

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° 258

THÈSE  
PRESENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État  
Mention Anesthésie-Réanimation

PAR

BAILLY Jack-Antoine  
Né le 28/05/1989 à Schiltigheim (Bas-Rhin)  
Ingénieur diplômé de l'École Centrale de Lille

---

Déterminants des risques thrombotiques et hémorragiques chez les patients présentant une  
infection sévère à SARS-CoV-2

---

Président de thèse : Pr Paul-Michel MERTES

Directeur de thèse : Dr Charles TACQUARD

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° 258

THÈSE  
PRESENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État  
Mention Anesthésie-Réanimation

PAR

BAILLY Jack-Antoine  
Né le 28/05/1989 à Schiltigheim (Bas-Rhin)  
Ingénieur diplômé de l'École Centrale de Lille

---

Déterminants des risques thrombotiques et hémorragiques chez les patients présentant une  
infection sévère à SARS-CoV-2

---

Président de thèse : Pr Paul-Michel MERTES

Directeur de thèse : Dr Charles TACQUARD



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition OCTOBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
**M. GALY Michaël**

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Héléne      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02    Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03    Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01    Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01    Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01    Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02    Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03    Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03    Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01    Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03    Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02    Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02    Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03    Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03    Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02    Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02    Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01    Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01    Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02    Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02    Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01    Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02    Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil    HC = Hôpital Civil    HP = Hôpital de Hautepierre    PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 <b>Cancérologie ; Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

---

**A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES**


---

<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatodigestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

---



MO135	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>
-------	---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schilligheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr ZIMMER Alexis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie</li> <li>- Service d'Oncologie Médicale / ICANS</li> </ul>
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pharmacie-pharmacologie</li> <li>- Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)</li> </ul>
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim</li> </ul>
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- UCSA</li> </ul>
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO</li> </ul>
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Locomax</li> <li>- Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO</li> </ul>
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- SAMU</li> </ul>

---

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2018 au 31 août 2021*)
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  - GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o **pour trois ans** (*1er avril 2019 au 31 mars 2022*)
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2019 au 31 août 2022*)
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2020 au 31 août 2023*)
  - BELLOCCO Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

---

**G1 - PROFESSEURS HONORAIRES**

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.05.98	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

**Légende des adresses :**

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

## Remerciements

Au président du jury le Professeur Paul-Michel MERTES : je vous remercie de votre implication dans la formation des internes et plus particulièrement de me faire l'honneur de présider ce jury.

À mon directeur de thèse le Dr Charles TACQUARD : pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, assuré le suivi et la correction de ce travail. Je te remercie tout particulièrement pour ta réactivité et ta rigueur.

Au membre du jury le Pr Olivier COLLANGE : merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Ce travail s'appuie sur les patients que nous avons pris en charge lors de la première vague lorsque j'étais en stage dans votre service de réanimation. C'est une partie de mon internat que je ne suis pas près d'oublier.

Au Professeur Julien GODET et Taïoh YOKOYAMA pour les analyses statistiques sans lesquelles ce travail n'aurait pas été possible.

À mes co-internes du stage de réanimation polyvalente pendant la période COVID : Martin, Bastien, Ludovic et Pierre. On a passé un semestre tellement peu commun qu'il a duré 7 mois.

Aux différents co-internes que j'ai eu durant mon internat hors période de pandémie : David, Astrid, Alexandre, Coralie, Marie, Nicolas, Fabien, Dorine, Ugo. J'espère qu'on continuera à partager des moments ensemble dans les années à venir (d'anesthésie, de réanimation et d'autres choses).

À l'ensemble des MAR avec qui j'ai eu la chance de travailler durant ces 4 dernières années : merci pour la formation que j'ai reçue.



À mes amis « passerelle » Ismail, Anastasie, Maya et Marie : depuis notre arrivée à la faculté en 2013, on a bien grandi (même si on n'était déjà plus tout jeunes). On s'est soutenu pendant l'externat, pendant ces ECNi à rallonge et c'est une chance de continuer encore maintenant malgré la distance.

À mes amis de longue date : Vincent, Franz, François, Lise, Rémy, Géraldine, Raphaël, Quitterie, Ghislain. Mention spéciale pour Vincent qui a été le premier à entendre mon projet d'aller à la faculté de médecine, c'était il y a un peu moins de 10 ans. Deuxième mention spéciale pour Franz : au-delà de ta disponibilité comme ami, je te remercie de ton œil de statisticien aguerri sur la partie mathématique de ce travail.

À mes parents et ma sœur, pour leur soutien sans faille dans mes (très) longues études supérieures. Normalement c'est bientôt fini, en tout cas on n'a jamais été si proche.

À Anne-So, pour ta présence et tes attentions quotidiennes. Au début du mois de novembre je serai Docteur Junior, mais j'ai surtout hâte que nous devenions parents juniors ensemble dans les prochaines semaines.

# Table des matières

<i>Serment d'Hippocrate</i> .....	14
<i>Remerciements</i> .....	15
<i>Introduction</i> .....	21
<i>Matériels et méthodes</i> .....	26
<b>1. Conception de l'étude</b> .....	26
<b>2. Données recueillies</b> .....	26
<b>3. Évènements thrombotiques et hémorragiques</b> .....	26
A. Évènements thrombotiques totaux .....	26
B. Évènements hémorragiques totaux.....	27
C. Évènements restreints.....	28
<b>4. Anticoagulation</b> .....	28
<b>5. Méthode statistique</b> .....	29
A. Analyse univariée .....	30
B. Analyse par la technique de forêt d'arbre aléatoire (Random Forest) .....	30
<i>Résultats</i> .....	32
<b>1. Description de la cohorte</b> .....	32
<b>2. Évènements thrombotiques et hémorragiques</b> .....	35
A. Dénombrement et incidence de chaque évènement .....	35
B. Courbes d'incidence .....	37
<b>3. Anticoagulation</b> .....	41
<b>4. Paramètres biologiques</b> .....	42
<b>5. Analyse univariée</b> .....	48

<b>6. Machine learning et analyse Random-Forest.....</b>	<b>49</b>
A. Évènements thrombotiques.....	49
B. Évènements hémorragiques .....	49
<b>Discussion .....</b>	<b>51</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>57</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>59</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>64</b>

### **Liste des documents annexés**

Annexe 1 : Propositions du GIHP (avril 2020) concernant le traitement anticoagulant chez les patients COVID-19 hospitalisés .....	59
Annexe 2: Propositions du GIHP (juin 2021) concernant le traitement anticoagulant chez les patients COVID-19 hospitalisés .....	59
Annexe 3: Indice de Gini des différents paramètres testés pour la prédiction des évènements thrombotiques. ....	60
Annexe 4: Évolution de l'erreur du modèle de prédiction des évènements thrombotiques en fonction du nombre d'arbres générés.....	60
Annexe 5: Arbre décisionnel généré pour le modèle de prédiction des évènements thrombotiques .	61
Annexe 6: Indice de Gini des différents paramètres testés pour la prédiction des évènements hémorragiques. ....	62
Annexe 7: Évolution de l'erreur du modèle de prédiction des évènements hémorragiques en fonction du nombre d'arbres générés.....	62
Annexe 8: Arbre décisionnel généré pour le modèle de prédiction des évènements hémorragiques.	63

## **Liste des tableaux**

Tableau 1: Caractéristiques de la cohorte de l'étude. ....	33
Tableau 2: Caractéristiques et prise en charge des patients en réanimation .....	34
Tableau 3: Paramètres biologiques à l'admission en réanimation .....	35
Tableau 4: Incidence des évènements thrombotiques et hémorragiques au cours du séjour en réanimation des patients atteints d'une COVID-19 sévère .....	36
Tableau 5: Évolution des effectifs par groupe de traitement d'anticoagulation.....	41
Tableau 6: Analyse univariée sur les évènements thrombotiques et hémorragiques restreints. ....	48

