JURY**

- Pr Claire POUPLARD, pharmacien biologiste médical, PU-PH, hématologie biologique, Hôpital Trousseau, Université de Tours, **Présidente du jury**
- Pr Virginie SIGURET, pharmacien biologiste médical, PU-PH, hématologie biologique, Hôpital Lariboisière, Université de Paris, **Directrice de thèse**
- Pr Yves GRUEL, médecin biologiste médical, PU-PH, hématologie biologique, Hôpital Trousseau, Université de Tours
- Dr Nicole FERREIRA-MALDENT, médecin interniste, PH, médecine interne, Hôpital Bretonneau, Tours
- Dr Eric PIVER, médecin biologiste médical, MCU-PH, biochimie et biologie moléculaire, Hôpital Trousseau, Université de Tours

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

### **ENSEIGNANTS**

#### ***10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ***

|                            |                     |  |
|----------------------------|---------------------|--|
| <b>ALLOUCHI</b>            | <b>Hassan</b>       | CHIMIE PHYSIQUE                            |
| <b>BRAND</b>               | <b>Denys</b>        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| <b>CHEVALIER</b>           | <b>Stéphane</b>     | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE           |
| <b>CHOURPA</b>             | <b>Igor</b>         | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| <b>CLASTRE</b>             | <b>Marc</b>         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| <b>DIMIER-POISSON</b>      | <b>Isabelle</b>     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |
| <b>ENGUEHARD-GUEIFFIER</b> | <b>Cécile</b>       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                       |
| <b>MAHEO</b>               | <b>Karine</b>       | PHYSIOLOGIE                                |
| <b>MAUPOIL-DAVID</b>       | <b>Veronique</b>    | PHARMACOLOGIE                              |
| <b>VIAUD-MASSUARD</b>      | <b>Marie-Claude</b> | CHIMIE ORGANIQUE                           |

#### ***6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS***

|                  |                 |  |
|------------------|-----------------|--|
| <b>ANTIER</b>    | <b>Daniel</b>   | PHARMACIE CLINIQUE                         |
| <b>EMOND</b>     | <b>Patrick</b>  | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| <b>GIRAUDEAU</b> | <b>Bruno</b>    | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| <b>LANOTTE</b>   | <b>Philippe</b> | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| <b>POUPLARD</b>  | <b>Claire</b>   | HEMATOLOGIE                                |
| <b>THIBAUT</b>   | <b>Gilles</b>   | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

#### ***2 PROFESSEURS ÉMERITES***

|                   |                |  |
|-------------------|----------------|--|
| <b>GUILLOTEAU</b> | <b>Denis</b>   | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| <b>BARIN</b>      | <b>Francis</b> | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

### 35 MAITRES DE CONFÉRENCES

|                    |                |  |
|--------------------|----------------|--|
| ALLARD-VANNIER     | Emilie         | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| AUBREY             | Nicolas        | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE           |
| BAKRI              | Françoise      | HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE       |
| BESSON             | Pierre         | PHYSIOLOGIE                                |
| BIRER-WILLIAMS     | Caroline       | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| BONNIER            | Franck         | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| BORDY              | Romain         | PHARMACOLOGIE                              |
| BOUDESOCQUE-DELAYE | Leslie         | PHARMACOGNOSIE                             |
| BOUVIN-PLEY        | Mélanie        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAIBANT           | Martine        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BREDELOUX          | Pierre         | PHARMACOLOGIE                              |
| DAVID              | Stéphanie      | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |
| DELAYE             | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE                       |
| DENEVAULT          | Caroline       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                       |
| DOUZIECH-EYROLLES  | Laurence       | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT        |
| DUMAS              | Jean-François  | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE          |
| GERMON             | Stéphanie      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |
| GLEVAREC           | Gaëlle         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| HERVE-AUBERT       | Katel          | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| JUSTE              | Matthieu       | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |
| LAJOIE             | Laurie         | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| LANOUE             | Arnaud         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| MARC               | Jillian        | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES  |
| MARCHAIS           | Hervé          | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| MAVEL              | Sylvie         | CHIMIE THERAPEUTIQUE                       |
| MUNNIER            | Emilie         | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| OMBETTA-GOKA       | Jean-Edouard   | CHIMIE ORGANIQUE                           |
| UDIN               | Audrey         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| PASQUALIN          | Côme           | PHARMACOLOGIE                              |
| PRIE               | Gildas         | CHIMIE ORGANIQUE                           |
| SOUCE              | Martin         | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| TAUBER             | Clovis         | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| VELGE-ROUSSEL      | Florence       | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |
| VERCOUILLIE        | Johnny         | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| VERGOTE            | Jackie         | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT        |
| VIERRON            | Emilie         | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| ZHANG              | Bei-Li         | PHARMACOLOGIE                              |

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT  
FOUCAULT-FRUCHARD  
RESPAUD

Nicolas  
Laura  
Renaud

BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
PHARMACIE CLINIQUE  
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

#### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER

Antoine

BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

#### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

### 2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC  
MOIRE

Marie-Noëlle  
Nathalie

INRAE  
INRAE

#### 1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX

VINCENT

Filière Pharmacie

#### 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT  
MARLET

Amélie  
Julien

HEMATOLOGIE  
MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ

Arturo Vladimir

BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

Date : 19 avril 2021

L'étudiant  
Monsieur Antoine IBOS

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Véronique Maupoil

## REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Claire POUPLARD qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

À Madame le Professeur Virginie SIGURET qui a accepté d'être ma Directrice de thèse et de m'accompagner avec la plus grande bienveillance vers l'objectif qui est le mien. J'ai eu le privilège de recevoir pendant plusieurs années ses enseignements à la Faculté de Pharmacie de Paris et je lui suis profondément reconnaissant de tout ce qu'elle m'a apporté.

À Monsieur le Professeur Yves GRUEL qui a accepté de faire partie de mon jury, pour le temps qu'il me consacre.

Au Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT qui a également accepté de faire partie de mon jury et de m'accorder du temps.

Au Docteur Eric PIVER pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour avoir gentiment accepté d'être membre de mon jury.

Au Docteur Maxime DELRUE pour sa relecture minutieuse de ma thèse.

À tous les Professeurs, Docteurs, internes, équipes paramédicales qui s'engagent dans la formation des étudiants et qui nous permettent d'en apprendre tous les jours encore un peu plus.

À mes co-internes Inès et Laura avec qui j'ai eu la chance de partager ces derniers mois.

À tous mes amis parisiens que je ne vois que trop rarement.

À ma famille à qui je dois tant.

## TABLE DES MATIERES

|   |    |
|---|----|
| ABREVIATIONS ET SYMBOLES.....   | 8  |
| I. INTRODUCTION GENERALE .....  | 10 |
| A. Chronologie des événements marquants entre fin décembre 2019 et mi-octobre 2020 .....                            | 11 |
| B. Les différents coronavirus .....   | 16 |
| C. Le SARS-CoV-2 .....  | 18 |
| 1. Modes de transmission .....  | 18 |
| 2. Clinique de la COVID-19 .....  | 19 |
| 3. Facteurs de risque de forme grave.....   | 20 |
| 4. Bases du diagnostic biologique .....   | 20 |
| II. ANOMALIES DE L'HEMOSTASE CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISES POUR COVID-19 .....                                     | 22 |
| A. Prévalence des complications thrombo-emboliques veineuses chez les patients hospitalisés pour COVID-19.....      | 22 |
| 1. Les chiffres dans la COVID-19.....   | 22 |
| 2. COVID-19 versus autres pneumopathies .....   | 27 |
| 3. Particularités de la COVID-19 .....  | 28 |
| B. Physio-pathologie des processus thrombotiques chez les patients atteints par une forme grave de la COVID-19..... | 29 |
| C. Caractéristiques biologiques des patients hospitalisés pour COVID-19 .....                                       | 33 |
| 1. Paramètres de l'inflammation.....  | 33 |
| 2. Les leucocytes.....  | 33 |
| 3. Paramètres usuels d'hémostase .....  | 36 |
| III. DISCUSSION .....   | 41 |
| BIBLIOGRAPHIE.....  | 46 |

## ABREVIATIONS ET SYMBOLES

ACE-2 = Enzyme de conversion de l'angiotensine 2  
ASH = *American Society of Hematology*  
CAT = *Calibrated Automated Thrombogram*  
CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*  
CI = Confirmé à l'imagerie  
CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée  
COVID-19 = *Coronavirus disease 2019*  
CRP = Protéine C-réactive  
EP = Embolie pulmonaire  
ETE = Événement thrombo-embolique  
ETEV = Événement thrombo-embolique veineux  
FdR = Facteur de risque  
Fg = Fibrinogène  
FN = Faux négatif  
FT = Facteur tissulaire  
FV = Facteur V  
FVIII = Facteur VIII  
GB = Leucocytes  
GFHT = Groupe Français d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose  
GIHP = Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire  
HBPM = Héparines de bas poids moléculaire  
HR = Hazard ratio  
 $I^2$  = Hétérogénéité  
IC 95 % = Intervalle de confiance à 95 %  
IgG = Immunoglobuline G  
IgM = Immunoglobuline M  
IL = Interleukine  
ISTH = *International Society on Thrombosis and Haemostasis*  
MERS-CoV = *Middle-east respiratory syndrome coronavirus*  
NR = Non renseigné  
NS = Non survivant  
NYHA = *New York Heart Association*  
OMS = Organisation mondiale de la Santé  
OR = Odds ratio  
PNN = Polynucléaires neutrophiles



RT-PCR = *Reverse transcription polymerase chain reaction*  
R0 = Taux de reproduction de base  
S = Survivant  
SARS-CoV = *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*  
SARS-CoV-2 = *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*  
SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aiguë  
Se = Sensibilité  
SIC = *Sepsis-induced coagulopathy*  
Spe = Spécificité  
SRIS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique  
TA = Thrombose artérielle  
TCA = Temps de céphaline avec activateur  
TGT = Test de génération de thrombine  
TNF- $\alpha$  = *Tumor necrosis factor-alpha*  
TQ = Temps de Quick  
TVP = Thrombose veineuse profonde  
UI = Unité internationale  
VN = Valeurs normales  
VPN = Valeur prédictive négative  
VPP = Valeur prédictive positive  
Vs = Versus  
VWF = Facteur Willebrand  
VWF-THPM = Multimères de très haut poids moléculaire du facteur Willebrand  
WMHC = *Wuhan Municipal Health Commission*  
↗ = Augmentation  
↘ = Diminution  
> = Supérieur à  
< = Inférieur à

## I. INTRODUCTION GENERALE

L'histoire du nouveau coronavirus est digne d'un film de science-fiction. Seul, peut-être, un réalisateur du genre aurait pu imaginer qu'au 21<sup>e</sup> siècle, alors que certains préparent des missions pour envoyer l'Homme sur Mars ou que d'autres mettent au point des cœurs artificiels, un virus d'environ 100 nm de diamètre soit responsable, au niveau mondial, d'un désastre médical, économique et social sans précédent. En 2020, pourtant, ces événements ont réellement eu lieu et la pandémie induite par le dénommé virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) aura impacté, d'une façon ou d'une autre, chacun d'entre nous et marquera profondément notre histoire.

Décrit pour la première fois à Wuhan, en Chine, fin 2019, le nouveau coronavirus s'est rapidement propagé à la quasi-totalité des pays du monde en 2020. Si le plus souvent la maladie appelée COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) s'avère bénigne, certains patients développent une pneumopathie sévère nécessitant une hospitalisation voire une prise en charge en unité de soins intensifs. L'affluence soudaine des patients dans les services de réanimation a contraint de nombreux pays comme la France à prendre d'importantes mesures de restriction pour pouvoir assurer la prise en charge de l'ensemble des malades.

Le péril engendré par ce virus a conduit les chercheurs du monde entier à s'y intéresser et rendre ainsi possible une expansion extrêmement rapide des connaissances à son sujet. Jamais dans l'histoire de la médecine la recherche internationale ne s'est focalisée aussi massivement sur une maladie comme cela a été le cas lors des premiers mois de la pandémie. Si la COVID-19 a une présentation majoritairement respiratoire, le SARS-CoV-2 n'atteint pas uniquement les poumons. Dès février 2020, des publications ont rapporté des manifestations thrombotiques chez les malades atteints de COVID-19. Ces travaux rapportaient notamment une fréquence plus élevée d'embolies pulmonaires par rapport à d'autres infections virales. Depuis, d'innombrables articles de qualité variable ont été publiés sur les anomalies de l'hémostase rencontrées chez les patients COVID-19. L'objectif de ce travail de thèse, rédigé entre juillet 2020 et février 2021, a été de réaliser une synthèse bibliographique sur les complications thrombo-emboliques veineuses des patients COVID-19 hospitalisés durant la « première vague » de l'épidémie, c'est-à-dire au cours du premier semestre 2020. Dans un second temps, j'ai également présenté les résultats de quelques méta-analyses publiées fin 2020. Cette thèse ne peut cependant constituer qu'un point d'étape sur ce sujet d'actualité car, au jour d'impression de ce travail, des données continuent d'être publiées et de nombreuses incertitudes restent encore à lever. Il se pourrait donc qu'à l'avenir certains points abordés dans les pages qui suivent deviennent obsolètes.

## A. Chronologie des événements marquants entre fin décembre 2019 et mi-octobre 2020

31 décembre 2019 : l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est informée de l'existence de cas de pneumonies virales d'étiologie inconnue détectés à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine (*who.int* 2020a). La *Wuhan Municipal Health Commission* (WMHC) rapporte sur son site internet l'existence de 27 cas dont 7 formes graves (*reuters.com* 2019). Une publication évoque la date du 12 décembre 2019 pour ce rapport de la WMHC (Cheng *et al.* 2020). Plusieurs patients avaient en commun d'avoir fréquenté le marché aux fruits de mer de Huanan, à Wuhan (*who.int* 2020b).

1<sup>er</sup> janvier 2020 : fermeture du marché aux fruits de mer de Huanan, à Wuhan (*who.int* 2020b).

3 janvier 2020 : à ce jour, 44 cas de pneumonies d'étiologie inconnue ont été déclarés à l'OMS dont 11 cas graves (*who.int* 2020c).

7 janvier 2020 : les autorités chinoises ont découvert que le virus à l'origine de ces pneumonies était un nouveau coronavirus nommé temporairement « 2019-nCoV » (*novel coronavirus* 2019) (*who.int* 2020d ; Zhu *et al.* 2020).

10 janvier 2020 : la séquence du génome du nouveau coronavirus est rendue publique (*virological.org* 2020).

11 janvier 2020 : premier décès lié à ce nouveau virus rapporté par les autorités chinoises (*france24.com* 2020a).

13 janvier 2020 :

- publication par l'OMS du premier protocole pour les tests RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) de détection du nouveau coronavirus (Corman *et al.* 2020) ;
- premier cas confirmé en laboratoire du nouveau coronavirus hors de Chine (en Thaïlande - cas importé de Chine d'une patiente habitant à Wuhan) (*who.int* 2020e).

20 janvier 2020 : la Chine confirme la transmission interhumaine du virus (*reuters.com* 2020).

21 janvier 2020 : premier cas détecté aux Etats-Unis (*who.int* 2020f ; Holshue *et al.* 2020).

23 janvier 2020 : la ville de Wuhan est placée en quarantaine (*lemonde.fr* 2020a).

24 janvier 2020 : trois patients ayant séjourné à Wuhan sont testés positifs au nouveau coronavirus et placés à l'isolement en France. Il s'agit des premiers cas européens déclarés. (*lemonde.fr* 2020b ; Stoecklin *et al.* 2020).

30 janvier 2020 :

- l'OMS déclare que le nouveau coronavirus constitue une urgence de santé publique internationale (*who.int* 2020g) ;
- le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) confirme la première transmission interhumaine du nouveau coronavirus aux Etats-Unis (*cdc.gov* 2020).

11 février 2020 : l'OMS donne le nom de COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) à la maladie provoquée par le nouveau coronavirus (*who.int* 2020h) qui lui prend le nom de SARS-CoV-2 pour *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (*Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses* 2020).

14 février 2020 :

- premier cas confirmé sur le continent africain (*jeuneafrique.com* 2020) ;
- premier décès en France correspondant au premier décès hors d'Asie d'un patient atteint par le SARS-CoV-2 (*lemonde.fr* 2020c).

22 février 2020 : confinement de onze villes du nord de l'Italie (*jdd.fr* 2020).

7 mars 2020 : le seuil des 100 000 personnes testées positives au SARS-CoV-2 dans le monde est franchi (*who.int* 2020i).

10 mars 2020 : confinement étendu à toute l'Italie (*l'express.fr* 2020a).

11 mars 2020 : la COVID-19 est qualifiée de pandémie par l'OMS (*who.int* 2020j).

13 mars 2020 : l'Europe devient l'épicentre de la pandémie (*who.int* 2020k).

17 mars 2020 :

- mise en place du confinement en France (*elysee.fr* 2020) ;
- l'Union Européenne ferme ses frontières extérieures (*service-public.fr* 2020a).

19 mars 2020 : l'Italie devient le pays le plus touché au monde par la COVID-19 avec plus de 3 400 morts (*lemonde.fr* 2020d).

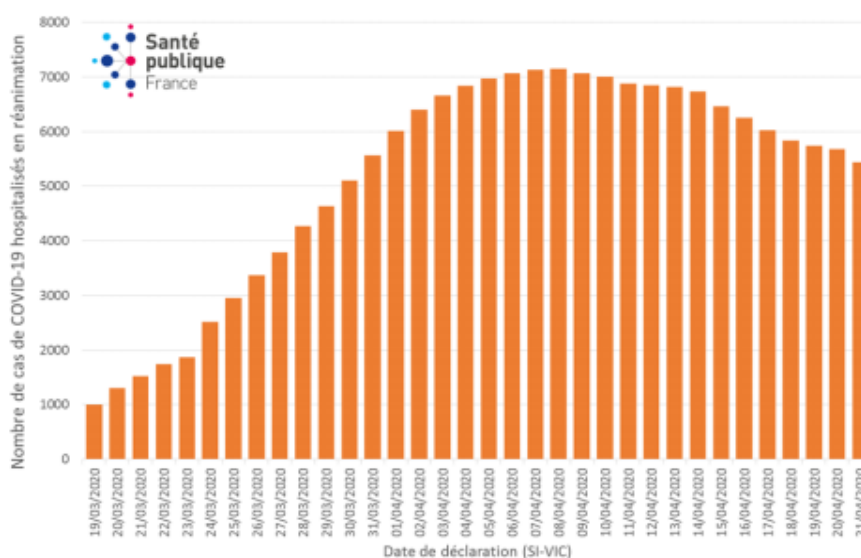
23 mars 2020 : l'état d'urgence sanitaire est déclaré en France (*legifrance.gouv.fr* 2020a).

2 avril 2020 : plus de 3,9 milliards de personnes sont confinées dans le monde (*leparisien.fr* 2020).

3 avril 2020 : plus de 50 000 morts dans le monde de la COVID-19 (*who.int* 2020l).

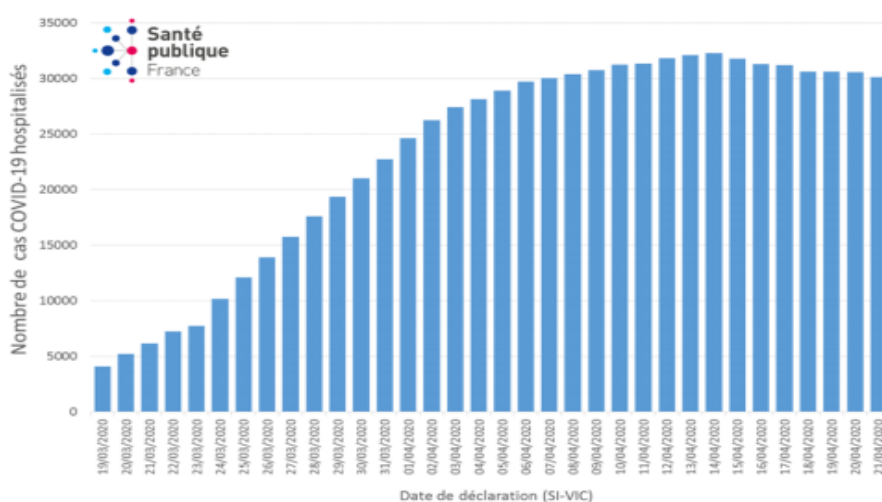
4 avril 2020 : plus d'un million de cas confirmés dans le monde (*who.int* 2020m).

8 avril 2020 : 7 148 patients en réanimation pour COVID-19 en France. C'est le pic à ce jour du nombre de patients pris en charge en même temps en réanimation dans les hôpitaux français pour cette maladie ([solidarites-sante.gouv.fr](https://solidarites-sante.gouv.fr) 2020).



**Figure 1 : nombre journalier de cas de COVID-19 hospitalisés en réanimation en France – D’après Santé publique France ([santepubliquefrance.fr](https://santepubliquefrance.fr) 2020d).**

14 avril 2020 : 32 292 patients hospitalisés pour COVID-19 en France. C'est le pic à ce jour du nombre de patients pris en charge en même temps dans les hôpitaux français pour cette maladie ([france24.com](https://france24.com) 2020b).



**Figure 2 : nombre journalier de cas de COVID-19 hospitalisés en France – D’après Santé publique France ([santepubliquefrance.fr](https://santepubliquefrance.fr) 2020d).**

29 avril 2020 : plus de 10 000 publications sur la COVID-19. Les équipes du monde entier concentrent leurs recherches sur cette pathologie. Beaucoup de ces publications n'ont pas fait l'objet d'une relecture par les pairs (papiers dits « *preprints* ») pour accélérer la transmission des données relatives à cette maladie.

5 mai 2020 : le Royaume-Uni est le premier pays d'Europe à franchir la barre des 30 000 morts (*sudouest.fr* 2020).

11 mai 2020 : levée progressive du confinement en France (*service-public.fr* 2020b).

22 mai 2020 : l'Amérique du Sud devient le nouvel épicode de la pandémie (*cnbc.com* 2020).

27 mai 2020 : seuil des 100 000 morts franchi aux Etats-Unis et près d'1,7 million de cas positifs détectés (*francetvinfo.fr* 2020a).

8 juin 2020 : selon le Directeur général de l'OMS, "bien que la situation en Europe s'améliore, dans le monde elle s'aggrave" (*l'express.fr* 2020b).

25 juin 2020 : l'Agence européenne des médicaments (EMA) recommande l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le remdesivir dans le traitement de la COVID-19 (*ema.europa.eu* 2020). C'est le premier traitement à faire l'objet d'une recommandation de ce type dans cette maladie.

10 juillet 2020 : plus de 30 000 morts en France (*francetvinfo.fr* 2020b).

22 juillet 2020 : plus de 40 000 publications sur la COVID-19.

30 juillet 2020 : après une période de relative accalmie, ré-augmentation depuis plusieurs semaines du nombre de nouveaux cas détectés en France métropolitaine et notamment dans la classe d'âge 20-30 ans (*santepubliquefrance.fr* 2020d).

10 septembre 2020 : progression de la maladie en France dans toutes les classes d'âge (*santepubliquefrance.fr* 2020a).

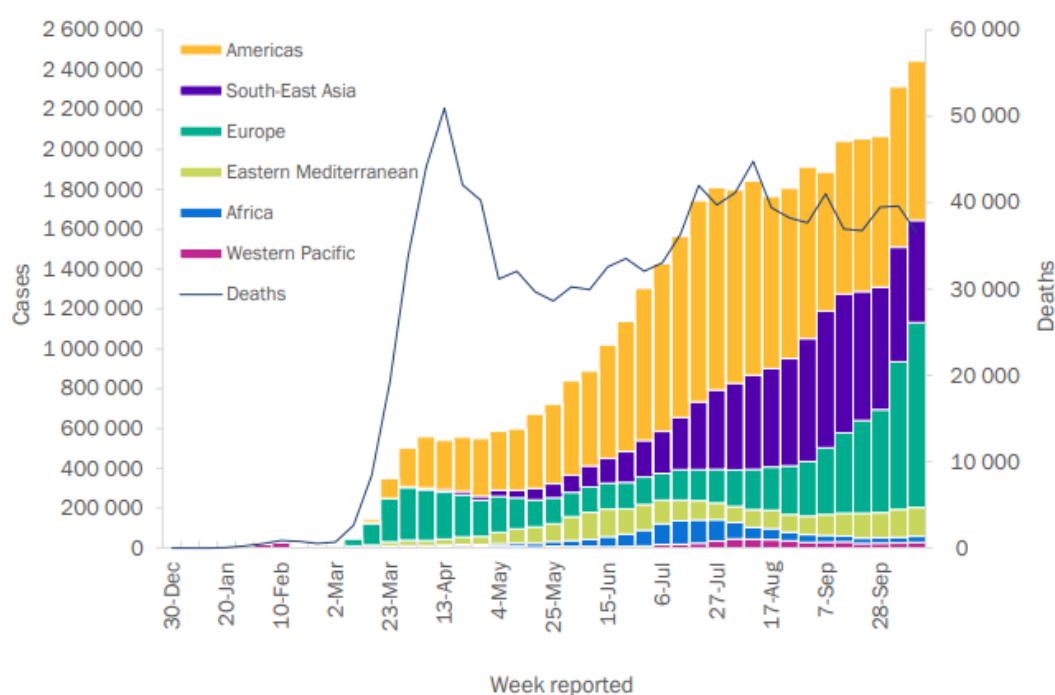
24 septembre 2020 : ré-augmentation exponentielle des admissions en réanimation en France métropolitaine (*santepubliquefrance.fr* 2020c).

15 octobre 2020 : pour l'OMS, l'évolution de l'épidémie en Europe est très préoccupante (*who.int* 2020n).

17 octobre 2020 : un couvre-feu est instauré dans 9 métropoles françaises car le virus se propage de façon importante dans ces zones et que la saturation des services de réanimation est imminente due à la cohabitation de patients COVID-19 et de patients non-COVID-19 (*gouvernement.fr* 2020a).

18 octobre 2020 : (*who.int* 2020o)

- plus de 40 millions de cas diagnostiqués de COVID-19 dans le monde ;
- plus de 1,1 million de décès dans le monde ;
- 215 pays sont à ce jour touchés par la COVID-19 (*cnn.com* 2020) ;
- la **Figure 3** montre qu'au niveau mondial le nombre de nouveaux cas continue d'augmenter mais le nombre de morts est quant à lui relativement stable depuis plusieurs semaines.



**Figure 3** : nombre de cas de COVID-19 et nombre de décès rapportés par semaine et par région du monde entre le 30 décembre 2019 et le 18 octobre 2020 – D'après l'OMS (*who.int* 2020o).

NB : il est à noter que les dates des premiers cas confirmés de SARS-CoV-2 dans les différents pays ont souvent été corrigées après des enquêtes plus approfondies. Par exemple, en Chine, les premiers cas de COVID-19 seraient apparus avant le mois de décembre 2019 (*scmc.com* 2020) et ils seraient apparus avant janvier 2020 en France (*francetvinfo.fr* 2020c ; Deslandes *et al.* 2020). Il est malgré tout difficile de définir le patient dit « zéro » à partir duquel l'épidémie de SARS-CoV-2 s'est propagée, une certaine incertitude plane donc toujours sur ces dates.

## B. Les différents coronavirus

Il existe de très nombreux coronavirus. Ils peuvent être à l'origine d'infections chez les Hommes et les animaux (mammifères et oiseaux). Ce sont des virus zoonotiques. Les coronavirus infectant les humains appartiennent à deux des quatre genres de cette famille de virus : les *alphacoronavirus* et *betacoronavirus*. Le SARS-CoV-2 est la 7<sup>e</sup> espèce de coronavirus découverte pouvant infecter l'Homme (*Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses* 2020).

Les 7 espèces de coronavirus décrites sont les suivantes :

- 4 coronavirus (sérotypes 229E, NL63, OC43, HKU1) qui sont le plus souvent responsables de symptômes peu sévères chez l'immunocompétent ;
- 3 coronavirus (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2) qui ont été à l'origine d'épidémies majeures. Ils sont responsables d'infections respiratoires potentiellement mortelles même si une majorité de patients ont des symptômes peu sévères et un pronostic favorable. Le **Tableau I** présente une comparaison détaillée de ces trois coronavirus.



**Tableau I** : comparaison des trois coronavirus à l'origine d'épidémies.

|   | <b>MERS-CoV</b><br>(middle-east<br>respiratory syndrome<br>coronavirus) | <b>SARS-CoV</b><br>(severe acute<br>respiratory syndrome<br>coronavirus) | <b>SARS-CoV-2</b><br>(severe acute<br>respiratory syndrome<br>coronavirus 2) |
|---|---|--|--|
| <b>Ordre</b>  | <i>Nidovirales</i>  |  |  |
| <b>Famille</b>  | <i>Coronaviridae</i>  |  |  |
| <b>Sous-famille</b>                                     | <i>Orthocoronavirinae</i>   |  |  |
| <b>Genre</b>  | <i>Betacoronavirus</i>  |  |  |
| <b>Sous-genre</b>                                       | <i>Merbecovirus</i>   | <i>Sarbecovirus</i>  | <i>Sarbecovirus</i>  |
| <b>Génome</b>   | ARN monocaténaire linéaire de grande taille de polarité positive        |  |  |
| <b>Enveloppe</b>  | Oui   |  |  |
| <b>Récepteur cellulaire</b>                             | Dipeptidyl peptidase de type 4  | Enzyme de conversion de l'angiotensine 2                                 | Enzyme de conversion de l'angiotensine 2                                     |
| <b>Réservoir probable</b>                               | Chauve-souris   |  |  |
| <b>Hôte intermédiaire probable</b>                      | Dromadaire  | Civette palmiste à masque  | Pangolin   |
| <b>Année d'apparition</b>                               | 2012  | 2002   | 2019   |
| <b>Pays d'apparition</b>                                | Jordanie  | Chine  | Chine  |
| <b>Nombre de pays touchés</b>                           | 27  | 30   | 215*   |
| <b>Nombre de cas avérés en France</b>                   | 2   | 7  | 957 421*   |
| <b>Mode de transmission interhumaine majoritaire</b>    | Voie aérienne -<br>Gouttelettes respiratoires                           |  |  |
| <b>Transmission interhumaine en population générale</b> | Faible ( $R0^{**}$ : 0,6-0,7)   | Modérée ( $2 \leq R0^{**} \leq 3$ )                                      | Modérée ( $2 \leq R0^{**} \leq 3$ )<br>$R$ effectif** = 1,34*                |
| <b>Transmission pendant la période d'incubation</b>     | Inconnue  | Non  | Oui  |
| <b>Epidémie en cours</b>                                | Circonsrite   | Non  | Oui  |
| <b>Nombre de morts</b>                                  | 449<br>(dans le monde en 2019)  | 774<br>(dans le monde)   | 34 048*<br>(en France)   |
| <b>Taux de létalité</b>                                 | 35 %  | 10 %   | 0,3-0,6 %  |
| <b>Médiane d'âge des patients décédés</b>               | 56 ans  | 75 ans<br>(au Canada)  | 84 ans<br>(en France)  |
| <b>Traitement curatif</b>                               | Non   | Non  | Non***   |
| <b>Vaccin</b>   | Non   | Non  | Oui  |

\*au 21/10/2020

\*\* $R0$  = taux de reproduction de base : nombre moyen d'individus immunologiquement naïfs qu'un sujet va infecter après contact (has-sante.fr 2020) lors de l'introduction d'une infection dans une population entièrement susceptible sans mesures de contrôle de la maladie mises en place (santepubliquefrance.fr 2009f). Le risque épidémique survient lorsque ce  $R0$  est  $> 1$ . Dans ce cas, une personne infectée transmet la maladie à plus d'une personne. La maladie peut alors se propager. Tout l'enjeu dans une épidémie est de réduire le  $R$  effectif (taux de reproduction pendant l'épidémie où des mesures de gestion ont été mises en place) pour contrôler la diffusion de la maladie dans la population (mesures barrières). Lorsque le  $R$  effectif est  $< 1$ , la maladie est contrôlée puisqu'un malade contamine moins d'une personne.

\*\*\*recherche active à ce sujet. Au jour d'impression de ce travail, le seul traitement ayant démontré une efficacité sont les corticoides (dexaméthasone) chez les patients gravement atteints par la maladie. La dexaméthasone permet de diminuer la mortalité dans cette population. L'OMS recommande de l'utiliser uniquement chez les patients graves ou critiques pendant une durée de 7 à 10 jours (who.int 2020r). Cependant, à ce jour, il n'existe aucun traitement étiologique validé.

## C. Le SARS-CoV-2

### 1. Modes de transmission

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement via des gouttelettes émises par le malade lorsqu'il parle, tousse, éternue. Un contact rapproché (inférieur à 1 mètre) en face à face et prolongé (supérieur à 15 minutes) avec une personne infectée est le plus souvent nécessaire à la transmission du virus. Des études évoquent néanmoins la possibilité d'une transmission via des microgouttelettes qui resteraient en suspension dans l'air (aérosols). Il a par exemple été démontré dans un restaurant en Chine qu'une personne contaminée par le SARS-CoV-2 (asymptomatique au moment des faits) avait été à l'origine de la contamination de neuf autres personnes dont cinq se trouvant à d'autres tables et à une distance de plus d'un mètre du cas index. Le restaurant était mal ventilé surtout au niveau des trois tables où le virus a circulé et contaminé les clients. L'air conditionné est suspecté d'avoir propagé les microgouttelettes entre les tables. L'hypothèse d'une transmission par aérosol a été retenue après avoir éliminé les autres causes connues de transmission du virus (Li *et al.* 2020). Le SARS-CoV-2 se transmet aussi très probablement de façon indirecte même si ce mode de contamination est difficile à étudier. La contamination se ferait en portant ses mains non lavées et contaminées par le virus à sa bouche, ses yeux ou son nez (*who.int* 2020p).

La compréhension des modes de transmission a guidé l'établissement de recommandations faites par les autorités pour enrayer la propagation de l'épidémie, à savoir, les gestes barrières suivants :

- respecter une distance physique d'au moins un mètre entre chaque personne ;
- porter un masque dès lors que le respect des règles de distance physique n'est pas possible. Le masque est devenu obligatoire en France dans tous les espaces clos depuis le 20 juillet 2020 pour toute personne de 11 ans et plus (*legifrance.gouv.fr* 2020b) ;
- se laver très régulièrement les mains à l'eau et au savon ou avec du gel hydro-alcoolique ;
- éviter de mettre sa main au visage ;
- tousser ou éternuer dans son coude ;
- éviter les accolades et les embrassades, etc.

La période d'incubation médiane de la maladie est d'environ 5 jours mais elle peut aller jusqu'à 14 jours (*who.int* 2020q). Au bout de 11,5 jours suivant l'infection, 97,5 % des malades qui *in fine* développeront des symptômes seront déjà symptomatiques (Lauer *et al.* 2020). L'ARN du SARS-CoV-2 peut être détecté par RT-PCR un à trois jours avant que les patients ne développent des symptômes mais la charge virale est maximale au moment où le patient commence à être symptomatique (*who.int* 2020p). Ces notions permettent une explication à la propagation rapide du virus. En effet, à la différence du SARS-CoV, le SARS-CoV-2 peut se

transmettre durant la période d'incubation (Wei *et al.* 2020). Cette transmission pré-symptomatique<sup>1</sup> est très difficile à contrôler car les personnes malades, sans symptômes, peuvent être amenées à transmettre la maladie plus facilement qu'une personne se sachant malade et adaptant en conséquence son comportement. Environ 50 % des transmissions surviennent durant la phase pré-symptomatique du patient source (cebm.net 2020 ; santepubliquefrance.fr 2020e). La transmission du virus semble particulièrement importante 2 à 3 jours avant l'apparition des signes cliniques (et jusqu'à 8 jours après). Les patients asymptomatiques posent également problème car quelques études suggèrent qu'ils pourraient transmettre la maladie mais probablement moins que les personnes symptomatiques (Y. Wang *et al.* 2020 ; who.int 2020p). Néanmoins, il n'y a pas encore de réponse claire sur ce point. Une étude a par exemple démontré que la capacité des patients symptomatiques et asymptomatiques à transmettre le virus n'était pas significativement différente (OR = 1,212 [IC 95 % : 0,522-2,815]) (Yin et Jin 2020).

## 2. Clinique de la COVID-19

Dès février 2020, l'exemple d'un bateau de croisière, le *Diamond Princess*, où 634 des 3 711 passagers ont été testés positifs au COVID-19 avait mis en lumière l'existence de nombreux cas asymptomatiques. A l'époque, l'estimation de la proportion de patients asymptomatiques était de 17,9 % (Mizumoto *et al.* 2020). Depuis, d'autres données évoquent une proportion plus importante (Nishiura *et al.* 2020). Une synthèse de Santé publique France conclut que près d'un quart (24,3 %) des infections par le SARS-CoV-2 restent asymptomatiques mais cette proportion est hautement variable entre les études (santepubliquefrance.fr 2020e). Il convient de noter que les enfants sont plus souvent asymptomatiques que les autres classes d'âge (He *et al.* 2020).

Une majorité de patients développera donc une forme symptomatique. Les manifestations cliniques les plus fréquemment décrites sont par ordre de fréquence décroissant : la toux, la fièvre, les myalgies, les frissons, l'asthénie, les céphalées, la dyspnée, les maux de gorge, les diarrhées, les rhinorrhées, les nausées, les douleurs thoraciques, l'agueusie, l'anosmie etc. (Burke *et al.* 2020). La COVID-19 peut également entraîner des complications vasculaires et thrombo-emboliques (cf. *infra*) ou encore des atteintes cardiaques, rénales, cutanées, cérébrales, hépatiques... (Gupta *et al.* 2020). Certains patients développent une forme grave de la maladie qui nécessite une hospitalisation, parfois en soins intensifs. En France, 2,9 % des patients testés positifs sont hospitalisés et 18,1 % [IC 95 % : 17,8-18,4] d'entre eux décèdent à l'hôpital. Pour la population générale, le taux de létalité de la COVID-19 est de 0,5 %

---

<sup>1</sup> La phase pré-symptomatique qualifie la période d'incubation de la maladie durant laquelle un patient n'est pas encore symptomatique mais le deviendra dans les jours qui suivent. Ce terme est à différencier des patients qui sont dits asymptomatiques car eux, ne développeront aucun symptôme même après la phase d'incubation.