## Liste des figures

Figure 1: Algorithme de stratification du niveau d'anticoagulation sur la base des propositions du GIHP .....	29
Figure 2: Risque d'incidence cumulée des évènements thrombotiques et hémorragiques totaux en fonction du temps chez les patients admis en réanimation pour une COVID-19 sévère.....	37
Figure 3: Détail du risque d'incidence cumulée des évènements thrombotiques et hémorragiques totaux en fonction du temps chez les patients admis en réanimation pour une COVID-19 sévère. ....	38
Figure 4: Risque d'incidence cumulée des évènements thrombotiques et hémorragiques restreints en fonction du temps chez les patients admis en réanimation pour une COVID-19 sévère.....	39
Figure 5: Détail du risque d'incidence cumulée des évènements thrombotiques et hémorragiques restreints en fonction du temps chez les patients admis en réanimation pour une COVID-19 sévère	40
Figure 6: Évolution du profil d'anticoagulation en fonction du temps chez les patients hospitalisés en réanimation pour une COVID-19 sévère.....	41
Figure 7: Plaquettes au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation .....	42
Figure 8: D-dimères au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation .....	43
Figure 9: CRP au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation.....	44
Figure 10: Fibrinogène au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation.....	45
Figure 11: Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation.....	46
Figure 12: score SOFA au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation.....	47

## Introduction

Le SARS-CoV-2 est un virus de la famille des coronaviridae, genre betacoronavirus, identifié en décembre 2019 après la constatation d'une épidémie de pneumonies virales à Wuhan, Chine (1). La maladie provoquée par cet agent pathogène a été nommée COVID-19 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2). Selon les premières descriptions de la maladie, les symptômes les plus courants étaient respiratoires : 5% des patients infectés nécessitaient une admission en réanimation et environ la moitié d'entre eux avaient besoin de ventilation mécanique (3). Les patients décrits dans les cohortes européennes étaient plus graves avec 17% qui nécessitaient une ventilation mécanique à l'admission selon une étude française (4). Le taux de mortalité parmi les patients sévères admis en réanimation était de 26% d'après étude italienne menée sur 1591 patients (5), et de 31% à dans une cohorte prospective française de 4244 patients (6).

Les facteurs de risque de développer une forme sévère retrouvés dans une étude prospective française menée sur 1045 patients sont l'âge (Rapport des cotes ou Odds Ratio OR 1,1 par tranche de 10 ans), le sexe masculin (OR 2,1), le surpoids (OR 1,8) ou obésité (OR 2,2), la présence d'une dyspnée (OR 2,5) ou un syndrome inflammatoire biologique avec une protéine C-réactive (CRP) supérieure à 200 mg/L (OR 4,4) ou des neutrophiles supérieurs à 8 G/L (4). Dans la même étude, les facteurs de risque de mortalité retrouvés sont l'âge (OR 2,7 par tranche de 10 ans), le sexe masculin (OR 1,7), la présence d'une immunosuppression (OR 1,7), une insuffisance rénale chronique (OR 2,3), la présence d'une dyspnée (OR 2,1) et un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP supérieure à 100 mg/L ou les neutrophiles supérieurs à 8 G/L.

En mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé déclarait que l'épidémie de COVID-19 était au stade de pandémie (7). Entre le 31/12/2019 et le 13/09/2021, on dénombrait 225 166 539 cas dans le monde dont 4 636 120 décès. En France, on dénombrait 6 905 071 cas dont 115 517 décès (8).

Les patients atteints d'une infection évolutive à SARS-CoV-2 présentent également un risque thrombotique élevé. Plusieurs études ont rapporté des évènements thrombotiques majeurs et qui touchaient une proportion importante de patients : Helms & al rapportent notamment 16,7%

d'embolie pulmonaire chez des patients COVID-19 hospitalisés en réanimation (9). Une revue de la littérature effectuée sur le premier semestre 2020 retrouve 16,5% d'embolie pulmonaire et 15% de thrombose veineuse profonde dans une population de patients COVID-19 hétérogènes au niveau de la sévérité de la maladie (allant d'une gravité modérée à des patients de réanimation) (10).

### **Physiopathologie de la coagulopathie liée à la COVID-19**

La physiopathologie de cet état d'hypercoagulabilité n'est pas encore clairement établie. Les données actuelles suggèrent un lien entre la réaction inflammatoire et la formation de thrombose (11). Le virus SARS-CoV-2 infecte les cellules endothéliales via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est très fortement exprimé sur les pneumocytes et les cellules endothéliales (12). L'activation du système immunitaire en réponse à l'infection stimule l'expression du facteur tissulaire sur les monocytes, macrophages et cellules endothéliales, ce qui active les cascades de la coagulation et plus particulièrement la phase contact (12,13). La libération de facteur Willebrand et de facteur VIII est importante : une étude italienne menée sur 24 patients a mis en évidence un facteur Willebrand à 5 fois la normale et un facteur VIII à 3 fois la normale (14). Dans cette même étude, les autres paramètres de la coagulation significativement augmentés sont les D-dimères (environ 10 fois la normale) et le fibrinogène (environ 2 fois la normale). L'augmentation des D-dimères et l'hyperfibrinogénémie sont retrouvées dans d'autres cohortes, avec une différence plus marquée chez les patients plus sévères (3). Les autres paramètres principaux de la coagulation comme les plaquettes, le temps de prothrombine, le temps de céphaline activé ou encore l'antithrombine sont majoritairement normaux (9).

Le syndrome inflammatoire provoque également une activation des globules blancs, une activation et consommation plaquettaire ainsi qu'une activation du processus de nérose (11). La production de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF- $\alpha$  et l'interleukine 1- $\beta$ ) et les lésions vasculaires endothéliales seraient les causes principales de cette coagulopathie (12,13).

### **Risque thrombotique de la COVID-19**

Cette proposition physiopathologique dont l'idée principale est l'activation endothéliale explique la coagulopathie qui est responsable d'un état prothrombotique. Un facteur aggravant de cet état prothrombotique pourrait être l'hypoxémie : le manque d'oxygène active le facteur de transcription *Early Growth Response-1* qui est responsable d'une surexpression du facteur tissulaire sur les phagocytes (15). Ce processus provoque une altération de la fibrinolyse et peut être responsable de micro-thrombi pulmonaires. Il a également été démontré que l'hypoxémie peut induire une activité héparinase (16) et pourrait donc théoriquement diminuer l'efficacité de la thromboprophylaxie et favoriser la formation de thrombi.

D'après une étude américaine multicentrique menée sur 3334 patients (dont 829 de réanimation), 16% des patients ont présenté un évènement thrombotique (17). Les facteurs de risque retrouvés étaient l'âge (HR 1,61 pour la tranche 55-64 ans et HR 1,62 pour les  $\geq 75$  ans), le sexe masculin (HR 1,51), un antécédent de coronaropathie (HR 1,52) ou d'infarctus du myocarde (HR 1,43). La valeur de D-dimères à l'admission était également un facteur de risque de thrombose, le risque augmentant avec la valeur de D-dimères : le Hazard Ratio variait de 1,92 (pour les D-dimères entre 500 et 1000 ng/mL) jusqu'à 7,09 (pour les D-dimères  $\geq 10\ 000$  ng/mL).