[IC 95 % : 0,3-0,9] mais une grande variabilité existe selon l'âge des patients infectés : les personnes de 80 ans et plus décèdent dans 8,3 % des cas alors que les décès chez les moins de 20 ans sont extrêmement rares (0,001 %) (Salje *et al.* 2020). Ces chiffres sont à prendre avec précaution car de nombreux malades ne sont pas dépistés (notamment les patients asymptomatiques) donc les taux d'hospitalisation et de létalité sont probablement surestimés. Au début de l'épidémie, les formes graves de la maladie avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) étaient mortelles dans près de 50 % des cas (Sinha *et al.* 2020 ; Armstrong *et al.* 2020), mais avec le temps, des progrès ont été faits et la prise en charge s'est améliorée malgré l'absence de traitement étiologique validé à ce jour. A l'automne 2020, le pourcentage de décès en réanimation est de 35,5 % ([IC 95 % : 31,3-39,9] ;  $I^2 = 97,6$  %) (Armstrong *et al.* 2021).

### 3. Facteurs de risque de forme grave

D'après le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP 2020), les facteurs de risque (FdR) de développer une forme grave de la COVID-19 sont :

- le sexe masculin (sex-ratio homme/femme de 2,7) ;
- un âge  $\geq 65$  ans (les plus de 65 ans représentent plus de 92 % des personnes décédées). Les malades âgés de 50 à 65 ans doivent également être particulièrement prudents (âge moyen en réanimation de 61 ans) ;
- les comorbidités suivantes : antécédents cardiovasculaires (hypertension artérielle compliquée, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque (stade NYHA III ou IV)), diabète non équilibré ou présentant des complications, pathologie chronique respiratoire, insuffisance rénale chronique dialysée, cancer évolutif sous traitement et obésité.

### 4. Bases du diagnostic biologique

Il existe plusieurs types de tests biologiques pour la détection du SARS-CoV-2 :

- les tests virologiques : tests de biologie moléculaire (tests RT-PCR). Ils permettent de savoir si, au moment du test, une personne est infectée ou non par le virus. Les prélèvements sont effectués le plus fréquemment par voie nasale. Ces tests ont comme inconvénient d'avoir des taux de faux négatifs (FN) relativement importants et d'autant plus s'ils sont effectués trop précocement (67 % de FN pour les tests réalisés le 4<sup>e</sup> jour de l'infection) ou trop tardivement (66 % le 21<sup>e</sup> jour). Le taux de FN est au plus bas 8 jours

après l'infection (20 % de FN), soit 3 jours en moyenne après le début des symptômes pour les patients symptomatiques. Les résultats de ces tests doivent donc être interprétés avec prudence d'autant plus si la suspicion clinique est forte (Kucirka *et al.* 2020) ;

- les tests sérologiques : ces tests peuvent détecter la présence d'anticorps à partir d'un prélèvement sanguin. Leurs résultats permettent de savoir si une personne a été en contact ou non dans un passé proche (IgM+) ou plus lointain (IgG+) avec le virus (Yüce *et al.* 2021) ;
- d'autres tests ont été développés avec le temps dont les tests antigéniques qui permettent de détecter les protéines du virus et de tirer les mêmes conclusions que les tests virologiques c'est-à-dire de pouvoir dire si la personne testée est malade ou non au moment où le test est effectué. L'avantage sur les tests RT-PCR est un rendu de résultat plus rapide (inférieur à 30 minutes). Ils sont néanmoins beaucoup moins sensibles que ces derniers. Ils peuvent être utilisés pour participer au dépistage de la population ou en combinaison des tests virologiques pour le diagnostic des malades (Mak *et al.* 2020).

Le triptyque de prise en charge d'un patient atteint par la COVID-19 est le suivant : tester, alerter et protéger (*gouvernement.fr* 2020b). Un patient qui est testé positif au SARS-CoV-2 par RT-PCR est appelé à respecter un isolement strict et une recherche des cas contacts est effectuée. L'isolement doit être maintenu au minimum 10 jours depuis l'apparition de variants du SARS-CoV-2.

## II. ANOMALIES DE L'HEMOSTASE CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISES POUR COVID-19

### A. Prévalence des complications thrombo-emboliques veineuses chez les patients hospitalisés pour COVID-19

#### 1. Les chiffres dans la COVID-19

Chez les patients atteints par la COVID-19, les complications thrombo-emboliques veineuses apparaissent particulièrement fréquentes. Elles le sont d'autant plus que les patients sont gravement atteints (Connors et Levy 2020 ; Helms *et al.* 2020 ; Voicu *et al.* 2020a ; Middeldorp *et al.* 2020). En réanimation, on estime entre 20 et 30 % la fréquence des embolies pulmonaires (EP) au début de la pandémie (Joly *et al.* 2020), pourcentage exceptionnellement élevé pour des patients admis pour une pneumopathie. Habituellement, dans les services de réanimation, il y a entre 5 et 15 % d'événements thrombo-emboliques veineux (ETEV) (Nopp *et al.* 2020). Des thrombi se forment également de façon inhabituellement fréquente dans les circuits de dialyse et les appareils d'oxygénation par membrane extra-corporelle (Joly *et al.* 2020). Plus rarement, certains patients atteints de COVID-19 développent des thromboses artérielles (Abou-Ismaïl *et al.* 2020 ; Klok *et al.* 2020).

Dans les **Tableaux II et III** sont présentées les premières études, pour la plupart rétrospectives, publiées entre les mois d'avril et de mai 2020 concernant les événements thrombotiques observés chez les patients atteints de COVID-19 respectivement en service de médecine conventionnelle et en service de soins intensifs. En fonction de celles-ci, la prévalence des EP ou plus largement des ETEV peut sensiblement varier. Ces différences observées selon les études peuvent s'expliquer par de nombreux facteurs, notamment le schéma de l'étude (rétrospectif ou prospectif), la recherche systématique ou non des EP et/ou des thromboses veineuses profondes (TVP) par imagerie, le type de stratégie thrombo-prophylactique mise en place. De plus, les groupes de patients analysés entre les études ne sont pas toujours comparables en termes de sévérité, certaines menées dans des secteurs d'hospitalisation conventionnelle (**Tableau II**), d'autres en soins intensifs (**Tableau III**). Il est à noter que les patients les plus graves cumulent des facteurs de risque de thrombose (immobilisation totale prolongée, hypoxie majeure, profil biologique très inflammatoire, etc.). Ensuite, la prévalence des ETEV est connue pour être variable entre les ethnies. Par exemple, le risque thrombo-embolique veineux est plus faible chez les patients asiatiques par rapport à celui des patients caucasiens (Tang *et al.* 2020b). Ceci est à prendre en compte dans l'analyse des données sur la COVID-19 car beaucoup d'études proviennent de Chine, pays source de la maladie. Enfin, l'âge moyen des patients analysés peut différer entre les études. Or il s'agit d'un facteur de

risque établi de thrombose veineuse. Ceci peut donc expliquer qu'une étude s'intéressant à des patients plus jeunes relève moins d'ETEV qu'une étude regroupant des patients plus âgés. Cette liste n'est pas exhaustive mais a pour objectif de souligner les précautions à prendre pour la comparaison d'études entre-elles, notamment du fait de la présence d'éléments de variabilité.

Par ailleurs, le taux d'ETEV est très certainement sous-estimé chez les patients atteints de COVID-19 car l'afflux des malades saturant les services hospitaliers a parfois empêché un diagnostic de certitude. Même quand le diagnostic par imagerie était possible techniquement, notamment l'angioscanner thoracique pour l'EP, il fut parfois impossible pour les soignants de mobiliser les patients les plus graves et de les transporter jusqu'au scanner (Al-Ani *et al.* 2020). De plus, le manque de moyens dans les premiers mois de l'épidémie pour assurer la protection du personnel et le risque de contaminer d'autres personnes lors du transfert de ces malades a pu limiter le recours à l'angioscanner (Nopp *et al.* 2020).

Il est à noter que les patients ambulatoires infectés par la COVID-19 ne semblent pas non plus être épargnés par le risque thrombotique (Overstad *et al.* 2020) mais les données les concernant sont encore trop peu nombreuses pour en tirer des conclusions claires quant à la prévalence des ETEV chez les patients non hospitalisés (Nopp *et al.* 2020).

**Tableau II : événements thrombotiques observés chez les patients atteints de COVID-19 en service de médecine conventionnelle.**

| Articles<br>Pays                                     | Type<br>d'étude        | Nombre<br>de<br>patients | Anticoagulation<br>au minimum<br>préventive | Événement<br>thrombo-<br>embolique<br>(ETE) | Événement<br>thrombo-<br>embolique<br>veineux (ETE <sub>V</sub> )                         | Embolie<br>pulmonaire<br>(EP) | Thrombose<br>veineuse<br>profonde (TVP)                    | Thrombose<br>artérielle<br>(TA) | Remarques                                   |
|--|------------------------|--------------------------|---|---|---|-------------------------------|--|---------------------------------|---|
| <b>Lodigiani<br/>et al. 2020</b><br>Italie           | Etude<br>rétrospective | 314                      | > 75% des patients                          | 20/314 :<br>6,4%                            | 12/314 : 3,8%   | 8/314 :<br>2,5%               | NR   | 9/314 :<br>2,9%                 | Imageries non<br>systématiques              |
| <b>Middeldorp<br/>et al. 2020</b><br>Pays-Bas        | Etude<br>rétrospective | 123                      | > 90% des patients                          | NR  | - 4/123 : 3,3%<br>- Incidence<br>cumulée : à<br>J7 (5,8%) ;<br>J14 (9,2%) ;<br>J21 (9,2%) | 2/123 :<br>1,6%               | 2/123 : 1,6%   | NR                              | ETE <sub>V</sub><br>symptomatiques :<br>4/4 |
| <b>Léonard-<br/>Lorant<br/>et al. 2020</b><br>France | Etude<br>rétrospective | 58                       | < 50% des patients<br>au total              | NR  | NR  | 8/58 :<br>13,8% <u>CI</u>     | NR   | NR                              | 84% des EP sous<br>anticoagulants           |
| <b>Grillet<br/>et al. 2020</b><br>France             | Etude<br>rétrospective | 61                       | NR  | NR  | NR  | 6/61 : 9,8%<br><u>CI</u>      | NR   | NR                              | /   |
| <b>Cattaneo<br/>et al. 2020</b><br>Italie            | Etude<br>prospective   | 388                      | Oui   | NR  | NR  | NR                            | - Symptômes<br>de TVP :<br>0/388<br>- TVP : 0/64 <u>CI</u> | NR                              | /   |
| <b>Santoliquido<br/>et al. 2020</b><br>Italie        | Etude<br>prospective   | 84                       | Tous  | NR  | NR  | NR                            | 10/84 : 11,9%<br><u>CI</u>                                 | NR                              | Dépistage<br>systématique                   |

*CI : confirmé à l'imagerie ; J7 : jours 7 ; NR : non renseigné ; > : supérieur à ; < : inférieur à*



**Tableau III : événements thrombotiques observés chez les patients atteints de COVID-19 en service de soins intensifs.**

| Articles<br>Pays                                     | Type<br>d'étude        | Nombre<br>de<br>patients | Anticoagulation<br>au minimum<br>préventive | Evénement<br>thrombo-<br>embolique<br>(ETE)                      | Evénement<br>thrombo-<br>embolique<br>veineux<br>(ETEV)                             | Embolie<br>pulmonaire<br>(EP) | Thrombose<br>veineuse<br>profonde<br>(TVP) | Thrombose<br>artérielle<br>(TA) | Remarques   |
|--|------------------------|--------------------------|---|--|---|-------------------------------|--|---------------------------------|---|
| <b>Lodigiani<br/>et al. 2020</b><br>Italie           | Etude<br>rétrospective | 48                       | Oui   | 8/48 : 16,7%   | 4/48 : 8,3%   | 2/48 : 4,2%                   | NR   | 4/48 : 8,3%                     | Imageries non<br>systématiques                        |
| <b>Middeldorp<br/>et al. 2020</b><br>Pays-Bas        | Etude<br>rétrospective | 75                       | > 90% des<br>patients                       | NR   | - 35/75 : 47%<br>- Incidence<br>cumulée :<br>J7 (26%) ;<br>J14 (47%) ;<br>J21 (59%) | 11/75 : 15%                   | 24/75 :<br>32%                             | NR                              | ETEV symptomatiques :<br>21/35                        |
| <b>Léonard-<br/>Lorant<br/>et al. 2020</b><br>France | Etude<br>rétrospective | 48                       | < 50% des<br>patients                       | NR   | NR  | 24/48 : 50%<br><u>CI</u>      | NR   | NR                              | 84% des EP sous<br>anticoagulants                     |
| <b>Grillet<br/>et al. 2020</b><br>France             | Etude<br>rétrospective | 39                       | NR  | NR   | NR  | 17/39 : 43,6%<br><u>CI</u>    | NR   | NR                              | /   |
| <b>Voicu<br/>et al. 2020a</b><br>France              | Etude<br>prospective   | 56                       | Tous  | NR   | NR  | NR                            | 26/56 :<br>46 % <u>CI</u>                  | NR                              | Dépistage<br>systématique des TVP<br>par écho-Doppler |
| <b>Klok<br/>et al. 2020</b><br>Pays-Bas              | Etude<br>prospective   | 184                      | Tous  | - 75/184 :<br>40,8% <u>CI</u><br>- Incidence<br>cumulée :<br>49% | 68/184 : 37%  | 65/184 :<br>35,3%             | 1/184 :<br>0,5%                            | 7/184 : 3,8%                    | /   |

| Articles<br>Pays                                 | Type<br>d'étude        | Nombre<br>de<br>patients | Anticoagulation<br>au minimum<br>préventive | Événement<br>thrombo-<br>embolique<br>(ETE) | Événement<br>thrombo-<br>embolique<br>veineux<br>(ETEV) | Embolie<br>pulmonaire<br>(EP)  | Thrombose<br>veineuse<br>profonde<br>(TVP) | Thrombose<br>artérielle<br>(TA) | Remarques  |
|--|------------------------|--------------------------|---|---|---|--|--|---------------------------------|--|
| <b>Helms<br/>et al. 2020</b><br>France           | Etude<br>prospective   | 150                      | Oui   | NR  | NR  | - 25/150 :<br>16,7%<br>- 25% <u>CI</u><br>(25/99)                        | 3/150 : 2%                                 | NR                              | Angioscanners réalisés<br>chez 99 patients pour<br>aggravation de l'état ou<br>↗ des D-dimères   |
| <b>Poissy<br/>et al. 2020</b><br>France          | Etude<br>prospective   | 107                      | Tous  | NR  | NR  | - 22/107 :<br>20,6% <u>CI</u><br>- Incidence<br>cumulée :<br>20,4% à J15 | 5/107 :<br>4,7%                            | NR                              | - En période hors<br>COVID-19, le taux d'EP<br>en réanimation est de<br>6,1%<br>- 3 TVP associées à une<br>EP                          |
| <b>Cui<br/>et al. 2020</b><br>Chine              | Etude<br>rétrospective | 81                       | Aucun                                       | NR  | 20/81 : 25%   | NR   | 20/81 :<br>25%                             | NR                              | Les patients ayant un<br>ETEV sont en moyenne<br>significativement plus<br>âgés (68,4 ans) que les<br>patients sans ETEV<br>(57,1 ans) |
| <b>Thomas<br/>et al. 2020</b><br>Royaume-<br>Uni | Etude<br>rétrospective | 63                       | Tous  | NR  | - 6/63 : 9,5%<br>- Incidence<br>cumulée :<br>27%        | 5/63 : 7,9%<br><u>CI</u>   | NR   | NR                              | /  |
| <b>Llitjos<br/>et al. 2020</b><br>France         | Etude<br>rétrospective | 26                       | Tous<br>31% : préventive<br>69% : curative  | NR  | 18/26 : 69%<br><u>CI</u><br>(dépistage<br>systématique) | 6/26 : 23%<br><u>CI</u>  | NR   | NR                              | ETEV : pour 100% des<br>patients quand<br>anticoagulation<br>préventive et 56% quand<br>anticoagulation curative                       |

CI : confirmé à l'imagerie ; J7 : jours 7 ; NR : non renseigné ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; > : supérieur à ; < : inférieur à ; ↗ : augmentation

## 2. COVID-19 versus autres pneumopathies

Les infections et spécialement les pneumopathies à pneumocoque ou induites par le virus de la grippe sont connues pour accroître le risque de développer des ETEV (Konstantinides *et al.* 2019 ; Malas *et al.* 2020). Une étude concernant des patients de réanimation ayant une pneumonie virale due au virus de la grippe H1N1 et ayant un SDRA rapportait une incidence d'ETEV de 44 % malgré la mise en place d'une thrombo-prophylaxie par anticoagulants pour la majorité d'entre eux (Obi *et al.* 2019). L'incidence des ETEV chez les patients contrôles (*i.e.* patients en service de réanimation non infectés par le virus de la grippe H1N1) était de 29 %. Pour les EP, l'incidence était de 29 % chez les patients atteints par le virus H1N1 et de 8,5 % chez les patients contrôles ( $p\text{-value} = 0,06$ ). Par ailleurs, l'étude permettait de conclure à l'efficacité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à posologie préventive pour réduire considérablement le risque d'ETEV dans le groupe atteint par la grippe H1N1 (OR = 0,03 [IC 95 % : 0,003-0,26] ;  $p\text{-value} < 0,05$ ) (Obi *et al.* 2019).

Pour démontrer que la COVID-19 était un contexte clinique associé à un sur-risque de développer un ETEV, une équipe a comparé grâce à un score de propension l'incidence des EP, en soins intensifs, chez des patients atteints de SDRA en contexte de COVID-19 à celle de patients hospitalisés entre 2014 et 2019 pour un SDRA lié à une infection virale ou bactérienne. Les incidences respectives des EP étaient de 11,7 % et 2,1 % ( $p\text{-value} < 0,05$ ) (Helms *et al.* 2020). Une autre équipe a confirmé ce sur-risque en comparant le taux d'EP chez des patients de réanimation pendant une même période de l'année (27 février au 31 mars) entre 2019 (*i.e.* patients contrôles non atteints de COVID-19) et 2020 (*i.e.* patients atteints par la COVID-19) (Poissy *et al.* 2020). Pour les patients atteints de COVID-19, le taux d'EP était de 20,6 % contre 6,1 % en 2019 (augmentation du risque de 14,5 % [IC 95 % : 6,1-22,8]). Sur une période de temps plus longue (entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2019), la fréquence des EP pour des patients atteints de grippe saisonnière et hospitalisés en réanimation était de 7,5 % (Poissy *et al.* 2020).

Les deux autres coronavirus responsables d'épidémies, le SARS-CoV et le MERS-CoV, sont aussi associés à un risque augmenté de manifestations thrombotiques. Les données sur la question sont mieux documentées pour le SARS-CoV qui semble entraîner plus d'ETEV (taux similaire au SARS-CoV-2) que le MERS-CoV (Lew *et al.* 2003 ; Bikdeli *et al.* 2020 ; Giannis *et al.* 2020 ; Nopp *et al.* 2020). Néanmoins, la plupart des études rapportent uniquement des descriptions de cas de thromboses sans qu'il existe à ce jour de chiffres précis issus d'une revue systématique de la littérature quant à la prévalence de ces événements dans ces deux maladies (Umapathi *et al.* 2004).