La survenue d'un évènement thrombotique chez un patient hospitalisé en réanimation est source de morbi-mortalité (18), et cela semble être confirmé pour les patients atteints de la COVID-19 : dans une étude observationnelle menée sur 187 patients de réanimation, 40% des patients qui ont présenté un évènement thrombotique sont décédés, contre seulement 25% dans le groupe sans évènement thrombotique (19). L'étude américaine citée précédemment a également conclu qu'un évènement thrombotique était un facteur de risque indépendant de mortalité (HR 1,82) (17).

### **Gestion du risque thrombotique au cours de la COVID-19**

Une des réponses logiques devant cette situation prothrombotique liée à la COVID-19 a été d'intensifier la thromboprophylaxie médicamenteuse. Une équipe chinoise a suggéré précocement (en



mars 2020) dans une étude rétrospective une baisse de la mortalité à J28 des patients sévères COVID-19 en administrant une thromboprophylaxie par héparine (20). Plusieurs sociétés savantes aux niveaux nationaux et internationaux ont proposé une stratification du risque thrombotique et une adaptation en conséquence de la thromboprophylaxie (21–24). La baisse de la morbi-mortalité en suivant cette stratégie a été suggérée par plusieurs études rétrospectives (25). En France, le Groupement d'Intérêt pour l'Hémostase Périopératoire a émis des propositions en 2020, actualisées en 2021, qui stratifient les patients en 4 groupes selon leur risque thrombotique. Pour chaque groupe, une thromboprophylaxie est administrée, allant de la posologie « standard » (enoxaparine 4000 UI/j par exemple) à une dose d'anticoagulation curative (enoxaparine 100 UI/kg/12h ou HNF 500 UI/kg/j par exemple) (26,27).

Les deux premiers essais randomisés de grande échelle visant à évaluer l'intérêt d'une anticoagulation thérapeutique chez des patients COVID-19 sévères ont été publiés durant l'été 2021. La première étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) sur 1098 patients ne mettait pas en évidence de bénéfice de l'anticoagulation à dose thérapeutique sur la survie ou le nombre de jours sans défaillance respiratoire ou cardiovasculaire (28). L'autre essai publié dans le *Journal of The American Medical Association* (JAMA) mené sur 562 patients ne mettait pas en évidence de bénéfice de l'anticoagulation prophylactique renforcée sur un critère composite (mortalité à J30, nécessité d'une assistance par ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation), évènement thrombotique veineux ou artériel) (29). Toutefois ces résultats sont à relativiser : l'administration d'une thromboprophylaxie renforcée n'était pas stratifiée selon une estimation des facteurs de risque. Les populations de patients ne semblent pas comparables avec les descriptions de cohortes de réanimation plus grandes : seulement 20% de patients intubés dans l'étude du JAMA, moins de 30% dans celle du NEJM et 80% dans une cohorte européenne prospective (6).

## **Risque hémorragique et COVID-19**

Le risque thrombotique induit par la COVID-19 a été décrit précocement et la réponse apportée était de majorer la thromboprophylaxie (23). En revanche, le risque hémorragique dans la COVID-19 a été décrit plus tardivement : une étude multicentrique britannique menée sur 187 patients a rapporté 8% de complications hémorragiques dont les deux tiers étaient classés comme saignements majeurs (19). Les hémorragies étaient principalement d'origine gastro-intestinale (40%) ou intracrâniennes (33%) (19). Une étude multicentrique américaine fait état de 7,6% de complications hémorragiques chez les patients de réanimation contre 3,1% chez les patients non sévères (30). La thrombopénie et l'élévation des D-Dimères étaient des facteurs corrélés aux événements hémorragiques, et le saignement le plus fréquent était d'origine gastro-intestinale (30). D'autres auteurs ont fait état d'hématomes du psoas avec une incidence élevée (7,6 cas pour 1000 hospitalisations COVID-19), dont les facteurs de risque identifiés étaient l'âge, l'anticoagulation, le surpoids et certains facteurs de risque cardiovasculaires (31).

À partir d'une revue de la littérature, Tacquard & al ont montré que les thromboses survenaient dans un délai médian de 7 jours et les hémorragies dans un délai médian de 11,4 jours, suggérant ainsi une évolution temporelle des risques hémorragiques et thrombotiques (32).

## **Objectif du travail de thèse**

L'objectif de ce travail de thèse est d'identifier les principaux déterminants des risques thrombotiques et hémorragiques chez les patients qui présentent une forme sévère de la COVID-19. L'objectif secondaire de ce travail est de créer un modèle prédictif permettant de classer les patients en fonction de leur risque thrombotique et hémorragique afin d'adapter de manière individualisée le traitement anticoagulant.

# Matériels et méthodes

## 1. Conception de l'étude

Ce travail de thèse repose sur une étude rétrospective monocentrique, conduite sur le site du Nouvel Hôpital Civil (NHC) des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). Les patients inclus étaient des personnes majeures, présentant une infection sévère à SARS-CoV-2 documentée par test PCR (*Polymerase Chain Reaction*) et admis dans les réanimations chirurgicales du NHC entre le 04/03/2020 et le 20/05/2020. Le suivi des patients s'arrêtait à leur sortie des HUS.

Ce protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique des HUS (référence CE-2020-76) et enregistré sur ClinicalTrials.gov (identifiant NCT 04405869).

## 2. Données recueillies

Les données recueillies par patient étaient constituées des données démographiques, des antécédents principaux (notamment cardiovasculaires) et traitements, puis des paramètres relatifs à la prise en charge en réanimation.

Les paramètres biologiques relatifs à la coagulation et l'inflammation ont été relevés quotidiennement ainsi que ceux nécessaires au calcul quotidien du score *Sequential Organ Failure Assessment* (score SOFA).

## 3. Évènements thrombotiques et hémorragiques

### A. Évènements thrombotiques totaux

Les évènements thrombotiques étaient diagnostiqués sur la base de données cliniques et paracliniques selon les recommandations en vigueur. Il n'y avait pas de recherche systématique des évènements thrombotiques asymptomatiques.

Les évènements thrombotiques et leurs examens diagnostiques étaient les suivants :

- Syndrome coronarien aigu (SCA), diagnostiqué par une coronarographie
- Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, diagnostiqué par une imagerie cérébrale (angioscanner ou imagerie par résonance magnétique)
- Ischémie mésentérique, diagnostiquée par angioscanner abdominal
- Ischémie de membre, diagnostiquée par angioscanner
- Embolie pulmonaire, diagnostiquée par angioscanner pulmonaire
- Thrombose veineuse profonde de membre inférieur, diagnostiquée par angioscanner ou échographie Doppler des membres inférieurs
- Thrombose précoce (< 48h) de cathéter (artériel ou veineux central), diagnostiquée par une obstruction du cathéter dans les 48h suivant la pose
- Thrombose de filtre d'épuration extra-rénale (EER) précoce, diagnostiquée par un changement de filtre précoce (< 24h) dû à une augmentation de la pression transmembranaire (PTM) et de la perte de charge
- Thrombose de circuit d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), diagnostiquée par un changement de circuit d'ECMO dû à une perte d'efficacité de l'oxygénateur
- Autre évènement thrombotique veineux, diagnostiqué par échographie Doppler

## **B. Évènements hémorragiques totaux**

Les évènements hémorragiques recherchés étaient ceux définis par l'*International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) pour les affections médicales (33) :

- Hémorragie ayant conduit au décès du patient, identifiée par la cause de décès lorsque le patient décédait en milieu hospitalier.
- Hémorragie dans une localisation critique : péricarde, intracrânien, rétro-péritoine. Ce type d'évènements était identifié par échographie transthoracique ou une tomodensitométrie ou dont l'indication était posée par le clinicien.

- Transfusion de 2 culots de globules rouges (CGR) ou plus. Les dossiers transfusionnels de chaque patient ont été recherchés pour identifier les prescriptions correspondantes à ce type de transfusion.