### 3. Particularités de la COVID-19

Les EP diagnostiquées chez les patients COVID-19 présentent certaines particularités. En règle générale, les EP sont associées à une TVP dans environ 80 % des cas (Palareti *et al.* 2019). Dans la COVID-19, cette association semble peu retrouvée. Sur 184 patients admis en service de réanimation pour infection grave à la COVID-19, un seul a développé une TVP alors que 65 patients ont eu une EP (Klok *et al.* 2020). Autre exemple, sur un échantillon de 107 patients de réanimation seulement 4,7 % d'entre eux ont développé une TVP alors que 20,6 % faisaient une EP et uniquement 3 patients avaient une TVP associée à une EP. L'une des hypothèses des auteurs de cette étude pour expliquer la discordance dans les chiffres entre les EP et les TVP est que ce que l'on appelait jusque-là des EP chez les patients atteints par la COVID-19 seraient en fait plutôt des thromboses pulmonaires *in situ* (Poissy *et al.* 2020). La formation du thrombus se ferait directement au niveau pulmonaire et ne proviendrait pas de la migration embolique d'une thrombose veineuse des membres inférieurs (cf. *infra*). Néanmoins, il convient de noter que la plupart des équipes n'ont pas recherché les TVP de façon systématique car le diagnostic d'une EP suffisait à débiter l'anticoagulation curative. Chez 56 patients de réanimation tous traités au minimum par une thrombo-prophylaxie à posologie préventive, le dépistage systématique des TVP par écho-Doppler montre que leur prévalence est en réalité de 46 % (26/56) (Voicu *et al.* 2020a).

Quelle que soit l'origine de la formation de ces thrombi au niveau pulmonaire, ils sont suspectés de jouer un rôle majeur dans la dégradation de l'état respiratoire des patients et d'être en partie responsables de l'apparition d'un SDRA pouvant conduire au décès (Joly *et al.* 2020 ; Al-Ani *et al.* 2020).

## B. Physio-pathologie des processus thrombotiques chez les patients atteints par une forme grave de la COVID-19

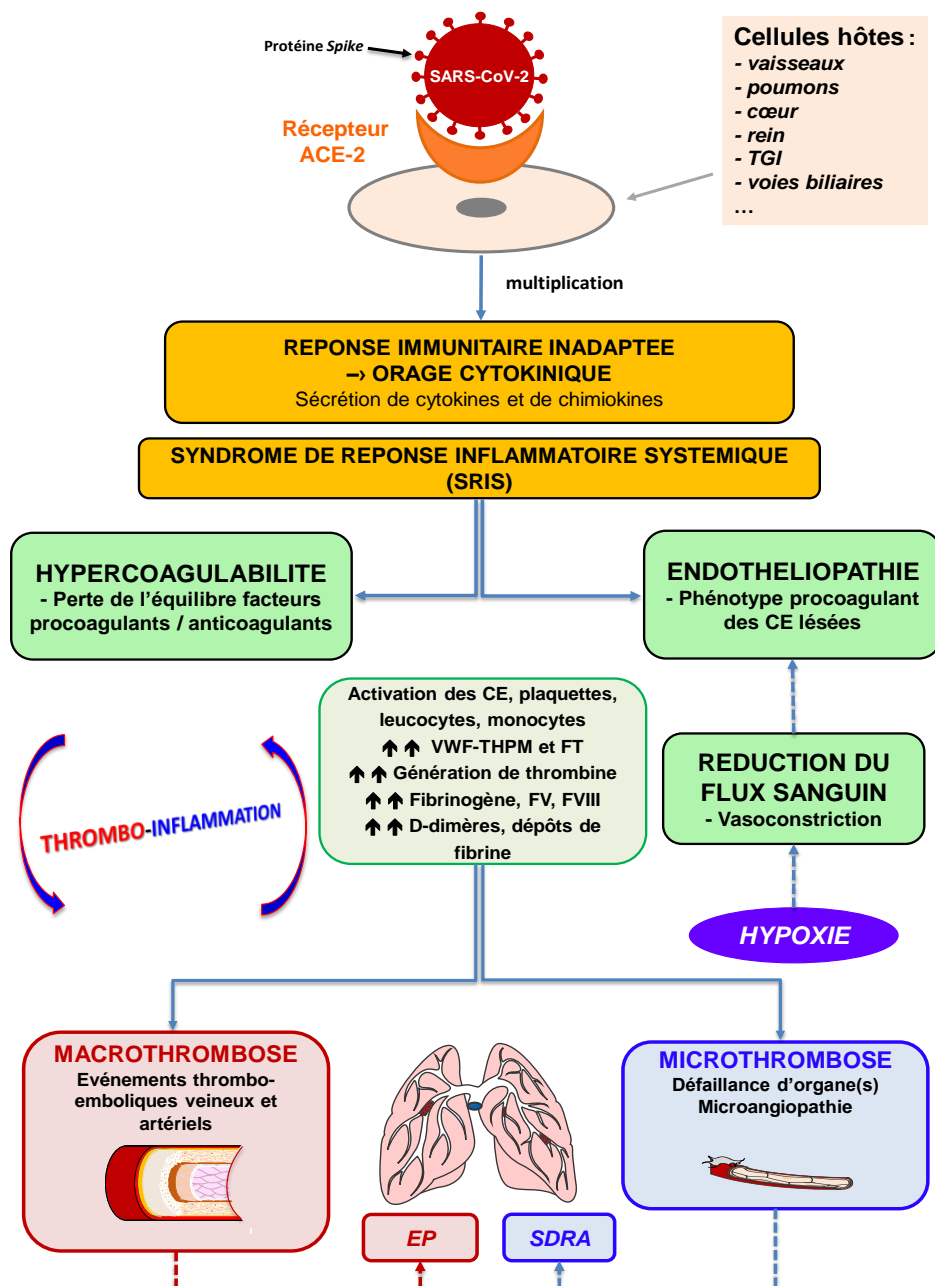
Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules de l'organisme grâce à une protéine présente à sa surface, la protéine *Spike*. Cette protéine S se lie à son récepteur, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (récepteur ACE-2), hautement exprimé sur les cellules épithéliales pulmonaires mais également sur l'endothélium vasculaire de nombreux organes, au niveau rénal par exemple, où il avait été mis en évidence lors de l'épidémie de SARS-CoV (Gabarre *et al.* 2020 ; Joly *et al.* 2020 ; Hamming *et al.* 2004). Une fois dans la cellule, le virus se multiplie. Cette multiplication virale conduit à une inflammation avec la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , etc.) qui entraînera une apoptose des cellules endothéliales. Il est démontré que chez certains patients avec une forme grave de la maladie, la réaction inflammatoire est disproportionnée. La surproduction de cytokines pro-inflammatoires conduit à un « orage cytokinique » qui peut être à l'origine d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). Chez ces mêmes patients, les événements thrombotiques sont excessivement fréquents. Un état pro-inflammatoire est connu pour engendrer un sur-risque de thromboses et les thromboses sont elles-mêmes à l'origine d'un état pro-inflammatoire. Cette boucle qui relie inflammation et thrombose est appelée « thrombo-inflammation » (Marietta *et al.* 2020 ; Levi *et al.* 2020 ; Joly *et al.* 2020 ; Fajgenbaum et June 2020). Il se pourrait que le virus ait un effet propre favorisant les événements thrombotiques en interférant avec les voies de la coagulation (Ackermann *et al.* 2020 ; Nopp *et al.* 2020 ; Gabarre *et al.* 2020 ; Abou-Ismaïl *et al.* 2020 ; Spyropoulos *et al.* 2020). Néanmoins, à ce jour, l'hypothèse la plus probable, si l'on se réfère à d'autres contextes viraux, est que le mécanisme entraînant les événements thrombotiques soit la conséquence de l'environnement hyper-inflammatoire et de l'endothéliopathie induits par le virus lui-même.

Les patients hospitalisés pour COVID-19 cumulent les facteurs de risque de développer des ETEV illustrés par la triade de Virchow : le ralentissement du flux sanguin lié à la stase veineuse (immobilisation prolongée) et à la vasoconstriction (hypoxie), les lésions endothéliales (endothéliopathies) ainsi que l'hypercoagulabilité. En effet, il y a tout d'abord la durée d'hospitalisation des patients COVID-19 qui est particulièrement longue. En moyenne, elle est de 10 à 13 jours d'après le CDC mais en réanimation elle peut être beaucoup plus longue (Lewnard *et al.* 2020) ce qui prolonge donc l'immobilisation et la stase veineuse des patients. Ensuite, l'hypoxie profonde induite par la maladie entraîne une vasoconstriction et donc la réduction du flux sanguin ce qui participe par ailleurs à la dysfonction endothéliale. De plus, la production excessive de cytokines pro-inflammatoires est également à l'origine de la dysfonction endothéliale identifiée chez de nombreux patients atteints par le SARS-CoV-2 (Connors et Levy 2020 ; Abou-Ismaïl *et al.* 2020 ; Joly *et al.* 2020 ; Nopp *et al.* 2020 ; Philippe

*et al.* 2021). Des analyses *post-mortem* ont mis en évidence que les patients décédés de la COVID-19 ont une architecture endothéliale significativement altérée (perturbations des jonctions intercellulaires, détachement de la membrane basale, etc.) par rapport au groupe contrôle (*i.e.* patients décédés du virus de la grippe H1N1). Ils ont également plus de récepteurs ACE-2 au niveau pulmonaire et une angiogenèse pulmonaire accrue (2,7 fois plus importante). Par ailleurs, des thromboses vasculaires étendues avec microangiopathie et occlusion des capillaires alvéolaires sont retrouvées chez les patients décédés de la COVID-19. Neuf fois plus de micro-thrombi sont détectés au sein de leurs capillaires alvéolaires (Ackermann *et al.* 2020). Il convient de noter que chez ces patients, des micro-thrombi sont retrouvés également dans d'autres organes que le poumon (Rapkiewicz *et al.* 2020), ce qui pourrait contribuer à expliquer les multi-défaillances d'organes constatées chez une majorité de patients qui décèdent de la COVID-19 (Du *et al.* 2020 ; Connors et Levy 2020 ; Nopp *et al.* 2020). D'autres analyses *post-mortem* ont mis en évidence une endothélite chez 3 patients atteints par la COVID-19, la présence de particules virales dans les cellules endothéliales, une accumulation de cellules mononucléées au sein du tissu pulmonaire et des cellules en apoptose (Varga *et al.* 2020). L'atteinte de l'endothélium entraîne un relargage massif de multimères de très haut poids moléculaire du facteur Willebrand (VWF-THPM) hyper-adhésifs aux plaquettes et au sous-endothélium (Joly *et al.* 2020). Les taux de facteur Willebrand (VWF) et notamment les VWF-THPM sont augmentés chez une grande majorité de patients hospitalisés pour COVID-19 mais encore plus chez les patients en réanimation (Helms *et al.* 2020 ; Panigada *et al.* 2020). Cette augmentation du VWF s'accompagne d'une diminution modérée de sa protéase spécifique ADAMTS13, et donc d'un déséquilibre de l'axe VWF-ADAMTS13 (Delrue *et al.* 2020). A l'admission à l'hôpital, un taux élevé de VWF est associé à une maladie plus grave et à un besoin d'oxygénation du patient plus important (Rauch *et al.* 2020). Le taux de VWF antigénique est un bon marqueur prédictif du risque de mortalité des malades (Goshua *et al.* 2020 ; Philippe *et al.* 2021). L'atteinte de l'endothélium est responsable également d'une surproduction de facteur tissulaire (FT) à l'origine d'une formation excessive de thrombine et de l'activation des plaquettes (Joly *et al.* 2020). Les D-dimères, marqueurs reflétant l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse réactionnelle, sont retrouvés à des concentrations particulièrement augmentées chez les patients hospitalisés pour COVID-19 (cf. *infra*). Enfin, un déséquilibre entre facteurs pro-coagulants et anticoagulants physiologiques s'installe en faveur des premiers. Le facteur VIII (FVIII) est un facteur pro-coagulant très augmenté chez les patients COVID-19 de réanimation, secondairement à l'augmentation du VWF (Helms *et al.* 2020 ; Y. Zhang *et al.* 2020 ; Panigada *et al.* 2020 ; Goshua *et al.* 2020 ; Spyropoulos *et al.* 2020). À des taux élevés dans le plasma, c'est un facteur de risque de développer des thromboses (Y. Zhang *et al.* 2020 ; Rauch *et al.* 2020). De même, le facteur V (FV) et le fibrinogène sont excessivement augmentés à des niveaux rarement atteints notamment pour le FV (Helms *et al.* 2020 ; Connors et Levy 2020 ; Abou-Ismaïl *et al.* 2020 ; Al-Ani *et al.* 2020 ; Voicu *et al.* 2020b). Concernant les inhibiteurs physiologiques de la

coagulation, l'antithrombine, la protéine C et son cofacteur la protéine S sont retrouvés normaux ou faiblement diminués chez les patients hospitalisés (Joly *et al.* 2020 ; Connors et Levy 2020 ; Y. Zhang *et al.* 2020 ; Voicu *et al.* 2020b).

C'est probablement l'association de l'ensemble de ces éléments qui permet d'expliquer la proportion si importante des macro et micro-thromboses observées chez les patients COVID-19 les plus gravement atteints (Voicu *et al.* 2021). La limitation précoce de l'inflammation pourrait diminuer ces événements. Ainsi, la compréhension fine de la physiopathologie de cette maladie est essentielle pour permettre une prise en charge globale plus efficace et notamment pour prévenir les ETEV (Bikdeli *et al.* 2020 ; Joly *et al.* 2020 ; Connors et Levy 2020 ; Akima *et al.* 2020 ; *thelancet.com* 2020 ; Han *et al.* 2020 ; Y. Zhang *et al.* 2020 ; Spyropoulos *et al.* 2020). La **Figure 4** résume la physio-pathologie suspectée de la COVID-19 chez les patients faisant une forme grave de la maladie. À ce jour, de nombreuses pistes restent encore à explorer comme celle du système du complément qui pourrait avoir un rôle important, notamment dans les formes graves (Abou-Ismaïl *et al.* 2020 ; O'Sullivan *et al.* 2020).



**Figure 4 : physio-pathologie suspectée de la COVID-19 chez les patients présentant une forme grave de la maladie.** À partir de l'entrée du virus dans les cellules de l'organisme, la figure résume les liens qui existent entre inflammation et thrombose. ACE-2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2, CE : cellules endothéliales, EP : embolie pulmonaire, FT : facteur tissulaire, FV : facteur V, FVIII : facteur VIII, SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, TGI : tractus gastro-intestinal, VWF-THPM : multimères de très haut poids moléculaire du facteur Willebrand – D'après Joly et al. 2020 (avec l'autorisation de l'auteur).



## C. Caractéristiques biologiques des patients hospitalisés pour COVID-19

Les patients hospitalisés pour une infection par le SARS-CoV-2 ont fréquemment des anomalies biologiques marquées et notamment des anomalies des paramètres d'hémostase. Dans les tableaux ci-après (**Tableaux IV à VII**), j'ai rassemblé les résultats d'études publiées lors des premières semaines de la pandémie. J'ai restreint mon champ de recherche à certains examens biologiques, notamment à ceux facilement accessibles partout dans le monde, comme les leucocytes, dont les anomalies sont fréquentes et permettent d'évaluer le pronostic des malades.

### 1. Paramètres de l'inflammation

Pour les patients gravement atteints, la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 est inadaptée. Après une première phase commune à tous les malades (phase virologique), environ 8 à 10 jours après le début des symptômes, certains patients ont une réponse immunitaire qui s'emballe et qui devient disproportionnée (phase dys-immunitaire). Le développement de cet « orage cytokinique » entraîne une aggravation clinique des malades et nécessite leur hospitalisation (Cevik *et al.* 2020 ; Bonny *et al.* 2020). L'IL-6, cytokine pro-inflammatoire, est augmentée de façon significative chez les patients atteints par une forme grave de la COVID-19 (7,39 pg/mL [IC 95 % : 5,63-10,89] ; *p-value* < 0,05) (Wu *et al.* 2020) et chez les patients qui décéderont, elle est également significativement augmentée par rapport aux survivants (11,0 pg/mL [IC 95 % : 7,5-14,4] vs 6,3 pg/mL [IC 95 % : 5,0-7,9] respectivement ; *p-value* < 0,05) (Zhou *et al.* 2020 ; Wu *et al.* 2020). Cette cytokine joue un rôle clef dans le processus de coagulation en induisant l'expression de facteur tissulaire et en augmentant la production du fibrinogène et des plaquettes (Hadid *et al.* 2020 ; Levi *et al.* 2020). La protéine C-réactive (CRP), protéine de l'inflammation, est retrouvée à des taux très élevés chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Dans le **Tableau IV**, les résultats de cinq études concernant les bilans inflammatoires de patients hospitalisés sont présentés.

### 2. Les leucocytes

L'hyperleucocytose, la neutrophilie et la lymphopénie sont plus profondes chez les patients décédés que chez les survivants (D. Wang *et al.* 2020). Par ailleurs, l'hyperleucocytose (HR = 1,9 [IC 95 % : 1,1-3,2]), un ratio neutrophiles sur lymphocytes élevé (HR = 2 [IC 95 % : 1,3-3,1]) et la lymphopénie (*p-value* < 0,05) sont des facteurs de risque de faire un ETEV (Middeldorp *et al.* 2020 ; Cui *et al.* 2020). Les résultats d'autres études sont présentés dans le **Tableau V**.