### **C. Évènements restreints**

Les évènements thrombotiques et hémorragiques recherchés ne sont pas tous en lien avec la physiopathologie de la COVID-19. Pour cette raison nous avons décidé de restreindre les évènements étudiés pour l'analyse statistique aux évènements cliniquement pertinents et fortement imputables à l'évolution de la maladie COVID-19.

Pour les évènements thrombotiques : les évènements relatifs à l'épuration extra-rénale (thrombose de filtre précoce), aux cathéters (thrombose précoce) et à l'ECMO (thrombose du circuit) ont été écartés de l'analyse statistique.

Pour les évènements hémorragiques : les transfusions de 2 CGR ou plus sans saignement clinique identifié dans le dossier médical ont été écartés de l'analyse statistique. Ces transfusions étaient indiquées pour corriger une anémie d'origine multifactorielle : prélèvements sanguins itératifs, inflammation ou encore impossibilité de restituer le sang du circuit d'EER chez certains patients dialysés.

## **4. Anticoagulation**

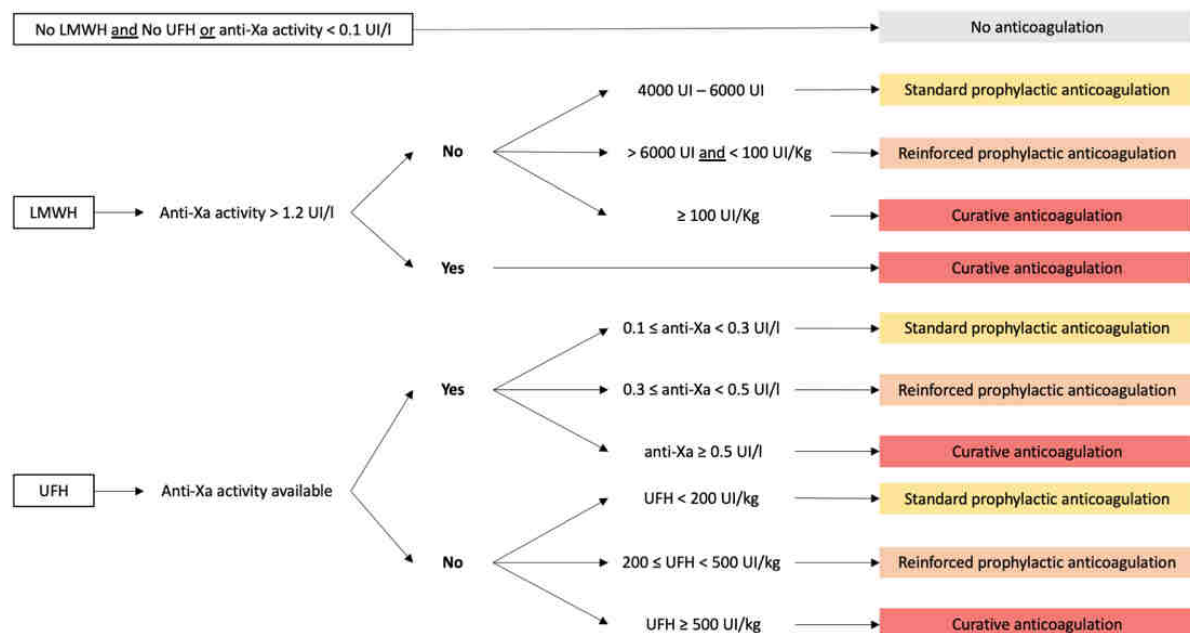
L'existence d'un sur-risque thrombotique chez les patients atteints de COVID-19, en particulier les plus sévères, a conduit plusieurs sociétés savantes à proposer une intensification du traitement anticoagulant prophylactique, avec une majoration des doses pouvant aller jusqu'à une dose thérapeutique. Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) a publié en avril 2020 des propositions concernant la prévention et le traitement des thromboses chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2. Il était proposé d'utiliser une thromboprophylaxie pharmacologique à dose intermédiaire (voir **Annexe 1** et **Annexe 2**) chez tous les patients hospitalisés en réanimation

pour une COVID-19 sévère et de majorer la dose à une dose thérapeutique en cas de syndrome inflammatoire intense ou d'une concentration en D-dimères élevée.

Sur la base de ces propositions, 4 niveaux d'anticoagulation ont été définis pour ce travail :

- Absence d'anticoagulation
- Anticoagulation préventive standard
- Anticoagulation préventive renforcée
- Anticoagulation curative

L'algorithme de répartition est détaillé ci-dessous (**Figure 1**), les patients sont catégorisés selon l'héparinémie ou la dose d'héparine reçue sur 24h.



**Figure 1:** Algorithme de stratification du niveau d'anticoagulation sur la base des propositions du GIHP

Référence bibliographique : (34)

## 5. Méthode statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel de traitement statistique R.

Les analyses statistiques ont été réalisées en considérant uniquement les évènements thrombotiques et hémorragiques « restreints » décrits ci-dessus.

## **A. Analyse univariée**

Les rapports des cotes (Odds Ratio ou OR) des différentes variables ont été estimés à partir des coefficients de régression de ces mêmes variables utilisées dans une régression logistique visant à modéliser la survenue d'un évènement étudié (thrombotique ou hémorragique). L'OR d'une variable est exprimé comme l'exponentiel de son coefficient dans la régression logistique.

## **B. Analyse par la technique de forêt d'arbre aléatoire (Random Forest)**

La forêt d'arbre aléatoire (ou « Random Forest ») est une technique d'analyse de données. Il s'agit d'un apprentissage dit « supervisé » (l'issue de chaque observation est connue et utilisée) et « non paramétrique » (aucune hypothèse n'est formulée sur les distributions statistiques des variables). Elle permet de déterminer les principales variables prédictives d'un événement. Dans notre cas nous cherchons les variables prédictives d'un évènement thrombotique ou hémorragique.

L'approche des forêts aléatoires s'appuie sur l'algorithme des « arbres de décision » (Classification And Regression Trees - CART) initialement développé par Leo Breiman (35) et permettant de prédire un évènement binaire (ici la survenue ou non d'une thrombose ou d'une hémorragie). Cet algorithme vise à apprendre des sous-groupes d'observations de façon que les individus d'un groupe donné affichent tous le même évènement. Ce découpage se fait séquentiellement : à chaque étape, l'algorithme détermine la variable (et le seuil de coupure associé) qui maximise l'indice de Gini de la population, c'est-à-dire la variable qui permet de séparer un groupe de façon à obtenir deux sous-groupes les plus homogènes. Ce processus de découpe est répété jusqu'à obtention de groupes homogène du point de vue de l'évènement considéré. Pour prédire la survenue d'un évènement à partir d'une nouvelle observation, il suffit de regarder à quel sous-groupe elle appartient. Les variables ainsi que leurs seuils de coupure utilisés par l'arbre peuvent être alors utilisés comme les variables les plus déterminantes dans la survenue de l'évènement étudié.

Par extension, une forêt aléatoire va générer et exploiter une multitude d'arbres de décisions aléatoires, tous exposés à différents sous-échantillons de variables et d'observations. La prédiction

s'opère alors par un « vote » dans lequel chaque arbre aboutit à une prédiction - la prédiction majoritaire l'emporte. Par ailleurs, chaque arbre de décision va aboutir à une estimation de la capacité de prédiction de la variable d'intérêt. Un décompte est ensuite effectué entre tous les arbres, ce qui permet d'identifier les variables qui contribuent le plus à une prédiction correcte.