**Tableau IV : Bilan inflammatoire chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19.**

| Articles<br>Pays                         | Type d'étude           | Nombre de patients                                      | Protéine C-réactive (CRP)  | Interleukine-6 (IL-6)   | Remarques  |
|--|------------------------|---|--|---|--|
| <b>Chen<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine | Etude<br>rétrospective | 99 patients hospitalisés<br>(23% en réanimation)        | ↗ : 86%  | ↗ : 52%   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11% des patients sont décédés</li> <li>- Analyse commune des 99 patients</li> <li>- Bilan biologique à l'admission</li> </ul> |
| <b>Yang<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine | Etude<br>rétrospective | 149 patients hospitalisés<br>en service conventionnel   | ↗ : 55%  | NR  | /  |
| <b>Wu<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine   | Etude<br>rétrospective | 201 patients hospitalisés<br>(53 en réanimation)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↗ 166/194 : 85,6%</li> <li>- ↗ significativement associée à un haut risque de développer un SDRA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↗ 60/123 : 48,8%</li> <li>- ↗ significative chez les patients SDRA vs les patients non-SDRA</li> <li>- ↗ significative chez les patients SDRA NS vs les patients SDRA S</li> <li>- Taux d'IL-6 significativement associé au décès</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 84 patients avec un SDRA (40 S et 44 NS)</li> <li>- 44 décès au total</li> <li>- Bilan biologique à l'admission</li> </ul>    |
| <b>Zhou<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine | Etude<br>rétrospective | 191 patients hospitalisés<br>(50 en réanimation)        | NR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↗ significativement plus importante chez les NS vs les S</li> <li>- ↗ au cours de l'hospitalisation chez les NS</li> <li>- Taux stable au cours de l'hospitalisation chez les S</li> <li>- ↗ = FdR de mortalité</li> </ul>                   | 54 décès   |
| <b>Guan<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine | Etude<br>rétrospective | 1 099 patients hospitalisés<br>(173 dans un état grave) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↗ : 81,5% chez les malades graves</li> <li>- ↗ : 56,4% chez les malades non graves</li> </ul>               | NR  | Bilan biologique à l'admission   |

FdR : facteur de risque ; NR : non renseigné ; NS : non survivant ; S : survivant ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; vs : versus ; ↗ : augmentation

**Tableau V : Leucocytes et sous-populations leucocytaires chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19.**

| Articles<br>Pays                             | Type<br>d'étude        | Nombre de<br>patients                                  | Leucocytes (GB)  | Lymphocytes   | Neutrophiles (PNN)  | Remarques   |
|--|------------------------|--|--|---|---|---|
| <b>D. Wang<br/>et al.<br/>2020<br/>Chine</b> | Etude<br>rétrospective | 138 patients<br>hospitalisés<br>(36 en<br>réanimation) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients en réanimation ont un taux de GB significativement plus important que les autres (mais médianes qui restent dans les VN pour les 2 groupes)</li> <li>- Taux significativement plus important chez les NS vs S</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\searrow</math> : 70,3%</li> <li>- Lymphopénie profonde chez la plupart des patients au cours de l'hospitalisation</li> <li>- Les NS ont une lymphopénie encore plus sévère</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux significativement plus important chez les patients en réanimation que chez les autres (mais médianes qui restent dans les VN pour les 2 groupes)</li> <li>- Taux significativement plus important chez les NS vs S</li> </ul> | /   |
| <b>Wu<br/>et al.<br/>2020<br/>Chine</b>      | Etude<br>rétrospective | 201 patients<br>hospitalisés<br>(53 en<br>réanimation) | $\nearrow$ 46/197 : 23,4%  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\searrow</math> 126/197 : 64%</li> <li>- <math>\searrow</math> significative chez les patients SDRA vs les patients non-SDRA</li> <li>- <math>\searrow</math> significativement associée à un haut risque de développer un SDRA</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> 68/197 : 34,5%</li> <li>- <math>\nearrow</math> significativement associée à un haut risque de développer un SDRA et à une progression vers le décès</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 84 patients avec un SDRA (40 S et 44 NS)</li> <li>- 44 décès au total</li> <li>- Bilan biologique à l'admission</li> </ul> |
| <b>Zhou<br/>et al.<br/>2020<br/>Chine</b>    | Etude<br>rétrospective | 191 patients<br>hospitalisés<br>(50 en<br>réanimation) | $\nearrow$ = FdR de mortalité  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\searrow</math> significative à l'admission chez les NS vs les S</li> <li>- Nadir au 7<sup>e</sup> jour d'hospitalisation pour les S puis le taux augmente</li> <li>- Chez les NS, la lymphopénie sévère ne se corrige pas jusqu'au décès</li> <li>- <math>\searrow</math> = FdR de mortalité</li> </ul> | NR  | 54 décès  |
| <b>Huang<br/>et al.<br/>2020<br/>Chine</b>   | Etude<br>prospective   | 41 patients<br>hospitalisés<br>(13 en<br>réanimation)  | $\searrow$ 10/40 : 25%<br>(au total)<br>$\nearrow$ 7/13 : 54 %<br>(en réanimation)   | $\searrow$ 26/41 : 63%  | NR  | Bilan biologique à l'admission  |

FdR : facteur de risque ; NR : non renseigné ; NS : non survivant ; S : survivant ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; VN : valeurs normales ; vs : versus ;  $\nearrow$  : augmentation ;  $\searrow$  : diminution

### 3. Paramètres usuels d'hémostase

#### a) Fibrinogène

Le fibrinogène, protéine de l'inflammation, est augmenté pour la grande majorité des patients hospitalisés et parfois à des taux inhabituellement élevés (Connors et Levy 2020 ; Spyropoulos *et al.* 2020 ; Helms *et al.* 2020 ; Al-Ani *et al.* 2020 ; Voicu *et al.* 2020b).

#### b) TQ et TCA

Dans la plupart des études, un léger allongement du TQ (temps de Quick) est rapporté (Bikdeli *et al.* 2020 ; Abou-Ismaïl *et al.* 2020 ; Y. Zhang *et al.* 2020 ; Y. Wang *et al.* 2020). Il serait prédictif d'une dégradation de l'état des patients (Y. Zhang *et al.* 2020 ; Liao *et al.* 2020). L'interprétation de ce paramètre est néanmoins délicate liée au fait que le TQ est un test semi-global, explorant un déficit combiné ou isolé en facteurs, mais qui peut aussi s'allonger lors d'hyperfibrinogénémie importante dans certains systèmes. Pour le TCA (temps de céphaline avec activateur), certaines équipes retrouvent un allongement (Abou-Ismaïl *et al.* 2020 ; Y. Zhang *et al.* 2020), d'autres un raccourcissement ou un TCA inchangé (Bikdeli *et al.* 2020 ; Y. Wang *et al.* 2020). Les données sont de manière attendue discordantes, liées à la grande variété de réactifs utilisés, à leur sensibilité variable aux dérivés de l'héparine présents à des concentrations elles-mêmes variables, à leur sensibilité variable à la présence fréquente d'anticoagulants lupiques chez les patients notamment de réanimation, enfin, à l'influence des taux élevés de CRP qui peuvent entraîner une interférence analytique (Hardy *et al.* 2020a). L'allongement du TCA a cependant été identifié comme un facteur de risque de faire un ETEV ( $p\text{-value} < 0,05$ ) (Cui *et al.* 2020).

#### c) Plaquettes

La thrombopénie semble être associée à un risque plus élevé de mortalité des patients COVID-19. Une étude chinoise révèle qu'une thrombopénie à l'admission à l'hôpital est associée à une mortalité presque trois fois plus importante que celle observée pour les patients dont les plaquettes sont dans les valeurs normales ( $p\text{-value} < 0,05$ ). Plus la thrombopénie est profonde, plus le risque de mortalité serait important (Liu *et al.* 2020).

Les résultats détaillés de plusieurs études concernant les paramètres d'hémostases évoqués ci-dessus sont présentés dans le **Tableau VI**.

#### d) D-dimères

Les études rassemblées dans le **Tableau VII** montrent que la concentration plasmatique en D-dimères est augmentée chez les patients COVID-19 hospitalisés et très augmentée chez les patients en réanimation. De plus, les malades qui développent des ETEV ont des concentrations plasmatiques en D-dimères significativement plus importantes que les autres ( $5,2 \pm 3 \mu\text{g/mL}$  pour les patients avec ETEV vs  $0,8 \pm 1,2 \mu\text{g/mL}$  pour les patients sans ETEV ( $p\text{-value} < 0,001$ )). La concentration plasmatique en D-dimères pourrait donc être utilisée pour prédire la survenue d'un ETEV (Cui *et al.* 2020). Son augmentation est également un facteur de risque de mortalité (D-dimères  $> 1 \mu\text{g/mL}$  : OR = 18,4 [IC 95 % : 2,6-128,6] ;  $p\text{-value} < 0,05$ ) (Zhou *et al.* 2020). Il est à noter qu'il existe une grande variabilité inter-laboratoire pour la mesure de la concentration plasmatique des D-dimères en partie liée à la diversité des méthodes utilisées (Hardy *et al.* 2020a) et il convient donc d'être prudent dans la comparaison et l'interprétation des données.

#### e) COVID-19 et CIVD ?

En février 2020, Tang *et al.* 2020a ont montré que les patients qui décédaient de la COVID-19 remplissaient pour 71,4 % d'entre eux les critères de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) définis par l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), à savoir une thrombopénie modérée à sévère, des D-dimères augmentés, un TQ allongé, un taux de fibrinogène diminué voire indosable (Taylor Jr. *et al.* 2001). L'utilisation de ces critères a été très rapidement critiquée par un grand nombre d'experts mondiaux car ils n'ont en aucun cas été validés pour cette toute nouvelle pathologie. De plus, ces chiffres élevés de CIVD n'ont pas été retrouvés dans la plupart des études qui ont suivi. Par exemple, une étude française a montré que, sur 150 patients admis en réanimation pour un SDRA dû à la COVID-19, aucun ne remplissait les critères ISTH et seulement 22 patients remplissaient les critères SIC (*Sepsis-Induced Coagulopathy*) qui permettent de détecter les patients à risque de CIVD (Helms *et al.* 2020 ; Iba *et al.* 2017). Dans une autre étude, seulement 2 % des patients admis en service de réanimation pour une infection grave à la COVID-19 ont rempli les critères ISTH (Al-Samkari *et al.* 2020). Nous savons en fait aujourd'hui, avec le recul, que les CIVD sont rarement manifestes dans cette pathologie et surviennent uniquement chez certains patients les plus graves (Levi et Hunt 2020 ; Al-Ani *et al.* 2020 ; Helms *et al.* 2020 ; Joly *et al.* 2020 ; Hardy *et al.* 2020a). Si le taux de fibrinogène diminue brutalement chez des patients atteints par la COVID-19, ce phénomène est rare et est observé en général dans les instants précédant le décès. La concentration en D-dimères, quant à elle, est particulièrement augmentée par rapport à ce qui est généralement observé chez les patients atteints de CIVD (Levi *et al.* 2020). Une hypothèse serait que la concentration très élevée en D-dimères ne soit pas liée à une CIVD

mais qu'elle soit la conséquence du clivage des molécules de fibrine qui se sont accumulées dans les poumons à cause de l'infection et de l'inflammation majeure associée (Hunt et Levi 2020). Enfin, la thrombopénie est le plus souvent modérée dans cette maladie et les saignements sont rares (Thachil *et al.* 2020 ; Connors et Levy 2020 ; Bowles *et al.* 2020 ; Joly *et al.* 2020) alors qu'habituellement les patients présentant une CIVD ont des hémorragies associées aux thromboses à cause notamment d'une consommation des facteurs pro-coagulants (Papageorgiou *et al.* 2018). Pour comparaison, il convient de noter que seulement 2,5 % des patients développaient une CIVD avec le SARS-CoV de 2003 et qu'il était lui aussi à l'origine de peu de complications hémorragiques (Wong *et al.* 2003). Pour le MERS-CoV, il semblerait que les CIVD soient l'une des complications majeures rapportées chez les patients décédés mais les données concernant ce virus sont plus rares et donc difficilement interprétables (Giannis *et al.* 2020 ; Y. Zhang *et al.* 2020).

**Tableau VI : Paramètres usuels d'hémostase chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 (1).**

| Articles<br>Pays                                    | Type<br>d'étude            | Nombre de<br>patients                                      | Fibrinogène (Fg)   | TQ   | TCA  | Plaquettes   | Remarques  |
|---|----------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <b>Levi et<br/>Hunt<br/>2020</b><br>Royaume-<br>Uni | Revue de la<br>littérature | /  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> : Fg &gt; 4 g/L chez 80 à 100% des patients</li> <li>- <math>\searrow</math> : Fg &lt; 1 g/L chez 5 à 10% des NS (diminution qui précède le décès)</li> </ul> | $\nearrow$ : chez une minorité de patients ;<br>+ fréquente dans le groupe des NS<br>→ 15-25% des NS ont un TQ > 3 sec vs 0-5% des S   | NR   | $\searrow$ : + fréquente et + profonde chez les patients graves → plaquettes < 100 G/L chez 3 à 5% des NS vs < 1% des S  | /  |
| <b>Tang<br/>et al.<br/>2020a</b><br>Chine           | Etude<br>rétrospective     | 183 patients<br>hospitalisés                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> : + importante chez les NS vs S</li> <li>- <math>\searrow</math> : après 10 jours d'hospitalisation chez les NS</li> </ul>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> dans le groupe des NS vs le groupe S qui a un TQ normal</li> <li>- <math>\nearrow</math> significative à partir du 10<sup>e</sup> jour d'hospitalisation dans le groupe des NS</li> </ul> | $\nearrow$ légère dans le groupe des NS vs le groupe S qui a un TCA normal | NR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 21 décès et 84 patients toujours hospitalisés</li> <li>- Bilan biologique à l'admission</li> <li>- Critères de CIVD remplis chez 71,4% des NS vs 0,6% des S (4 jours après l'admission en moyenne)</li> </ul> |
| <b>Guan<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine            | Etude<br>rétrospective     | 1 099 patients<br>hospitalisés<br>(173 dans un état grave) | NR   | NR   | NR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\searrow</math> : 36,2% au total</li> <li>- <math>\searrow</math> : 57,7% des patients dans un état grave ; 31,6% des non-graves</li> </ul> | Bilan biologique à l'admission   |
| <b>Wu<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine              | Etude<br>rétrospective     | 201 patients<br>hospitalisés<br>(53 en réanimation)        | NR   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> 4/195 : 2,1%</li> <li>- <math>\nearrow</math> : significativement associée à un haut risque de développer un SDRA mais n'est pas un FdR de décès</li> </ul>                               | $\nearrow$ 19/195 : 9,7%   | $\searrow$ 37/197 : 18,8%  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 84 patients avec un SDRA (40 S et 44 NS)</li> <li>- 44 décès au total</li> <li>- Bilan biologique à l'admission</li> </ul>  |

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; FdR : facteur de risque ; NR : non renseigné ; NS : non survivant ; S : survivant ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; TCA : temps de céphaline avec activateur ; TQ : temps de Quick ; vs : versus ; > : supérieur à ; < : inférieur à ;  $\nearrow$  : augmentation ;  $\searrow$  : diminution

Tableau VII : Paramètres usuels d'hémostase chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 (2).

| Articles<br>Pays                          | Type<br>d'étude        | Nombre de patients  | D-dimères   | Remarques   |
|---|------------------------|---|---|---|
| <b>Tang<br/>et al.<br/>2020a</b><br>Chine | Etude<br>rétrospective | 183 patients hospitalisés   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> significative chez les NS (&gt; 4 fois VN en moyenne)</li> <li>- Légère <math>\nearrow</math> chez les S (&lt; 2 fois VN en moyenne)</li> <li>- Différence significative entre les deux groupes à partir du 10<sup>e</sup> jour d'hospitalisation</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 21 décès et 84 patients toujours hospitalisés</li> <li>- Bilan biologique à l'admission</li> </ul>                         |
| <b>Cui<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine   | Etude<br>rétrospective | 81 patients admis en réanimation  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> significative dans le groupe avec ETEV vs le groupe sans ETEV (valeurs dans les 2 groupes &gt; VN)</li> <li>- Seuil de 1,5 µg/mL de D-dimères pour prédire un ETEV : Se de 85%, Spe de 88,5%, VPP de 70,8%, VPN de 94,7%</li> </ul>  | 20 patients ont fait un ETEV  |
| <b>Zhou<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine  | Etude<br>rétrospective | 191 patients hospitalisés (50 en réanimation)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- D-dimères &gt; 1 µg/mL à l'admission (81% des NS vs 24% des S) = FdR de mortalité</li> <li>- <math>\nearrow</math> significative chez les NS vs les S (5,2 µg/mL vs 0,6 µg/mL)</li> <li>- <math>\nearrow</math> au cours de l'hospitalisation chez les NS, pour les S le taux stagne</li> </ul>  | 54 décès  |
| <b>Han<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine   | Etude<br>prospective   | 94 patients hospitalisés classés en 3 sous-groupes : 49 patients peu graves, 35 graves et 10 critiques. Les patients graves et critiques (45 patients) sont en réanimation. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> significative chez les patients COVID-19 (10,36 mg/L) vs contrôles (0,26 mg/L)</li> <li>- <math>\nearrow</math> significative dans les sous-groupes des patients graves (19,11 mg/L) et critiques (20,04 mg/L) vs groupe contrôle (0,26 mg/L)</li> <li>- <math>\nearrow</math> significative dans le sous-groupe des patients peu graves (2,14 mg/L) vs groupe contrôle</li> <li>- Différence significative entre le sous-groupe de patients peu graves et les sous-groupes de patients graves et critiques</li> <li>- Les D-dimères sont prédictifs de l'aggravation de la maladie</li> </ul> | Comparaison avec 40 patients contrôles sains  |
| <b>Wu<br/>et al.<br/>2020</b><br>Chine    | Etude<br>rétrospective | 201 patients hospitalisés (53 en réanimation)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\nearrow</math> pour 44/189 : 23,3%</li> <li>- <math>\nearrow</math> significative chez les patients SDRA (1,16 µg/mL) vs les patients non-SDRA (0,52 µg/mL)</li> <li>- L'<math>\nearrow</math> est significativement associée à un haut risque de développer un SDRA</li> <li>- <math>\nearrow</math> significative chez les patients SDRA qui sont décédés (3,95 µg/mL) vs les patients SDRA qui ont survécu (0,49 µg/mL)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 84 patients avec un SDRA (40 S et 44 NS)</li> <li>- 44 décès au total</li> <li>- Bilan biologique à l'admission</li> </ul> |

ETEV : événement thrombo-embolique veineux ; FdR : facteur de risque ; NR : non renseigné ; NS : non survivant ; S : survivant ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; Se : sensibilité ; Spe : spécificité ; VN : valeurs normales ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; vs : versus ; > : supérieur à ; < : inférieur à ;  $\nearrow$  : augmentation



### III. DISCUSSION

Durant les premiers mois de la pandémie, énormément d'articles ont été publiés sur la COVID-19 et notamment un certain nombre démontrant que les malades hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 étaient très à risque de complications thrombotiques. Néanmoins, les premières études publiées étaient pour la plupart rétrospectives avec un niveau de preuve limité. Une incertitude sur la véritable fréquence de ces événements existait alors, rapidement précisée avec la publication des premières études européennes. Depuis la fin de l'année 2020, des méta-analyses sont venues enrichir les données. Le niveau de preuve de ces études est beaucoup plus important et je présente ci-après les résultats détaillés de deux d'entre elles.

Ainsi, en septembre 2020, une méta-analyse a repris les données de la littérature publiées jusqu'au 26 août 2020 portant sur la prévalence des ETEV (TVP et EP) chez les patients atteints par la COVID-19 (Nopp *et al.* 2020). Les séries de cas ainsi que certaines études où un haut risque de biais a été identifié par les auteurs ont été exclues de cette méta-analyse. De plus, un même groupe de patients, s'il figurait dans plusieurs études différentes, n'a été pris en compte qu'une seule fois. Au total, Nopp *et al.* ont analysé les résultats de 66 études, regroupant 28 173 patients dont 1 819 en ambulatoire, 20 886 en services conventionnels et 5 468 en réanimation. La moyenne d'âge des patients est de 62,6 ans et, dans 60,1 % des cas, ce sont des hommes (71,3 % d'hommes en réanimation). Cette méta-analyse confirme la prévalence élevée des ETEV, TVP et EP, chez les patients atteints par le SARS-CoV-2, notamment chez les patients présentant une atteinte sévère. La prévalence globale des ETEV est de 14,1 % [IC 95 % : 11,6-16,9], mais une grande hétérogénéité existe entre les études ( $I^2$  : 97,1 %). Dans celles où un dépistage des TVP par imagerie (ultrasons) a été réalisé, à savoir 14 études regroupant 1 043 patients, elle est en moyenne de 40,3 % ([IC 95 % : 27,0-54,3] ;  $I^2$  : 94,7 %) contre 9,5 % ([IC 95 % : 7,5-11,7] ;  $I^2$  : 96,5 %) dans les 52 autres études regroupant 27 130 patients. Les hommes sont environ 1,5 fois plus à risque de développer un ETEV (TVP ou EP) que les femmes ([IC 95 % : 1,22-1,72] ;  $p$ -value < 0,01) et la moyenne d'âge est similaire entre les patients qui développent un ETEV et ceux qui n'en développent pas, à savoir 63-64 ans. Il n'a pas été observé d'association entre les comorbidités (diabète, hypertension, cancer actif, etc.) et le risque de développer un ETEV. Les patients admis en réanimation développent un ETEV dans 22,7 % des cas ([IC 95 % : 18,1-27,6] ;  $I^2$  : 87,3 %), et cette prévalence passe à 45,6 % ([IC 95 % : 30,6-61,1] ;  $I^2$  : 73,4 %) pour les patients bénéficiant d'un dépistage systématique par imagerie ; la prévalence des EP est de 13,7 % ([IC 95 % : 10,0-17,9] ;  $I^2$  : 87,6 %). Les patients admis en services conventionnels font environ trois fois moins d'ETEV qu'en réanimation, dans 7,9 % des cas ([IC 95 % : 5,1-11,2] ;  $I^2$  : 94,6 %), et cette prévalence passe à 23 % ([IC 95 % : 3,2-52,5] ;  $I^2$  : 96,5 %) pour les patients bénéficiant d'un dépistage systématique par imagerie ; les EP sont retrouvées dans 3,5 % des cas ([IC 95 % : 2,2-5,1] ;

$I^2$  : 88,9 %). Le taux des EP est très certainement sous-estimé car leur dépistage par angioscanner thoracique n'a pas été effectué dans ces études. L'un des enseignements de cette méta-analyse est la prévalence des TVP. Elle est de 4,1 % ([IC 95 % : 2,3-6,4] ;  $I^2$  : 94,6 %) dans les services conventionnels, et augmente à 12,7 % ([IC 95 % : 3,7-25,5] ;  $I^2$  : 94,1 %) pour les patients bénéficiant d'un dépistage systématique par imagerie ; pour les patients de réanimation, elle est de 18,7 % ([IC 95 % : 12,6-25,6] ;  $I^2$  : 94,6 %) et atteint 48,5 % ([IC 95 % : 31,0-66,2] ;  $I^2$  : 91,0 %) pour les patients bénéficiant d'un dépistage par imagerie. Ces chiffres élevés de TVP remettent en question les hypothèses faites précédemment devant la discordance qui avait été observée dans plusieurs études, entre un taux élevé d'EP (confirmé dans cette méta-analyse) et un faible taux de TVP (non retrouvé dans cette méta-analyse). Il peut être ici observé au contraire une concordance entre les taux d'EP et de TVP, ce qui fait de l'hypothèse d'une EP par migration d'un embolie une option crédible. Les auteurs précisent toutefois que les deux hypothèses évoquées jusque-là, à savoir des micro-thrombi formés *in situ* dans le poumon et une migration d'un embolie dans la circulation pulmonaire à partir d'une veine périphérique, ne sont pas exclusives l'une de l'autre. Par ailleurs, les patients atteints par la COVID-19 ayant fait un ETEV ont à l'admission à l'hôpital une concentration plasmatique en D-dimères significativement plus importante que les patients qui ne développent pas d'ETEV (5,18  $\mu\text{g/mL}$  vs 1,13  $\mu\text{g/mL}$  respectivement,  $p\text{-value} < 0,001$ ), ce qui est concordant avec les études présentées jusqu'ici. Cette méta-analyse a plusieurs limites qui sont principalement liées à la grande hétérogénéité entre les différentes études incluses. Les protocoles de prise en charge des patients atteints par la maladie ont notamment été très variables entre les équipes surtout dans les premiers mois de la pandémie (imageries plus ou moins systématiques en fonction des études, thrombo-prophylaxie à posologie variable, patients parfois sous traitements antiviraux, etc.). Par ailleurs, la méta-analyse n'inclut que des études d'Amérique du Nord, d'Europe ou d'Asie et il convient donc d'être prudent dans l'analyse des résultats (Nopp *et al.* 2020).

Une autre méta-analyse regroupant 42 études et 8 271 patients confirme elle aussi que les patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19 développent de façon particulièrement fréquente des ETEV (Malas *et al.* 2020). En effet, 31 % ([IC 95 % : 23-39 %] ;  $I^2$  : 90,18 %) de ces patients présentent un ETEV (28 % de TVP ([IC 95 % : 16-41 %] ;  $I^2$  : 95,71 %) et 19 % d'EP ([IC 95 % : 14-25 %] ;  $I^2$  : 89,41 %)). Dans les services conventionnels, seulement 5 % ([IC 95 % : 3-8 %] ;  $I^2$  : 77,56 %) des patients développent un ETEV. Les patients atteints de COVID-19 qui font un événement thrombo-embolique ont un risque de mortalité augmenté de 74 % par rapport à ceux qui n'en développent pas (OR = 1,74 [IC 95 % : 1,01-2,98] ;  $p\text{-value} = 0,04$ ). Il est à noter que les auteurs suspectent que les ETEV liés au SARS-CoV-2 soient encore plus fréquents que ce qu'ils ont pu décrire notamment du fait de la grande hétérogénéité entre les études et que dans certaines d'entre elles il n'y a pas eu de recherche systématique des ETEV (Malas *et al.* 2020).

Dès les premières semaines de la pandémie et sans attendre les recommandations des sociétés savantes, certaines équipes ont administré une anticoagulation aux malades de façon quasi-systématique et empirique à des posologies souvent majorées par rapport aux doses thrombo-prophylactiques usuelles. Cependant, beaucoup de patients ont tout de même développé une complication thrombo-embolique (Al-Ani *et al.* 2020). Pour exemple, 37 % d'ETEV ont été recensés chez 184 patients admis en réanimation pour une infection grave par le SARS-CoV-2 alors qu'ils avaient tous reçu au minimum une anticoagulation préventive (Klok *et al.* 2020). Avec le temps, différentes sociétés savantes ont émis des propositions. Dès le mois d'avril 2020, le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et le Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) ont préconisé la prescription d'une prophylaxie à posologie intermédiaire entre les doses préventives et curatives chez les patients à risque thrombotique élevé (enoxaparine 4000 UI/12h en sous-cutanée ou 6000 UI/12h si poids > 120 kg). Pour les patients à très haut risque thrombotique le GIHP et le GFHT ont proposé l'utilisation d'anticoagulants à posologies curatives (enoxaparine 100 UI/kg/12h en sous-cutanée). Les patients ont été stratifiés comme étant à faible, intermédiaire, haut ou très haut risque de thrombose selon leur indice de masse corporel (IMC) et leur nécessité ou non de recourir à une ventilation plus ou moins invasive (Susen *et al.* 2020).

Le 21 mai 2020, l'ISTH a proposé les recommandations suivantes (Spyropoulos *et al.* 2020) :

- une anticoagulation à dose prophylactique pour les patients hospitalisés en services conventionnels ou en réanimation après évaluation du risque hémorragique de chaque patient. Une anticoagulation à dose intermédiaire peut être envisagée chez les patients à haut risque thrombotique ;
- privilégier les HBPM aux héparines non fractionnées (injections moins fréquentes et risque diminué de thrombopénie induite par l'héparine) ;
- pour les patients obèses hospitalisés en réanimation, augmenter de 50 % les posologies ;
- pour les patients hospitalisés en réanimation, utiliser une thrombo-prophylaxie mécanique associée aux anticoagulants ;
- poursuivre le traitement thrombo-prophylactique (par HBPM ou rivaroxaban) chez tous les patients qui sont à haut risque thrombotique et ce pour une durée d'au moins 14 jours après la sortie d'hospitalisation et jusqu'à 30 jours.

Depuis le 8 octobre 2020, l'ASH (*American Society of Hematology*) préconise l'utilisation d'une anticoagulation à dose prophylactique chez tous les patients hospitalisés pour COVID-19 qui ne sont pas suspects d'ETEV. L'équilibre entre le risque thrombotique et le risque hémorragique doit être évalué pour chaque patient. Pour les patients de réanimation à haut risque de développer une complication thrombotique et ayant un faible risque hémorragique, l'utilisation d'anticoagulants à posologie intermédiaire pourrait être envisagée. En janvier 2021, une étude française a démontré que l'utilisation d'anticoagulants à posologies

intermédiaires ou curatives chez des patients en réanimation pour COVID-19 permettait de diminuer de façon significative le risque thrombotique (HR = 0,81 [IC 95 % : 0,66-0,99] ; *p-value* = 0,05) sans augmenter le risque hémorragique (HR = 1,11 [IC 95 % : 0,70-1,75]) (Tacquard *et al.* 2021). Selon l'ASH, il n'existe pas à ce jour d'éléments formels pour préconiser l'utilisation d'un anticoagulant par rapport à un autre. Le choix de l'anticoagulant sera effectué en fonction des caractéristiques de chaque patient (*hematology.org* 2020).

Afin de guider la stratégie thrombo-prophylactique, les D-dimères pourraient être utilisés pour évaluer la probabilité de survenue d'un ETEV (Cui *et al.* 2020). Le GIHP et le GFHT ont suggéré dès les premiers mois de l'épidémie la possibilité de prescrire une anticoagulation à posologie curative pour les patients qui ont une augmentation rapide des D-dimères à une concentration plasmatique supérieure à 3 µg/mL ou en cas de syndrome inflammatoire important (fibrinogène supérieur à 8 g/L), même en l'absence d'un diagnostic de thrombose après avoir évalué le risque hémorragique (Susen *et al.* 2020). Ces propositions ont été largement débattues du fait du risque accru de complications hémorragiques et de l'absence de preuves du rapport bénéfice risque favorable de cette attitude.

Plusieurs essais randomisés sur la thrombo-prophylaxie dans la COVID-19 (ATTACC, ACTIV-4A, REMAP-CAP, COVIDOSE) sont en cours. L'identification de paramètres clinico-biologiques permettant de déterminer les profils de patients à risque thrombotique est attendue afin de proposer une thérapeutique anticoagulante personnalisée.

Des méta-analyses confirment qu'une augmentation de la concentration plasmatique en D-dimères mais également qu'une hyperfibrinogénémie, un TQ allongé, une hyperleucocytose, une neutrophilie, une CRP augmentée, une lymphopénie et une thrombopénie sont associés à un risque plus important de dégradation de l'état des patients hospitalisés pour COVID-19 et de maladie grave (Malik *et al.* 2020 ; Alnor *et al.* 2020 ; Lippi *et al.* 2020 ; Zheng *et al.* 2020 ; A. Zhang *et al.* 2020 ; Di Minno *et al.* 2020). Une équipe française propose d'intégrer systématiquement au suivi des patients hospitalisés pour COVID-19 la mesure du VWF antigénique car c'est un facteur prédictif de la mortalité de ces patients (Philippe *et al.* 2021). Par ailleurs, des tests d'hémostase plus spécialisés pourraient avoir un intérêt comme les tests de génération de thrombine (TGT) ou les tests visco-élastiques en sang total (Hardy *et al.* 2020b). En effet, les tests semi-globaux d'hémostase actuellement utilisés en routine au laboratoire (TQ, TCA) ne reflètent que de façon partielle le processus de coagulation en n'évaluant que sa phase d'initiation. Le TGT est un test permettant l'évaluation globale de la coagulation et, de ce fait, le dépistage ou la confirmation de phénotypes d'hyper ou hypocoagulabilité plasmatique. L'inconvénient du TGT est qu'il est extrêmement sensible à la présence de dérivés hépariniques, anticoagulants très utilisés chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Les TGT risquent donc d'être difficiles à réaliser ou à interpréter chez ces patients (Espitia et Fouassier 2015 ; Duarte *et al.* 2017 ; Calzavarini *et al.* 2019 ; Božič-Mijovski

*et al.* 2015). Certaines équipes ont pu identifier des profils d'hypercoagulabilité à l'aide de tests visco-élastiques (Ranucci *et al.* 2020, Masi *et al.* 2020).

La pandémie de COVID-19 aura été d'une ampleur exceptionnelle. Son responsable, le SARS-CoV-2, s'est lui aussi révélé tout aussi exceptionnel. Il surprend par sa capacité à induire des réactions inflammatoires très importantes chez certains patients et des SDRA conduisant bien souvent les malades en service de réanimation mais également par les signes cliniques quasiment spécifiques qu'il engendre comme l'anosmie ou l'agueusie. Pour cette thèse, ce qui a retenu mon attention c'est la propension du virus à induire une fréquence élevée de complications thrombotiques chez les malades et ce, notamment en cas de forme grave. Les données à ce sujet sont aujourd'hui claires : plusieurs méta-analyses confirment que les patients hospitalisés pour COVID-19 sont à haut risque d'ETEV. Pour prévenir l'apparition de ces thromboses, une anticoagulation au minimum préventive doit être mise en place chez tous les patients hospitalisés pour cette maladie et l'ISTH recommande aux cliniciens de suivre l'évolution du TQ, des D-dimères, du fibrinogène et des plaquettes (Thachil *et al.* 2020). Le mécanisme physio-pathologique exact pouvant expliquer l'apparition de ces thromboses reste à confirmer mais l'orage cytokinique qui se développe chez les malades les plus graves semble jouer un rôle central.

Après un an de combat acharné contre la COVID-19, la pandémie est toujours en cours et certains pays doivent de nouveau reconfiner leurs populations pour éviter une surcharge de malades dans les hôpitaux. Néanmoins, depuis le début de la crise sanitaire, beaucoup a été appris sur cette maladie et la mortalité a été considérablement réduite. L'intubation des malades le plus tard possible est maintenant privilégiée, l'intérêt de l'utilisation de la dexaméthasone chez certains patients est établi et la prise en charge du sur-risque thrombotique est mieux protocolisée. Si aucun traitement curatif n'a été à ce jour identifié contre la COVID-19, le véritable motif d'espoir est placé dans les vaccins qui sont déployés depuis la fin de l'année 2020 à large échelle. La conception de plusieurs vaccins contre la COVID-19 en moins d'un an est une prouesse scientifique extraordinaire qui permet d'espérer des jours meilleurs. Cependant, dès les premières semaines de l'année 2021, la diffusion de variants du SARS-CoV-2 qui ont tendance à se transmettre plus facilement et dont certains résisteraient à la vaccination, du moins en partie, fait craindre de nouveaux rebondissements.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abou-Ismaïl, M. Y., A. Diamond, S. Kapoor, Y. Arafah, et L. Nayak. 2020. « The Hypercoagulable State in COVID-19: Incidence, Pathophysiology, and Management ». *Thrombosis Research* 194 (octobre): 101-15. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.
- Ackermann, M., S. E. Verleden, M. Kuehnel, A. Haverich, T. Welte, F. Laenger, A. Vanstapel, *et al.* 2020. « Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 ». *New England Journal of Medicine* 383 (2): 120-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
- Akima, S., C. McIntock, et B. J. Hunt. 2020. « RE: ISTH Interim Guidance to Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19 ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, juillet, jth.14853. <https://doi.org/10.1111/jth.14853>.
- Al-Ani, F., S. Chegade, et A. Lazo-Langner. 2020. « Thrombosis Risk Associated with COVID-19 Infection. A Scoping Review ». *Thrombosis Research* 192 (août): 152-60. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>.
- Alnor, A., M. B. Sandberg, C. Gils, et P. J. Vinholt. 2020. « Laboratory Tests and Outcome for Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Journal of Applied Laboratory Medicine* 5 (5): 1038-49. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa098>.
- Al-Samkari, H., R. S. Karp Leaf, W. H. Dzik, J. C. T. Carlson, A. E. Fogerty, A. Waheed, K. Goodarzi, *et al.* 2020. « COVID-19 and Coagulation: Bleeding and Thrombotic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection ». *Blood* 136 (4): 489-500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>.
- Armstrong, R. A., A. D. Kane, et T. M. Cook. 2020. « Outcomes from Intensive Care in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies ». *Anaesthesia* 75 (10): 1340-49. <https://doi.org/10.1111/anae.15201>.
- Armstrong, R. A., A. D. Kane, E. Kursumovic, F. C. Oglesby, et T. M. Cook. 2021. « Mortality in Patients Admitted to Intensive Care with COVID-19: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies ». *Anaesthesia* n/a (n/a). Consulté le 5 février 2021. <https://doi.org/10.1111/anae.15425>.
- Bikdeli, B., M. V. Madhavan, D. Jimenez, T. Chuich, I. Dreyfus, E. Driggin, C. Der Nigoghossian, *et al.* 2020. « COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up ». *Journal of the American College of Cardiology* 75 (23): 2950-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
- Bonny, V., A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, et Q. Richier. 2020. « COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages ». *La Revue De Medecine Interne* 41 (6): 375-89. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>.
- Bowles, L., S. Platton, N. Yartey, M. Dave, K. Lee, D. P. Hart, V. MacDonald, *et al.* 2020. « Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19 ». *New England Journal of Medicine* 383 (3): 288-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
- Božič-Mijovski, M., M. Vučnik, V. Boc, A. Blinc, et M. Stegnar. 2015. « Ex Vivo Neutralization of Unfractionated Heparin for Assessing Overall Haemostatic Potential in Patient Plasma ». *Thrombosis Research* 135 (5): 1042-44. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.03.005>.
- Burke, R. M., M.E. Killerby, S. Newton, et al. 2020. « Symptom Profiles of a Convenience Sample of Patients with COVID-19 – United States, January-April 2020 ». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:904-908. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6928a2>
- Calzavarini, S., J. Brodard, C. Quarroz, L. Maire, R. Nützi, J. Jankovic, L. C. Rotondo, *et al.* 2019. « Thrombin Generation Measurement Using the ST Genesia Thrombin Generation System in a Cohort of Healthy Adults: Normal Values and Variability ». *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 3 (4): 758-68. <https://doi.org/10.1002/rth2.12238>.



- Cattaneo, M., E. M. Bertinato, S. Biorocchi, C. Brizio, D. Malavolta, M. Manzoni, G. Muscarella, et M. Orlandi. 2020. « Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? » *Thrombosis and Haemostasis*, avril, s-0040-1712097. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712097>.
- Cdc.gov. « CDC confirms person-to-person spread of new coronavirus in the United States ». 18 février 2020. <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0130-coronavirus-spread.html>.
- Cebm.net. « The Role of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections: Systematic Review ». 2020. Consulté le 2 août 2020. <https://www.cebm.net/study/the-role-of-asymptomatic-sars-cov-2-infections-systematic-review/>.
- Cevik, M., K. Kuppalli, J. Kindrachuk, et M. Peiris. 2020. « Virology, Transmission, and Pathogenesis of SARS-CoV-2 ». *BMJ*, octobre, m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>.
- Chen, N., M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu, et al. 2020. « Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study ». *The Lancet* 395 (10223): 507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Cheng, Z. J., et J. Shan. 2020. « 2019 Novel Coronavirus: Where We Are and What We Know ». *Infection* 48 (2): 155-63. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01401-y>.
- Cnbc.com. « South America Is a “new Epicenter” of the Coronavirus Pandemic, WHO Says ». CNBC. 22 mai 2020. <https://www.cnn.com/2020/05/22/south-america-is-a-new-epicenter-of-the-coronavirus-pandemic-who-says.html>.
- Cnn.com. « Tracking Coronavirus’ Global Spread ». 2020. Consulté le 21 octobre 2020. <https://www.cnn.com/interactive/2020/health/coronavirus-maps-and-cases>.
- Connors, J. M., J. H. Levy. 2020. « COVID 19 and Its Implications for Thrombosis and Anticoagulation ». *Blood* 135 (23): 2033-40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
- Corman, V., T. Bleicker, S. Brünink, C. Drosten, O. Landt, M. Koopmans, et M. Zambon. 2020. « Diagnostic Detection of Wuhan Coronavirus 2019 by Real-Time RT-PCR », 12.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses « The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-NCoV and Naming It SARS-CoV-2 ». *Nature Microbiology* 5 (4): 536-44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
- Cui, S., S. Chen, X. Li, S. Liu, et F. Wang. 2020. « Prevalence of Venous Thromboembolism in Patients with Severe Novel Coronavirus Pneumonia ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (6): 1421-24. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
- Delrue, M., V. Siguret, M. Neuwirth, B. Joly, N. Beranger, D. Sène, B. G. Chousterman, S. Voicu, P. Bonnin, B. Mégarbane, A. Stépanian. 2020. « von Willebrand factor/ADAMTS13 axis and venous thromboembolism in moderate-to-severe COVID-19 patients ». *Br J Haematol*. 2020 Dec 24. doi: 10.1111/bjh.17216. Epub ahead of print. PMID: 33368196.
- Deslandes A., V. Berti, Y. Tandjaoui-Lambotte, C. Alloui, E. Carbonnelle, J.R. Zahar, S. Brichler, Y. Cohen, « SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019 », *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. Consulté le 19 juillet 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106006>.
- Di Minno, M. N. D., I. Calcaterra, R. Lupoli, A. Storino, G. A. Spedicato, M. Maniscalco, A. Di Minno, et P. Ambrosino. 2020. « Hemostatic Changes in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis with Meta-Regressions ». *Journal of Clinical Medicine* 9 (7). <https://doi.org/10.3390/jcm9072244>.
- Du, Y., L. Tu, P. Zhu, M. Mu, R. Wang, P. Yang, X. Wang, et al. 2020. « Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 201 (11): 1372-79. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>.