Dans notre cas, les données utilisées pour identifier les variables prédictives sont l'ensemble des données décrites précédemment (démographiques, biologiques et variables d'anticoagulation). En particulier, les données biologiques utilisées pour le modèle Random Forest sont différentes selon le groupe de patients :

- Pour les patients qui ont eu au moins un évènement thrombotique ou hémorragique : les données biologiques utilisées sont celles recueillies entre l'admission en réanimation et le jour de survenue de l'évènement
- Pour les patients qui n'ont présenté aucun évènement : toutes les données biologiques disponibles sur l'ensemble du séjour ont été utilisées

Les indices de Gini des différentes variables utilisées permettent de mesurer leur intérêt dans la prédiction des évènements thrombotiques et hémorragiques.



# Résultats

## 1. Description de la cohorte

Cent soixante-deux patients majeurs ont été admis dans les services de réanimation chirurgicale du Nouvel Hôpital Civil entre le 04/03/2020 et le 20/05/2020 pour une infection sévère à SARS-CoV-2 documentée par test PCR.

Les principales caractéristiques de la cohorte sont décrites dans le **Tableau 1**.

La cohorte était majoritairement composée d'hommes (72%), âgés de plus de 65 ans, ayant pour principaux antécédents un surpoids (78%, dont 62 patients (38% de la cohorte) avec un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>) une hypertension artérielle (52%), un diabète non-insulinorequérant (27%). Plus d'un tiers des patients (39%) était traité par inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Caractéristiques	Population totale n = 162	Population T+ n = 53	Population H+ n = 68
<b>Données démographiques</b>			
Sexe masculin	116 (72)	42 (79)	50 (74)
Age (années)	66 [58-72]	67 [57-72]	66 [57-71]
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,2 [25,7-32,0]	27,8 [25,4-30,9]	29,2 [26,1-32,5]
<b>Antécédents médicaux</b>			
Hypertension artérielle	85 (52)	25 (47)	39 (58)
Diabète	43 (27)	16 (30)	24 (36)
Tabagisme actif	4 (2)	1 (2)	3 (4)
Éthylisme chronique	5 (3)	2 (4)	3 (4)
Insuffisance respiratoire chronique	31 (19)	7 (13)	11 (17)
BPCO	6 (4)	1 (2)	1 (1)
Insuffisance cardiaque chronique	14 (9)	6 (11)	6 (9)
Cardiopathie ischémique	24 (15)	10 (19)	11 (17)
Fibrillation atriale	12 (7)	5 (10)	4 (6)
AOMI	2 (1)	0 (0)	0 (0)
AVC	11 (7)	3 (6)	8 (12)
Insuffisance rénale chronique	11 (7)	5 (9)	7 (11)
MTEV	9 (6)	2 (4)	3 (4)
Maladie auto-immune	6 (4)	3 (6)	5 (7)
<b>Traitements</b>			
IEC/ARA2	63 (39)	22 (42)	28 (41)
Aspirine	35 (22)	11 (21)	21 (31)
AINS	4 (2)	3 (6)	4 (6)
Corticothérapie au long cours	5 (3)	1 (2)	4 (6)
Anti-P2Y12	5 (3)	3 (6)	4 (6)
Anti-vitamine K	3 (2)	1 (2)	1 (1)
Anticoagulants oraux directs	6 (4)	0 (0)	0 (0)
Traitement immunosuppresseurs	9 (6)	3 (6)	5 (7)

**Tableau 1: Caractéristiques de la cohorte de l'étude.**

Les résultats sont exprimés en n (%) ou médiane [écart interquartile]. T+ : patients ayant présenté au moins un évènement thrombotique au cours du séjour en réanimation ; H+ : patient ayant présenté au moins 1 évènement hémorragique au cours du séjour en réanimation ; IMC : indice de masse corporelle, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral, MTEV : maladie thromboembolique veineuse, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagoniste du récepteur à l'angiotensine, AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Les données relatives à la prise en charge en réanimation sont décrites dans le **Tableau 2**. Les patients étaient plutôt sévères avec un score SOFA à l'admission à 11 [6-13] et un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> à 132 [94-181]. La plupart des patients (91%) ont nécessité une intubation orotrachéale. Seuls 29 (18%) patients ont bénéficié d'une corticothérapie systémique.

Caractéristiques	Population totale n = 162	Population T+ n = 53	Population H+ n = 68
<b>Marqueurs de sévérité</b>			
Score SOFA (adm)	11 [6-13]	10 [8-13]	12 [8-14]
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (adm)	132 [94-181]	131 [94-168]	125 [85-168]
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (plus bas)	92 [68-123]	84 [64-121]	74 [61-104]
<b>Traitements de réanimation</b>			
VNI	15 (9)	4 (8)	8 (12)
OHD	13 (8)	2 (4)	7 (11)
Intubation	147 (91)	51 (96)	67 (99)
Curarisation	121 (75)	45 (85)	63 (93)
Décubitus ventral	94 (58)	36 (68)	57 (84)
ECMO	14 (9)	7 (13)	14 (21)
Veino-veineuse	13 (93)	6 (86)	13 (93)
Veino-artérielle	1 (7)	1 (14)	1 (7)
Trachéotomie	31 (19)	7 (13)	24 (35)
EER	33 (20)	24 (46)	26 (38)
<b>Traitement de la COVID-19</b>			
Azithromycine	29 (18)	13 (25)	15 (22)
Remdesivir	5 (3)	2 (4)	2 (3)
Lopinavir-Ritonavir	85 (53)	33 (62)	33 (49)
Hydroxychloroquine	37 (23)	13 (25)	20 (29)
Interféron-β	4 (2)	2 (4)	4 (6)
Tocilizumab	14 (9)	7 (13)	8 (12)
Corticothérapie systémique	29 (18)	11 (21)	22 (32)
Durée de séjour en réanimation (j)	13 [6-33]	26 [11-42]	34 [16-43]
Durée totale d'hospitalisation (j)	22 [12-43]	36 [20-55]	43 [22-57]
Durée de ventilation mécanique (j)	17 [11-32]	30,5 [16,5-39]	32 [18-45]
Transferts hors HUS	41 (25)	8 (15)	12 (18)
Décès	30 (19)	17 (32)	15 (22)

**Tableau 2: Caractéristiques et prise en charge des patients en réanimation**

Les résultats sont exprimés en n (%) ou médiane [écart interquartile]. T+ : patients ayant présenté au moins un évènement thrombotique au cours du séjour en réanimation ; H+ : patient ayant présenté au moins 1 évènement hémorragique au cours du séjour en réanimation ; SOFA : sequential organ failure assessment ; VNI : ventilation non-invasive ; OHD : oxygénothérapie à haut débit ; ECMO : extracorporeal membrane oxygenation ; EER : épuration extra-rénale.

Les principaux paramètres biologiques à l'admission en réanimation sont détaillés dans le **Tableau 3**.

Les patients présentaient un syndrome inflammatoire intense (CRP à 161 [73-195] mg/L, fibrinogène 6,8 [6,1-7,6] g/L et) associé à des signes de coagulopathie (D-dimères 1540 (1010-2590) µg/L).

Paramètres	Population totale n = 162	Population T+ n = 53	Population H+ n = 68
Plaquettes (G/L)	220 [168-289]	197 [162-267]	217 [161-272]
D-dimères (µg/L)	1540 (1010-2590)	1550 [1025-2500]	1850 [1390-2880]
Fibrinogène (g/L)	6,8 [6,1-7,6]	6,8 [6,2-7,6]	7,0 [6,3-7,7]
Activité anti-Xa (UI/mL)	0,22 [0,12-0,33]	0,45 [0,22-0,61]	0,28 [0,13-0,53]
CRP (mg/L)	161 [73-195]	165 [163-167]	131 [59-168]
PCT (µg/L)	0,34 [0,19-0,77]	0,54 [0,25-1,08]	0,42 [0,27-1,06]
Rapport PNN/Ly	8,9 [6,4-13,4]	11,4 [7,7-15,8]	10,7 [7,7-15,4]

**Tableau 3: Paramètres biologiques à l'admission en réanimation**

Les résultats sont exprimés en médiane [écart interquartile]. T+ : patients ayant présenté au moins un évènement thrombotique au cours du séjour en réanimation ; H+ : patient ayant présenté au moins 1 évènement hémorragique au cours du séjour en réanimation ; CRP : protéine C-réactive ; PCT : procalcitonine ; PNN/Ly : rapport entre la numération en polynucléaires neutrophiles et celle des lymphocytes.