- Duarte, R. C. F., C. N. Ferreira, D. Romana Alves Rios, H. José dos Reis, et M. das Graças Carvalho. 2017. « Thrombin Generation Assays for Global Evaluation of the Hemostatic System: Perspectives and Limitations ». *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 39 (3): 259-65. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.03.009>.
- Elysee.fr « Adresse aux Français, 16 mars 2020 ». 2020. Consulté le 18 juillet 2020. <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/03/16/adresse-aux-francais-covid19>.
- Ema.europa.eu. « First COVID-19 Treatment Recommended for EU Authorisation ». 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
- Espitia, O., et M. Fouassier. 2015. « Le test de génération de thrombine ». *La Revue de Médecine Interne* 36 (10): 690-93. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.04.013>.
- Fajgenbaum, D. C., C. H. June. 2020. « Cytokine Storm ». *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMr2026131. PMID: 33264547; PMCID: PMC7727315.
- France24.com 2020a. « En Chine, l'épidémie de pneumonie enregistre un premier mort ». France 24. 12 janvier 2020. <https://www.france24.com/fr/20200112-en-chine-l-epidemie-de-pneumonie-enregistre-un-premier-mort>.
- France 24.com 2020b. « Covid-19: Daily Death Toll up in France as Hospitalisations Continue to Fall ». 8 mai 2020. <https://www.france24.com/en/20200508-covid-19-daily-death-toll-up-in-france-as-hospitalizations-continue-to-fall>.
- Francetvinfo.fr 2020a. « Coronavirus : les Etats-Unis franchissent le seuil tragique des 100 000 morts ». 28 mai 2020. [https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-les-etats-unis-franchissent-le-seuil-tragique-des-100-000-morts\\_3984465.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-les-etats-unis-franchissent-le-seuil-tragique-des-100-000-morts_3984465.html).
- Francetvinfo.fr 2020b. « Coronavirus : la pandémie a désormais fait plus de 30 000 morts en France ». Franceinfo. 10 juillet 2020. [https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-la-pandemie-a-desormais-fait-plus-de-30-000-morts-en-france\\_4041957.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-la-pandemie-a-desormais-fait-plus-de-30-000-morts-en-france_4041957.html).
- Francetvinfo.fr 2020c. « Coronavirus : un premier cas de Covid-19 remontant au 2 décembre confirmé en Alsace ». 7 mai 2020. [https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-un-premier-cas-de-covid-19-remontant-au-2-decembre-confirme-en-alsace\\_3952985.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-un-premier-cas-de-covid-19-remontant-au-2-decembre-confirme-en-alsace_3952985.html).
- Gabarre, P., G. Dumas, T. Dupont, M. Darmon, E. Azoulay, et L. Zafrani. 2020. « Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with COVID-19 ». *Intensive Care Medicine* 46 (7): 1339-48. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>.
- Giannis, D., I. A. Ziogas, et P. Gianni. 2020. « Coagulation Disorders in Coronavirus Infected Patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and Lessons from the Past ». *Journal of Clinical Virology* 127 (juin): 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
- Goshua, G., A. B. Pine, M. L. Meizlish, C-H. Chang, H. Zhang, P. Bahel, A. Baluha, et al. 2020. « Endotheliopathy in COVID-19-Associated Coagulopathy: Evidence from a Single-Centre, Cross-Sectional Study ». *The Lancet Haematology*, juin, S2352302620302167. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).
- Gouvernement.fr 2020a. « Info Coronavirus COVID-19 - Couvre-feu ». Consulté le 21 octobre 2020. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/couvre-feu>.
- Gouvernement.fr 2020b. « Info Coronavirus COVID-19 - Tester - Alerter - Protéger ». Consulté le 26 octobre 2020. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/tests-et-depistage>.
- Grillet, F., J. Behr, P. Calame, S. Aubry, et E. Delabrousse. 2020. « Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography ». *Radiology*, avril, 201544. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>.



- Guan, W.-j., Z.-y. Ni, Y. Hu, W.-h. Liang, C.-q. Ou, J.-x. He, Lei Liu, *et al.* 2020. « Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China ». *New England Journal of Medicine* 382 (18): 1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Gupta, A., M. V. Madhavan, K. Sehgal, N. Nair, S. Mahajan, T. S. Sehrawat, B. Bikdeli, *et al.* 2020. « Extrapulmonary Manifestations of COVID-19 ». *Nature Medicine* 26 (7): 1017-32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
- Hadid, T., Z. Kafri, et A. Al-Katib. 2020. « Coagulation and anticoagulation in COVID-19 ». *Blood Reviews*, octobre. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100761>.
- Hamming, I., W. Timens, M.L.C. Bulthuis, A.T. Lely, G.J. Navis, et H. van Goor. 2004. « Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis ». *The Journal of Pathology* 203 (2): 631-37. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
- Han, H., L. Yang, R. Liu, F. Liu, K.-l. Wu, J. Li, X.-h. Liu, et C.-l. Zhu. 2020. « Prominent Changes in Blood Coagulation of Patients with SARS-CoV-2 Infection ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 58 (7): 1116-20. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
- Hardy, M., J. Douxflis, J.-M. Dogné, S. Lessire, B. Chatelain, S. Testa, I. Gouin-Thibault, Y. Gruel, T. Lecompte, et F. Mullier. 2020a. « Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: what is the role of the hemostasis laboratory? » *Annales de Biologie Clinique* 78 (5): 471-81. <https://doi.org/10.1684/abc.2020.1581>.
- Hardy, M., T. Lecompte, J. Douxflis, S. Lessire, J. M. Dogné, B. Chatelain, S. Testa, *et al.* 2020b. « Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory ». *Thrombosis Journal* 18 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00230-1>.
- Has-sante.fr. « Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 » 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport\\_indications\\_tests\\_serologiques\\_covid-19.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf)
- HCSP. 2020. « Covid-19 : personnes à risque et mesures barrières spécifiques à ces personnes ». *Rapport de l'HCSP*. Paris : Haut Conseil de la Santé Publique. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=807>.
- He, J., Y. Guo, R. Mao, et J. Zhang. 2020. « Proportion of Asymptomatic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Medical Virology* n/a (n/a). Consulté le 3 août 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26326>.
- Helms, J., C. Tacquard, F. Severac *et al.* « High Risk of Thrombosis in Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Prospective Cohort Study ». 2020. *Intensive Care Medicine* 46 (6): 1089-98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Hematology.org. « ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19 - Hematology.Org ». 2020. Consulté le 31 janvier 2021. <https://www.hematology.org:443/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19>.
- Holshue, M. L., C. DeBolt, S. Lindquist, K. H. Lofy, J. Wiesman, H. Bruce, C. Spitters, *et al.* 2020. « First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States ». *New England Journal of Medicine* 382 (10): 929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
- Huang, C., Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, *et al.* 2020. « Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China ». *The Lancet* 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Hunt, B. J., M. Levi 2020. « Re The source of elevated plasma D-dimer levels in COVID-19 infection ». *Br J Haematol.* 2020 Aug;190(3):e133-e134. doi: 10.1111/bjh.16907. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32484901; PMCID: PMC7300986.

- Iba, T., M. Di Nisio, J. H. Levy, N. Kitamura, et J. Thachil. 2017. « New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey ». *BMJ Open* 7 (9). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046>.
- JDD.fr. « Coronavirus : la France doit elle se cadénasser comme l'Italie? ». 2020. Consulté le 18 juillet 2020. <https://www.lejdd.fr/Societe/Sante/coronavirus-la-france-doit-elle-se-cadenasser-comme-litalie-3951471>.
- JeuneAfrique.com « Coronavirus : un premier cas en Afrique, selon le ministère égyptien de la Santé – Jeune Afrique ». 2020. 14 février 2020. <https://www.jeuneafrique.com/896745/societe/coronavirus-un-premier-cas-en-afrique-selon-le-ministere-egyptien-de-la-sante/>.
- Joly, B. S., V. Siguret, et A. Veyradier. 2020. « Understanding Pathophysiology of Hemostasis Disorders in Critically Ill Patients with COVID-19 ». *Intensive Care Medicine*, mai. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>.
- Klok F. A. , M. J. H. A. Kruip, N. J. M. Van der Meer, M. S. Arbous, D. Gommers , K. M. Kant, F. H. J. Kaptein, J Van Paassen, M. A. M. Stals, M. V. Huisman , H. Endeman 2020. « Confirmation of the High Cumulative Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients with COVID-19\_ An Updated Analysis ». *Thrombosis Research*, 3. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
- Konstantinides, S. V., G. Meyer, C. Becattini, H. Bueno, G.-J. Geersing, V.-P. Harjola, M. V. Huisman, *et al.* 2019. « 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) ». *European Respiratory Journal* 54 (3): 1901647. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>.
- Kucirka, L. M., S. A. Lauer, O. Laeyendecker, D. Boon, et J. Lessler. 2020. « Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure ». *Annals of Internal Medicine*, mai. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>.
- Lauer, S. A., K. H. Grantz, Q. Bi, F. K. Jones, Q. Zheng, H. R. Meredith, A. S. Azman, N. G. Reich, et J. Lessler. 2020. « The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application ». *Annals of Internal Medicine* 172 (9): 577-82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
- Legifrance.gouv.fr 2020a. « LOI n° 2020-290 du 23 mars 2020 d'urgence pour faire face à l'épidémie de covid-19 ». 2020-290. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041746313/>.
- Legifrance.gouv.fr 2020b. « Décret n° 2020-884 du 17 juillet 2020 modifiant le décret n° 2020-860 du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé ».
- Lemond.fr. 2020a. « Coronavirus en Chine : vingt-cinq morts, l'OMS ne déclare pas encore d'urgence internationale », 23 janvier 2020. [https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/01/23/nouveau-virus-en-chine-la-ville-de-wuhan-mise-en-quarantaine\\_6026915\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/01/23/nouveau-virus-en-chine-la-ville-de-wuhan-mise-en-quarantaine_6026915_3244.html).
- . 2020b. « Coronavirus : un troisième cas d'infection confirmé en France », 24 janvier 2020. [https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/01/24/coronavirus-deux-premiers-cas-confirmer-en-france-a-bordeaux-et-paris\\_6027158\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/01/24/coronavirus-deux-premiers-cas-confirmer-en-france-a-bordeaux-et-paris_6027158_3244.html).
- . 2020c. « Un touriste chinois de 80 ans, infecté par le coronavirus et hospitalisé en France, est mort », 15 février 2020. [https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/02/15/un-touriste-chinois-de-80-ans-infecte-par-le-coronavirus-et-hospitalise-en-france-est-mort\\_6029696\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/02/15/un-touriste-chinois-de-80-ans-infecte-par-le-coronavirus-et-hospitalise-en-france-est-mort_6029696_3244.html).

- . 2020d. « Coronavirus : l'Italie compte désormais plus de morts que la Chine », 19 mars 2020. [https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/03/19/coronavirus-le-point-sur-la-pandemie-dans-le-monde\\_6033619\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/03/19/coronavirus-le-point-sur-la-pandemie-dans-le-monde_6033619_3244.html).
- Léonard-Lorant, I., X. Delabranche, F. Séverac, J. Helms, C. Pauzet, O. Collange, F. Schneider, *et al.* 2020. « Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels ». *Radiology* 296 (3): E189-91. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>.
- Leparisien.fr*. « Confinement : un humain sur deux est désormais appelé à rester chez lui ». 2 avril 2020. <https://www.leparisien.fr/international/confinement-un-humain-sur-deux-est-desormais-appelle-a-rester-chez-lui-02-04-2020-8292957.php>
- Levi, M., et B. J. Hunt. 2020. « Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: An Illustrated Review ». *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 4 (5): 744-51. <https://doi.org/10.1002/rth2.12400>.
- Levi, M., J. Thachil, T. Iba, et J. H. Levy. 2020. « Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients with COVID-19 ». *The Lancet Haematology* 7 (6): e438-40. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
- Lew, T. W. K., T.-K. Kwek, D. Tai *et al.* 2003. « Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome ». *JAMA* 290 (3): 374. <https://doi.org/10.1001/jama.290.3.374>.
- Lewnard, J. A., V. X. Liu, M. L. Jackson, M. A. Schmidt, B. L. Jewell, J. P. Flores, C. Jentz, *et al.* 2020. « Incidence, Clinical Outcomes, and Transmission Dynamics of Severe Coronavirus Disease 2019 in California and Washington: Prospective Cohort Study ». *BMJ*, mai, m1923. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1923>.
- Lexpress.fr* 2020a. « Coronavirus : ce que prévoit le décret qui place toute l'Italie en confinement ». 10 mars 2020. [https://www.lexpress.fr/actualite/monde/europe/coronavirus-ce-que-prevoit-le-decret-qui-place-toute-l-italie-en-confinement\\_2120481.html](https://www.lexpress.fr/actualite/monde/europe/coronavirus-ce-que-prevoit-le-decret-qui-place-toute-l-italie-en-confinement_2120481.html).
- Lexpress.fr* 2020b. « Coronavirus : la situation "s'aggrave" dans le monde, selon l'OMS ». 8 juin 2020. [https://www.lexpress.fr/actualite/monde/coronavirus-la-situation-s-aggrave-dans-le-monde-selon-l-oms\\_2127756.html](https://www.lexpress.fr/actualite/monde/coronavirus-la-situation-s-aggrave-dans-le-monde-selon-l-oms_2127756.html).
- Li, Y., H. Qian, J. Hang, X. Chen, L. Hong, P. Liang, J. Li, *et al.* 2020. « Evidence for Probable Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a Poorly Ventilated Restaurant ». Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067728>.
- Liao D. *et al.* 2020. « Haematological Characteristics and Risk Factors in the Classification and Prognosis Evaluation of COVID-19: A Retrospective Cohort Study », 8. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9).
- Lippi, G., M. Plebani, et B. M. Henry. 2020. « Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis ». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 506 (juillet): 145-48. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
- Liu, Y., W. Sun, Y. Guo, L. Chen, L. Zhang, S. Zhao, D. Long, et L. Yu. 2020. « Association between Platelet Parameters and Mortality in Coronavirus Disease 2019: Retrospective Cohort Study ». *Platelets* 31 (4): 490-96. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>.
- Llitjos, J.-F., M. Leclerc, C. Chochois, J.-M. Monsallier, M. Ramakers, M. Auvray, et K. Merouani. 2020. « High Incidence of Venous Thromboembolic Events in Anticoagulated Severe COVID-19 Patients ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (7): 1743-46. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
- Lodigiani, C., G. Iapichino, L. Carenzo, M. Cecconi, P. Ferrazzi, T. Sebastian, N. Kucher, *et al.* 2020. « Venous and Arterial Thromboembolic Complications in COVID-19 Patients Admitted to an Academic Hospital in Milan, Italy ». *Thrombosis Research* 191 (juillet): 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.

- Mak, G. C. K., P. K. C. Cheng, S. S. Y. Lau, K. K. Y. Wong, C. S. Lau, E. T. K. Lam, R. C. W. Chan, et D. N. C. Tsang. 2020. « Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus ». *Journal of Clinical Virology* 129 (août): 104500. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104500>.
- Malas, M. B., I. N. Naazie, N. Elsayed, A. Mathlouthi, R. Marmor, et B. Clary. 2020. « Thromboembolism Risk of COVID-19 Is High and Associated with a Higher Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *EClinicalMedicine* 29-30 (décembre): 100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>.
- Malik, P., U. Patel, D. Mehta, N. Patel, R. Kelkar, M. Akrmah, J.L. Gabrilove, et H. Sacks. 2020. « Biomarkers and Outcomes of COVID-19 Hospitalisations: Systematic Review and Meta-Analysis ». *BMJ Evidence-Based Medicine*, septembre, bmjebm-2020-111536. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>.
- Marietta, M., W. Ageno, A. Artoni, E. De Candia, P. Gresele, M. Marchetti, R. Marcucci, et A. Tripodi. 2020. « COVID-19 and Haemostasis: A Position Paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) ». *Blood Transfusion*, mai. <https://doi.org/10.2450/2020.0083-20>.
- Masi, P., G. Hékimian, M. Lejeune, J. Chommeloux, C. Desnos, M. Pineton De Chambrun, I. Martin-Toutain, A. Nieszkowska, G. Lebreton, N. Bréchet, M. Schmidt, C. Edouard Luyt, A. Combes, C. Frere. 2020. « Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Contributor to COVID-19-Associated Coagulopathy: Insights From a Prospective, Single-Center Cohort Study ». *Circulation*. 2020 Aug 11;142(6):611-614. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048925. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32776849; PMCID: PMC7418760.
- Middeldorp, S., M. Coppens, T. F. van Haaps, M. Foppen, A. P. Vlaar, M. C. A. Müller, C. C. S. Bouman, et al. 2020. « Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19 ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, mai, jth.14888. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
- Mizumoto et al. « Estimating the asymptomatic proportion of coronavi.pdf ». 2020. Consulté le 2 août 2020. [https://med.stanford.edu/content/dam/sm/id/documents/COVID/AsymptCOVID\\_TransmissionShip.pdf](https://med.stanford.edu/content/dam/sm/id/documents/COVID/AsymptCOVID_TransmissionShip.pdf).
- Nishiura, H., T. Kobayashi, T. Miyama, A. Suzuki, S.-m. Jung, K. Hayashi, R. Kinoshita, et al. 2020. « Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) ». *International Journal of Infectious Diseases* 94 (mai): 154-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>.
- Nopp, S., F. Moik, B. Jilma, I. Pabinger, et C. Ay. 2020. « Risk of Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. Consulté le 13 octobre 2020. <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>.
- Obi, A. T., C. J. Tignanelli, B. N. Jacobs, S. Arya, P. K. Park, T. W. Wakefield, P. K. Henke, et L. M. Napolitano. 2019. « Empirical Systemic Anticoagulation Is Associated with Decreased Venous Thromboembolism in Critically Ill Influenza A H1N1 Acute Respiratory Distress Syndrome Patients ». *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 7 (3): 317-24. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.08.010>.
- O'Sullivan, J. M., D. Mc Gonagle, S. E. Ward, R. J. S. Preston, et J. S. O'Donnell. 2020. « Endothelial Cells Orchestrate COVID-19 Coagulopathy ». *The Lancet Haematology*, juin, S2352302620302155. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5).
- Overstad, S., E. Tjonnfjord, L. Garabet, S. Fronas, J. Bergan, S. Aballi, et W. Ghanima. 2020. « Venous Thromboembolism and Coronavirus Disease 2019 in an Ambulatory Care Setting - A Report of 4 Cases ». *Thrombosis Research* 194 (octobre): 116-18. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.032>.

- Palareti, G., E. Antonucci, F. Dentali, D. Mastroiacovo, N. Mumoli, V. Pengo, D. Poli, *et al.* 2019. « Patients with Isolated Pulmonary Embolism in Comparison to Those with Deep Venous Thrombosis. Differences in Characteristics and Clinical Evolution ». *European Journal of Internal Medicine* 69 (novembre): 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.023>.
- Panigada, M., N. Bottino, P. Tagliabue, G. Grasselli, C. Novembrino, V. Chantarangkul, A. Pesenti, F. Peyvandi, *et al.* Tripodi. 2020. « Hypercoagulability of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit: A Report of Thromboelastography Findings and Other Parameters of Hemostasis ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (7): 1738-42. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.
- Papageorgiou, C., G. Jourdi, E. Adjambri, A. Walborn, P. Patel, J. Fareed, I. Elalamy, D. Hoppensteadt, *et al.* T. Gerotziafas. 2018. « Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies ». *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 24 (9\_suppl): 8S-28S. <https://doi.org/10.1177/1076029618806424>.
- Philippe, A., R. Chocron, N. Gendron, O. Bory, A. Beauvais, N. Peron, L. Khider, *et al.* 2021. « Circulating Von Willebrand Factor and High Molecular Weight Multimers as Markers of Endothelial Injury Predict COVID-19 in-Hospital Mortality ». *Angiogenesis*, janvier. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09762-6>.
- Poissy, J., J. Goutay, M. Caplan, E. Parmentier, T. Duburcq, F. Lassalle, E. Jeanpierre, *et al.* 2020. « Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence ». *Circulation* 142 (2): 184-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
- Ranucci, M., A. Ballotta, U. Di Dedda, E. Bayshnikova, M. Dei Poli, M. Resta, M. Falco, G. Albano, L. Menicanti. 2020. « The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome ». *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854. Epub 2020 May 6. PMID: 32302448.
- Rapkiewicz, A. V., X. Mai, S. E. Carsons, S. Pittaluga, D. E. Kleiner, J. S. Berger, S. Thomas, *et al.* 2020. « Megakaryocytes and Platelet-Fibrin Thrombi Characterize Multi-Organ Thrombosis at Autopsy in COVID-19: A Case Series ». *EClinicalMedicine* 24 (juillet): 100434. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434>.
- Rauch A., J. Labreuche, F. Lassalle, J. Goutay, M. Caplan, L. Charbonnier, A. Rohn, *et al.* 2020. « Coagulation Biomarkers Are Independent Predictors of Increased Oxygen Requirements in COVID-19 ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* n/a (n/a). Consulté le 15 octobre 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.15067>.
- Reuters.com. 2019. « Chinese officials investigate cause of pneumonia outbreak in Wuhan ». 2019. <https://www.reuters.com/article/us-china-health-pneumonia-idUSKBN1YZ0GP>
- Reuters.com. 2020. « China Confirms Human-to-Human Transmission of New Coronavirus: Xinhua », 20 janvier 2020. <https://www.reuters.com/article/us-china-health-pneumonia-commission-idUSKBN1ZJ1SB>.
- Salje, H., C. Tran Kiem, N. Lefrancq, N. Courtejoie, P. Bosetti, J. Paireau, A. Andronico, *et al.* 2020. « Estimating the Burden of SARS-CoV-2 in France », 5.
- Santoliquido, A., A. Porfidia, A. Nesci, G. De Matteis, G. Marrone, E. Porceddu, G. Cammà, *et al.* 2020. « Incidence of Deep Vein Thrombosis among Non-ICU Patients Hospitalized for COVID-19 despite Pharmacological Thromboprophylaxis ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (9): 2358-63. <https://doi.org/10.1111/jth.14992>.
- Scmp.com. « China's First Confirmed Covid-19 Case Traced Back to November 17 ». 13 mars 2020. <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>.
- Service-public.fr 2020a. « Espace Schengen : quelles sont les conditions d'entrée et de circulation ? ». Consulté le 20 juillet 2020. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1765>.



- Service-public.fr* 2020b. « Épidémie de Coronavirus (Covid-19) - 11 mai 2020 : début du plan de déconfinement progressif | service-public.fr ». Consulté le 19 juillet 2020.  
<https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14029>.
- Sinha, P., M. A. Matthay, et C. S. Calfee. 2020. « Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? » *JAMA Internal Medicine*, juin. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>.
- Santepubliquefrance.fr* 2020a. « COVID-19 : point épidémiologique du 10 septembre 2020 ». Consulté le 22 octobre 2020. /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-10-septembre-2020.
- 2020b. « COVID-19 : point épidémiologique du 23 avril 2020 ». Consulté le 22 octobre 2020. /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-23-avril-2020.
- 2020c. « COVID-19 : point épidémiologique du 24 septembre 2020 ». Consulté le 21 octobre 2020. /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-septembre-2020.
- 2020d. « COVID-19 : point épidémiologique du 30 juillet 2020 ». Consulté le 21 octobre 2020. /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-juillet-2020.
- 2020e. « Part des formes asymptomatiques et transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique. Synthèse rapide COVID-19. » Consulté le 26 octobre 2020. /import/part-des-formes-asymptomatiques-et-transmission-du-sars-cov-2-en-phase-pre-symptomatique.-synthese-rapide-covid-19.
- 2009f. « Le point sur les paramètres épidémiologiques dans l'épidémie due au nouveau virus de la grippe A(H1N1)v ». Consulté le 25 juillet 2020.  
[http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/actualite\\_epidemiologique/a-6.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/actualite_epidemiologique/a-6.html).
- Solidarites-sante.gouv.fr*. « synthese\_ppresse\_js-\_8\_avril\_20.pdf ». 2020. Consulté le 20 juillet 2020.  
[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese\\_ppresse\\_js-\\_8\\_avril\\_20.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_ppresse_js-_8_avril_20.pdf).
- Spyropoulos, A. C., J. H. Levy, W. Ageno, J. M. Connors, B. J. Hunt, T. I. Iba, M. Levi, *et al.* 2020. « Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19 ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (8): 1859-65.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14929>.
- Stoecklin, S. B., P. Rolland, Y. Silue, A. Mailles, C. Campese, A. Simondon, M. Mechain, *et al.* 2020. « First Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in France: Surveillance, Investigations and Control Measures, January 2020 ». *Eurosurveillance* 25 (6): 2000094.  
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000094>.
- SudOuest.fr*. « Coronavirus : Le Royaume-Uni passe devant l'Italie, +280 % de morts dans les Ehpad en Angleterre ». 2020. Consulté le 19 juillet 2020.  
<https://www.sudouest.fr/2020/05/05/coronavirus-280-de-morts-dans-les-maisons-de-retraite-anglaises-la-situation-empire-7461102-10997.php>.
- Susen, S., C. A. Tacquard, A. Godon, A. Mansour, D. Garrigue, P. Nguyen, A. Godier, *et al.* 2020. « Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring ». *Critical Care* 24 (juin). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03000-7>.
- Tacquard, C., A. Mansour, A. Godon, J. Godet, J. Poissy, D. Garrigue, E. Kipnis, *et al.* 2021. « Impact of high dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia ». *Chest*, janvier. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.017>.

- Tang, N., D. Li, X. Wang, et Z. Sun. 2020a. « Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (4): 844-47. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Tang, N., H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, et Z. Sun. 2020b. « Anticoagulant Treatment Is Associated with Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients with Coagulopathy ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (5): 1094-99. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
- Taylor F.B. Jr, C.-H. Toh, W. K. Hoots, H. Wada, et M. Levi. 2001. « Scientific and Standardization Committee Communications: Towards a Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation », 9.
- Thachil, J., N. Tang, S. Gando, A. Falanga, M. Cattaneo, M. Levi, C. Clark, et T. Iba. 2020. « ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19 ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (5): 1023-26. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
- TheLancet.com*. 2020. « COVID-19 Coagulopathy: An Evolving Story ». *The Lancet Haematology* 7 (6): e425. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30151-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30151-4).
- Thomas W., J. Varley, A. Johnston, E. Symington, M. Robinson, K. Sheares, A. Lavinio, M. Besser. 2020. « Thrombotic Complications of Patients Admitted to Intensive Care with COVID-19 at a Teaching Hospital in the United Kingdom ». *Thrombosis Research*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.028>.
- Umapathi, T., A. C. Kor, N. Venketasubramanian, C. C. Tchoyoson Lim, B. C. Pang, T. T. Yeo, C. C. Lee, et al. 2004. « Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS) ». *Journal of Neurology* 251 (10): 1227-31. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0519-8>.
- Varga, Z., A. J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, R. Andermatt, A. S. Zinkernagel, M. R. Mehra, R. A. Schuepbach, F. Ruschitzka, et H. Moch. 2020. « Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID 19 ». *The Lancet* 395 (10234): 1417-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- Virological.org. « Novel 2019 Coronavirus Genome ». 2020. Virological. 11 janvier 2020. <https://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>.
- Voicu S., P. Bonnin, A. Stépanian, B. G. Chousterman, A. Le Gall, I. Malissin, N. Deye, V. Siguret, A. Mebazaa, B. Mégarbane. 2020a. « High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients ». *Journal of the American College of Cardiology*, mai, S0735109720354620. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.053>.
- Voicu S., M. Delrue, B. G. Chousterman, A. Stépanian, P. Bonnin, I. Malissin, N. Deye, et al. 2020b. « Imbalance between Procoagulant Factors and Natural Coagulation Inhibitors Contributes to Hypercoagulability in the Critically Ill COVID-19 Patient: Clinical Implications », 8. doi: 10.26355/eurrev\_202009\_22866. PMID: 32965009.
- Voicu S., C. Ketfi, A. Stépanian, B. G. Chousterman, N. Mohamedi, V. Siguret, A. Mebazaa, B. Mégarbane, et P. Bonnin. 2021. « Pathophysiological Processes Underlying the High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill COVID-19 Patients ». *Frontiers in Physiology* 11 (janvier). <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.608788>.
- Wang, D., B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, et al. 2020. « Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China ». *JAMA* 323 (11): 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Wang, Y., J. Tong, Y. Qin, T. Xie, J. Li, J. Li, J. Xiang, et al. 2020. « Characterization of an asymptomatic cohort of SARS-COV-2 infected individuals outside of Wuhan, China ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, mai. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa629>.
- Wei, W. E., Z. Li, C. J. Chiew, S. E. Yong, M. P. Toh, et V. J. Lee. 2020. « Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020 ». *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69 (14): 411-15. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e1>.

- Who.int* 2020a. « Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT - 1 ». 21 January 2020. Consulté le 18 juillet 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4).
- Who.int* 2020b. « WHO | Pneumonia of unknown cause – China ». WHO. World Health Organization. Consulté le 10 octobre 2020. <http://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>.
- Who.int* 2020c. « OMS | Pneumonie de cause inconnue – Chine ». WHO. World Health Organization. Consulté le 18 juillet 2020. <http://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/fr/>.
- Who.int* 2020d. « WHO | Novel Coronavirus – China ». WHO. World Health Organization. Consulté le 18 juillet 2020. <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
- Who.int* 2020e. « WHO | Novel Coronavirus – Thailand (ex-China) ». WHO. World Health Organization. Consulté le 18 juillet 2020. <http://www.who.int/csr/don/14-january-2020-novel-coronavirus-thailand-ex-china/en/>.
- Who.int* 2020f. « Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT - 3». Consulté le 19 juillet 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330762/nCoVsitrep23Jan2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Who.int* 2020g. « Déclaration sur la deuxième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (2005) concernant la flambée de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) ». Consulté le 10 octobre 2020. [https://www.who.int/fr/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/fr/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- Who.int* 2020h. « Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report – 22». Consulté le 19 juillet 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2).
- Who.int* 2020i. « Il y a désormais plus de 100 000 cas de COVID-19: déclaration de l'OMS ». Consulté le 19 juillet 2020. <https://www.who.int/fr/news-room/detail/07-03-2020-who-statement-on-cases-of-covid-19-surpassing-100-000>.
- Who.int* 2020j. « WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 11 March 2020 ». Consulté le 19 juillet 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Who.int* 2020k. « WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 13 March 2020 ». Consulté le 19 juillet 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---13-march-2020>.
- Who.int* 2020l. « Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 74 ». Consulté le 19 juillet 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf?sfvrsn=4e043d03\\_14](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf?sfvrsn=4e043d03_14).
- Who.int* 2020m. « Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 75 ». Consulté le 19 juillet 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b_4).
- Who.int* 2020n. « OMS/Europe | Flambée de maladie à coronavirus (COVID-19) - Déclaration – Le point de la situation concernant l'épidémie de COVID-19 dans la Région européenne de l'OMS ». Consulté le 21 octobre 2020. <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-covid-19-an-update-on-the-covid-19-situation-in-the-who-european-region>.
- Who.int* 2020o. « COVID-19 Weekly Epidemiological Update ». Consulté le 21 octobre 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201020-weekly-epi-update-10.pdf>.



- Who.int 2020p. « Transmission of SARS-CoV-2: Implications for Infection Prevention Precautions ». Consulté le 2 août 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
- Who.int 2020q. « Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 73 ». Consulté le 2 août 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7_2).
- Who.int 2020r. « Les corticostéroïdes pour le traitement de la COVID-19 ». Consulté le 21 octobre 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334337/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-fre.pdf>.
- Wong, R. S. M., A. Wu, K. F. To, N. Lee, C. W. K. Lam, C. K. Wong, P. K. S. Chan, *et al.* 2003. « Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis ». *BMJ : British Medical Journal* 326 (7403): 1358-62.
- Wu, C., X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu, H. Huang, *et al.* 2020. « Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China ». *JAMA Internal Medicine* 180 (7): 934. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- Yang, W., Q. Cao, L. Qin, X. Wang, Z. Cheng, A. Pan, J. Dai, *et al.* 2020. « Clinical Characteristics and Imaging Manifestations of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Multi-Center Study in Wenzhou City, Zhejiang, China ». *Journal of Infection* 80 (4): 388-93. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>.
- Yin, G., *et* H. Jin. 2020. « Comparison of Transmissibility of Coronavirus Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: Reanalysis of the Ningbo COVID-19 Data ». *JMIR Public Health and Surveillance* 6 (2): e19464. <https://doi.org/10.2196/19464>.
- Yüce, M., E. Filiztekin, K. G. Özkaya. 2021. « COVID-19 diagnosis -A review of current methods ». *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15;172:112752. doi: 10.1016/j.bios.2020.112752. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33126180; PMCID: PMC7584564.
- Zhang, A., Y. Leng, Y. Zhang, K. Wu, Y. Ji, S. Lei, *et* Z. Xia. 2020. « Meta-Analysis of Coagulation Parameters Associated with Disease Severity and Poor Prognosis of COVID-19 ». *International Journal of Infectious Diseases* 100 (novembre): 441-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.021>.
- Zhang, Y., W. Cao, W. Jiang, M. Xiao, Y. Li, N. Tang, Z. Liu, *et al.* 2020. « Profile of Natural Anticoagulant, Coagulant Factor and Anti-Phospholipid Antibody in Critically Ill COVID-19 Patients ». *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, juillet. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02182-9>.
- Zheng, Z., F. Peng, B. Xu, J. Zhao, H. Liu, J. Peng, Q. Li, *et al.* 2020. « Risk Factors of Critical & Mortal COVID-19 Cases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis ». *Journal of Infection*, avril, S0163445320302346. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.
- Zhou, F., T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, *et al.* 2020. « Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study ». *The Lancet* 395 (10229): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Zhu, N., D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, X. Zhao, *et al.* 2020. « A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 ». *New England Journal of Medicine* 382 (8): 727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Antoine IBOS,

Déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 22014793 .....

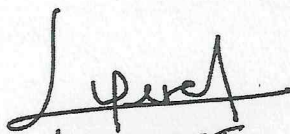
N° Thèse : 19 .....

Nom et Prénom : IBOS Antoine .....

Sujet : Premières données sur les complications thrombo-emboliques veineuses  
des malades hospitalisés pour COVID-19 .....

Tours, le : 14 mai 2021 .....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

  
V. SIGURET

Vu et Transmis :  
Le Doyen



**Antoine IBOS**

N° 19

## **TITRE**

« Premières données sur les complications thrombo-emboliques veineuses des malades hospitalisés pour COVID-19 »

## **RÉSUMÉ**

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est informée de l'existence de cas de pneumonies virales d'étiologie inconnue détectés à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. En quelques semaines, ce nouveau virus dénommé le SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), responsable de la COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), a conduit à une pandémie d'une ampleur exceptionnelle. Le 2 avril 2020, plus de 3,9 milliards de personnes sont confinées dans le monde pour lutter contre la propagation de cette maladie. Le 8 avril, 7148 patients sont hospitalisés en réanimation en France pour infection à COVID-19. C'est le pic à ce jour de patients pris en charge en même temps dans les réanimations françaises pour cette infection. Un an après le début de l'épidémie, le virus continue de se propager et de nombreux pays confinent à nouveau leur population. Si la maladie est le plus souvent bénigne, elle est responsable chez certains patients d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë qui nécessite une prise en charge hospitalière. Ces patients atteints par une forme grave de la maladie développent, dans environ 20 % des cas, une embolie pulmonaire, taux inhabituellement élevé pour une infection virale.

Dans ce travail de synthèse bibliographique, après un rappel sur la chronologie des événements concernant la pandémie, nous nous sommes intéressés à mieux comprendre la physio-pathologie de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients hospitalisés atteints par la COVID-19 et les anomalies biologiques associées décrites lors des premiers mois. Si la mondialisation de l'épidémie, en élargissant le champ de la recherche, a permis une exceptionnelle expansion des connaissances sur la COVID-19, dont témoigne la rapidité de la découverte des vaccins, il persiste des interrogations sur la prise en charge optimale des patients incluant notamment les résultats d'études randomisées sur la prévention médicamenteuse des événements thrombotiques.

*MOTS-CLÉS : COVID-19, anomalies de l'hémostase, inflammation, thromboses*

## **JURY**

Pr Claire POUPLARD, pharmacien biologiste médical, PUPH, hématologie biologique, Tours, **Présidente du jury**

Pr Virginie SIGURET, pharmacien biologiste médical, PUPH, hématologie biologique, Paris, **Directrice de thèse**

Pr Yves Gruel, médecin biologiste médical, PUPH, hématologie biologique, Tours

Dr Nicole Ferreira-Maldent, médecin interniste, PH, médecine interne, Tours

Dr Eric Piver, médecin biologiste médical, MCUPH, biochimie et biologie moléculaire, Tours

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2021 dans la salle des Actes de la Faculté de Pharmacie Philippe-Maupas, Université de Tours