## 2. Évènements thrombotiques et hémorragiques

### A. Dénombrement et incidence de chaque évènement

Cinquante-trois patients ont présenté au moins 1 évènement thrombotique. Au total, 124 évènements thrombotiques ont été identifiés, la médiane de survenue était de 8 jours [2-14]. Soixante-huit patients ont présenté au moins 1 évènement hémorragique, la médiane de survenue était de 13 jours [8-21]. Au total, 209 évènements hémorragiques ont été identifiés. Le **Tableau 4** montre le détail des évènements.

L'évènement thrombotique le plus fréquent était la thrombose de filtre précoce d'épuration extra-rénale, avec un total de 69 thromboses de filtre précoce (soit 56% des évènements thrombotiques) constaté chez 16 patients. Dix-sept patients dialysés n'ont pas présenté de thrombose précoce de filtre. Aucun patient n'a présenté d'ischémie aiguë de membre et parmi les patients traités par ECMO, aucune thrombose du circuit n'a été documentée.

Parmi les évènements thrombotiques restreints, l'embolie pulmonaire était l'évènement le plus fréquent avec 18 occurrences (soit 42% des évènements thrombotiques restreints). Le diagnostic était établi dans un délai médian de 6 jours [1-10].

L'évènement hémorragique le plus fréquent était la transfusion de 2 CGR ou plus, avec un total de 190 évènements (soit 91% du total des évènements hémorragiques).

Parmi les évènements hémorragiques restreints, la transfusion de 2 CGR avec un saignement clinique identifié était l'évènement le plus fréquent avec 62 transfusions (soit 77% des évènements hémorragiques restreints). Le délai médian était de 17,5 jours [10-26].

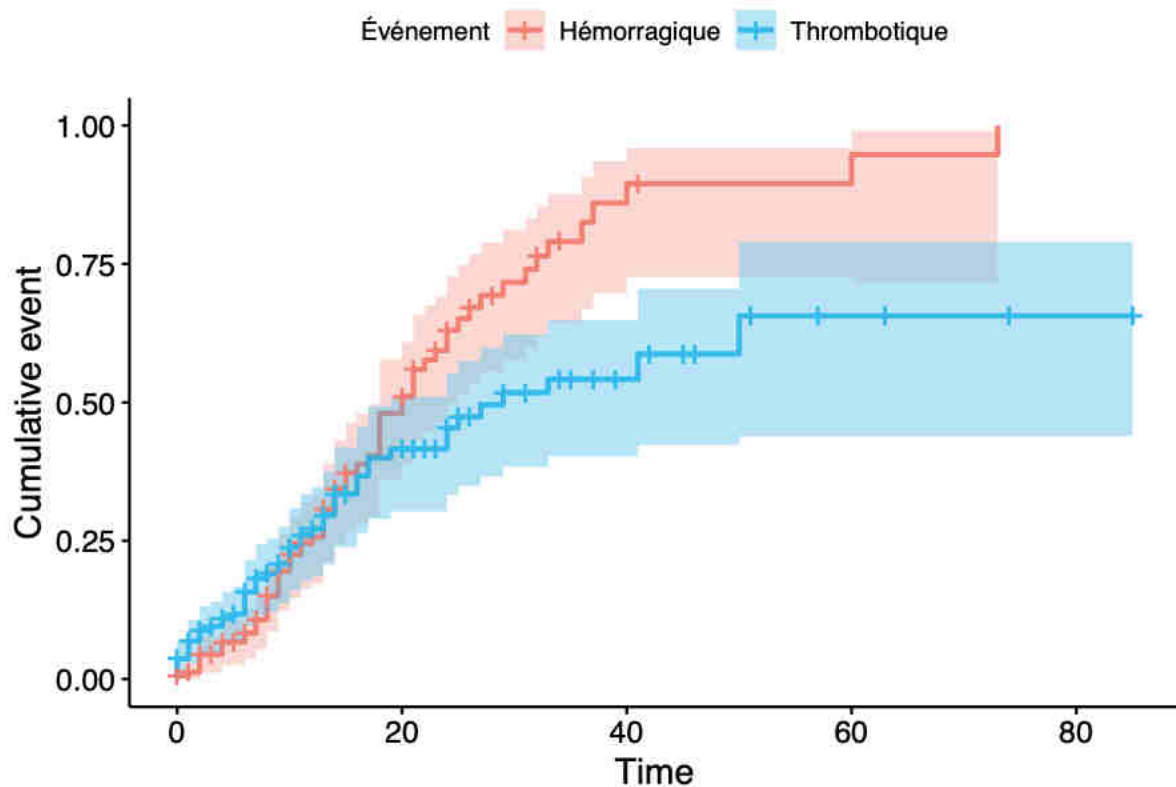
Type d'évènement	Nombre d'évènements	Incidence sur la durée du séjour
<b>Toute thrombose</b>	<b>124 (100)</b>	<b>0,77</b>
SCA	2 (1,6)	0,01
AVC ischémique	6 (4,8)	0,04
Ischémie mésentérique	2 (1,6)	0,01
TVP de membre inférieur	4 (3,2)	0,02
Embolie pulmonaire	29 (23)	0,18
Thrombose de cathéter précoce	4 (3,2)	0,02
Thrombose de filtre d'EER	69 (56)	2,09 <sup>a</sup>
Thrombose autre	8 (6,5)	0,05
<b>Toute hémorragie</b>	<b>209 (100)</b>	<b>1,29</b>
Hémorragie fatale	1 (0,5)	0,01
Hémorragie avec localisation critique (péricarde, rétropéritoine, intracrânien)	18 (8,6)	0,11
Transfusion ≥ 2 CGR	190 (91)	1,17
Avec saignement clinique	62 (33)	0,38
Sans saignement clinique	128 (67)	0,79

**Tableau 4: Incidence des évènements thrombotiques et hémorragiques au cours du séjour en réanimation des patients atteints d'une COVID-19 sévère**

Le nombre d'évènements est exprimé en n (%). L'incidence est exprimée en nombre d'évènements par patient sur la durée du séjour. <sup>a</sup> incidence calculée sur la population de patients sous épuration extra-rénale (EER). SCA : syndrome coronarien aigu ; TVP : thrombose veineuse profonde ; CGR : culots de globules rouges.

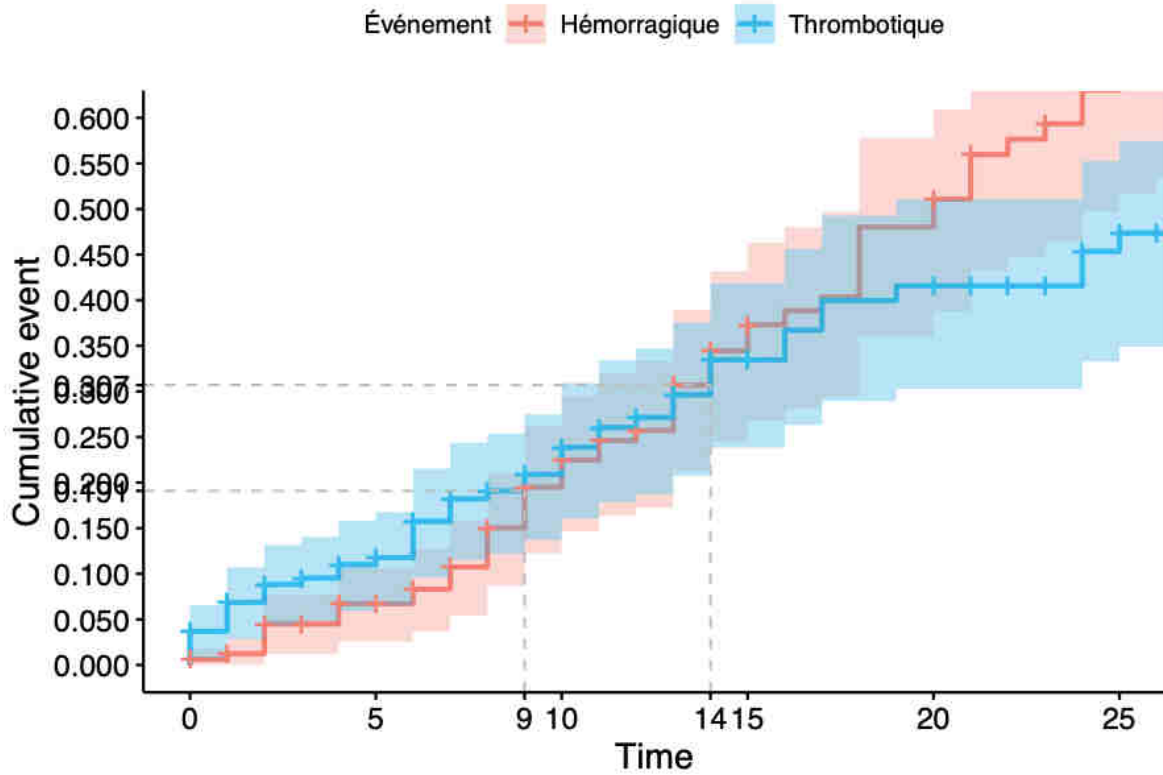
## B. Courbes d'incidence

La **Figure 2** montre le risque d'incidence cumulée (soit  $1 - \text{HR}$ ,  $\text{HR}$  étant le Hazard Ratio) des évènements thrombotiques et hémorragiques totaux en fonction du temps. La **Figure 3** montre l'incidence cumulée de ces évènements de manière plus précise pendant le 1<sup>er</sup> mois d'hospitalisation en réanimation. L'incidence des évènements thrombotiques était supérieure à celle des évènements hémorragiques pendant les 9 premiers jours suivant l'admission en réanimation. Les deux incidences sont ensuite superposables jusqu'au 14<sup>e</sup> jour suivant l'admission, où l'incidence des évènements hémorragiques devient plus importante.



**Figure 2:** Risque d'incidence cumulée des évènements thrombotiques et hémorragiques totaux en fonction du temps chez les patients admis en réanimation pour une COVID-19 sévère.

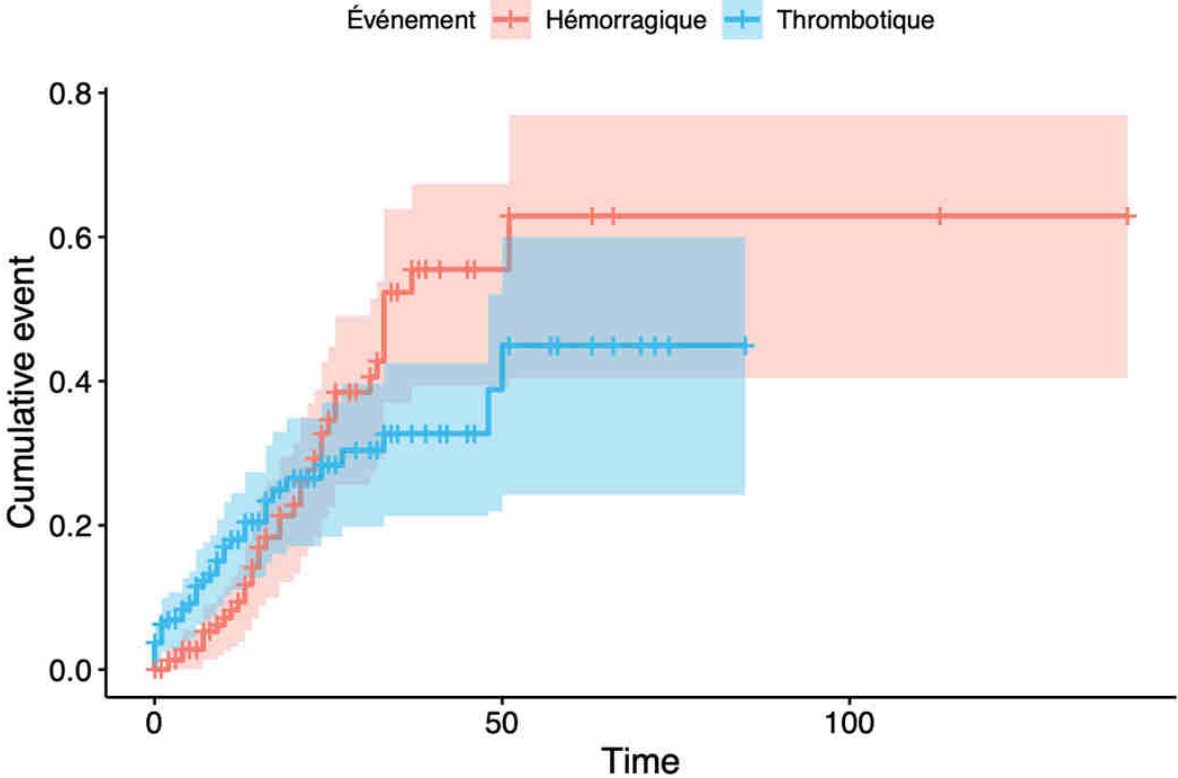
Le risque d'incidence cumulée est sans unité (correspond à  $1 - \text{HR}$  où  $\text{HR}$  est le Hazard Ratio) et le temps est exprimé en jours.



**Figure 3:** Détail du risque d'incidence cumulée des évènements thrombotiques et hémorragiques totaux en fonction du temps chez les patients admis en réanimation pour une COVID-19 sévère.

Le risque d'incidence cumulée est sans unité (correspond à  $1 - HR$  où  $HR$  est le Hazard Ratio) et le temps est exprimé en jours. Les coordonnées précises des intersections (9, 0,191) et (14, 0,307) de courbes sont reportées à l'aide des lignes en pointillés.

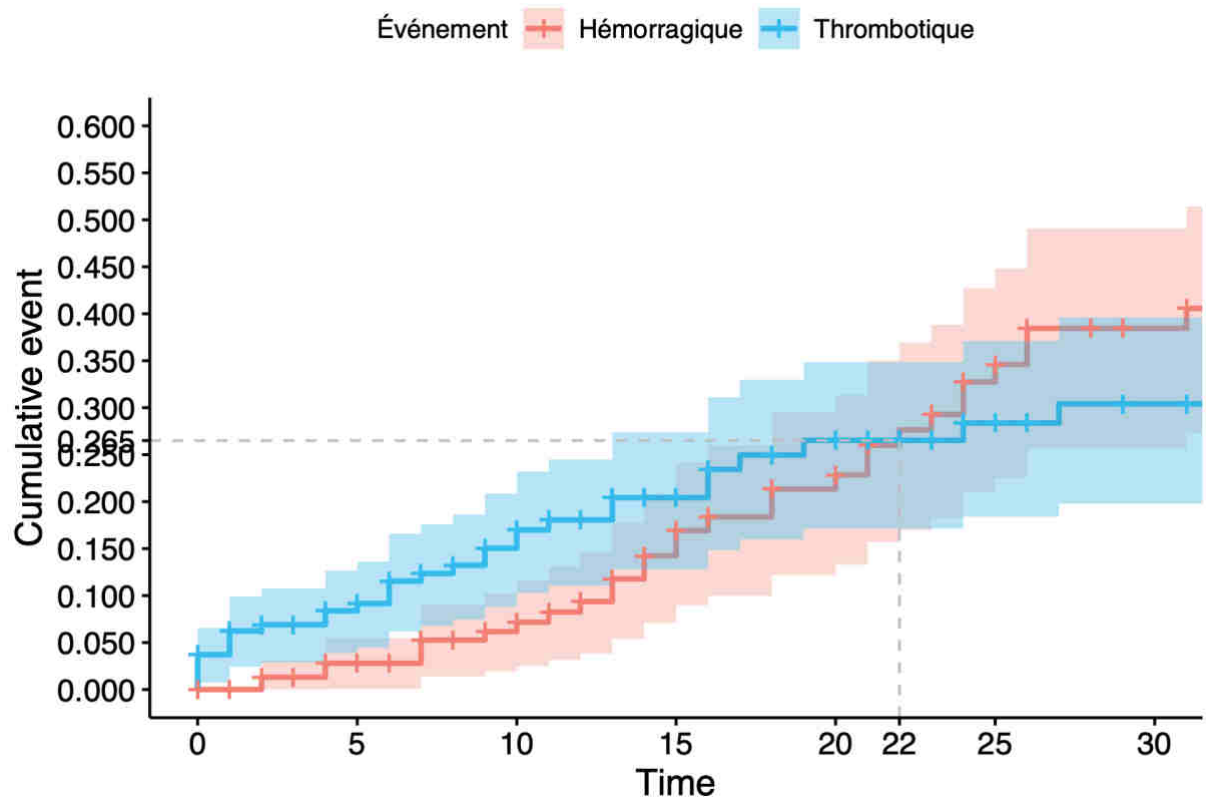
Les résultats sont différents lorsqu'on considère uniquement les événements thrombotiques et hémorragiques restreints. La **Figure 4** montre le risque d'incidence cumulée des événements restreints au cours de l'hospitalisation. La **Figure 5** met en évidence de manière plus précise le moment où l'incidence des événements hémorragiques devient supérieure à celle des événements thrombotiques, soit au 22<sup>e</sup> jour de l'hospitalisation en réanimation.



**Figure 4:** Risque d'incidence cumulée des événements thrombotiques et hémorragiques restreints en fonction du temps chez les patients admis en réanimation pour une COVID-19 sévère.

Le risque d'incidence cumulée est sans unité (correspond à  $1 - HR$  où  $HR$  est le Hazard Ratio) et le temps est exprimé en jours.





**Figure 5:** Détail du risque d'incidence cumulée des événements thrombotiques et hémorragiques restreints en fonction du temps chez les patients admis en réanimation pour une COVID-19 sévère. Le risque d'incidence cumulée est sans unité (correspond à  $1 - HR$  où  $HR$  est le Hazard Ratio) et le temps est exprimé en jours. Les coordonnées précises de l'intersection (22, 0,265) des courbes sont reportées à l'aide des lignes en pointillés.

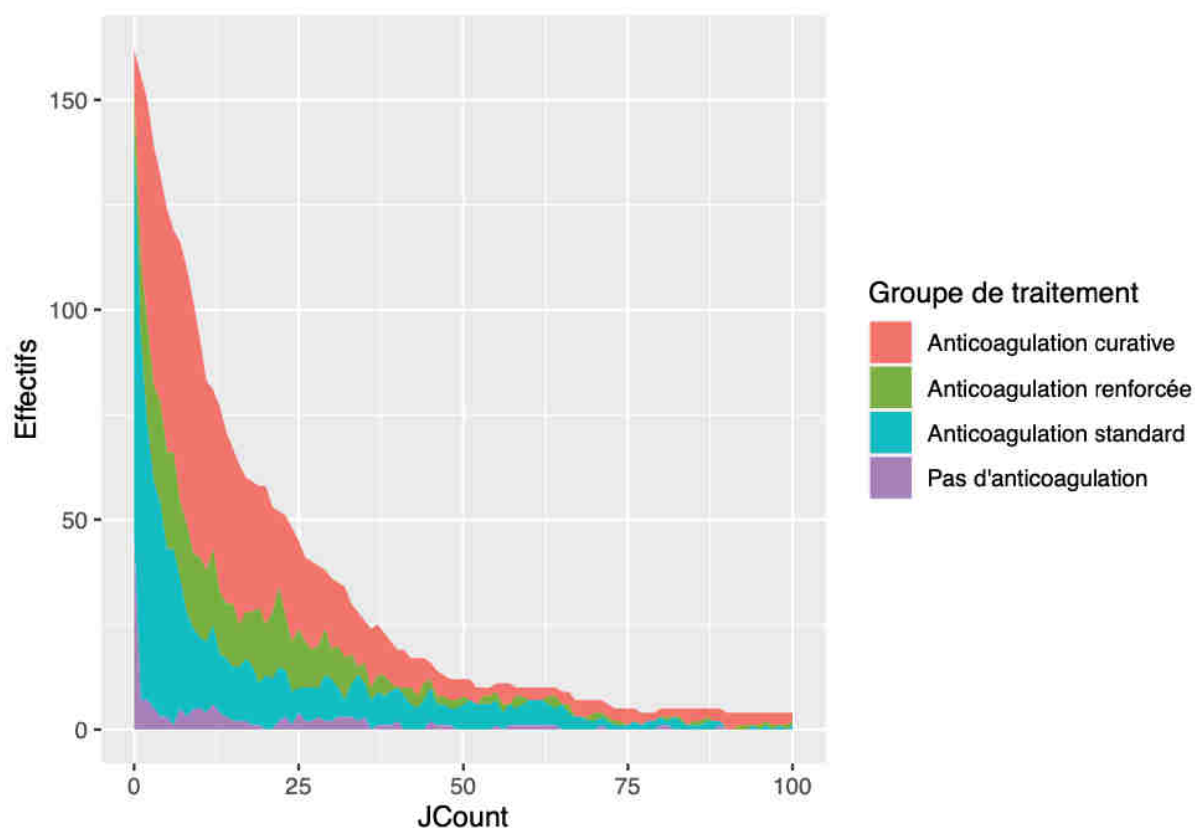
### 3. Anticoagulation

Le **Tableau 5** et la **Figure 6** montrent l'évolution du profil d'anticoagulation des patients inclus dans la cohorte. On observe notamment que la proportion de patients en dose thérapeutique augmente au cours du séjour et la proportion de patients en dose standard diminue.

Jour	Effectif	Dose thérapeutique	Dose renforcée	Dose standard	Pas d'anticoagulation
0	162	10 (6)	9 (6)	97 (60)	46 (28)
10	93	52 (56)	19 (20)	17 (18)	5 (5)
20	58	33 (57)	12 (21)	13 (22)	0 (0)
40	19	9 (47)	0 (0)	8 (42)	2 (11)
100	4	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0 (0)

**Tableau 5: Évolution des effectifs par groupe de traitement d'anticoagulation**

Les données sont exprimées en n (%).



**Figure 6: Évolution du profil d'anticoagulation en fonction du temps chez les patients hospitalisés en réanimation pour une COVID-19 sévère.**

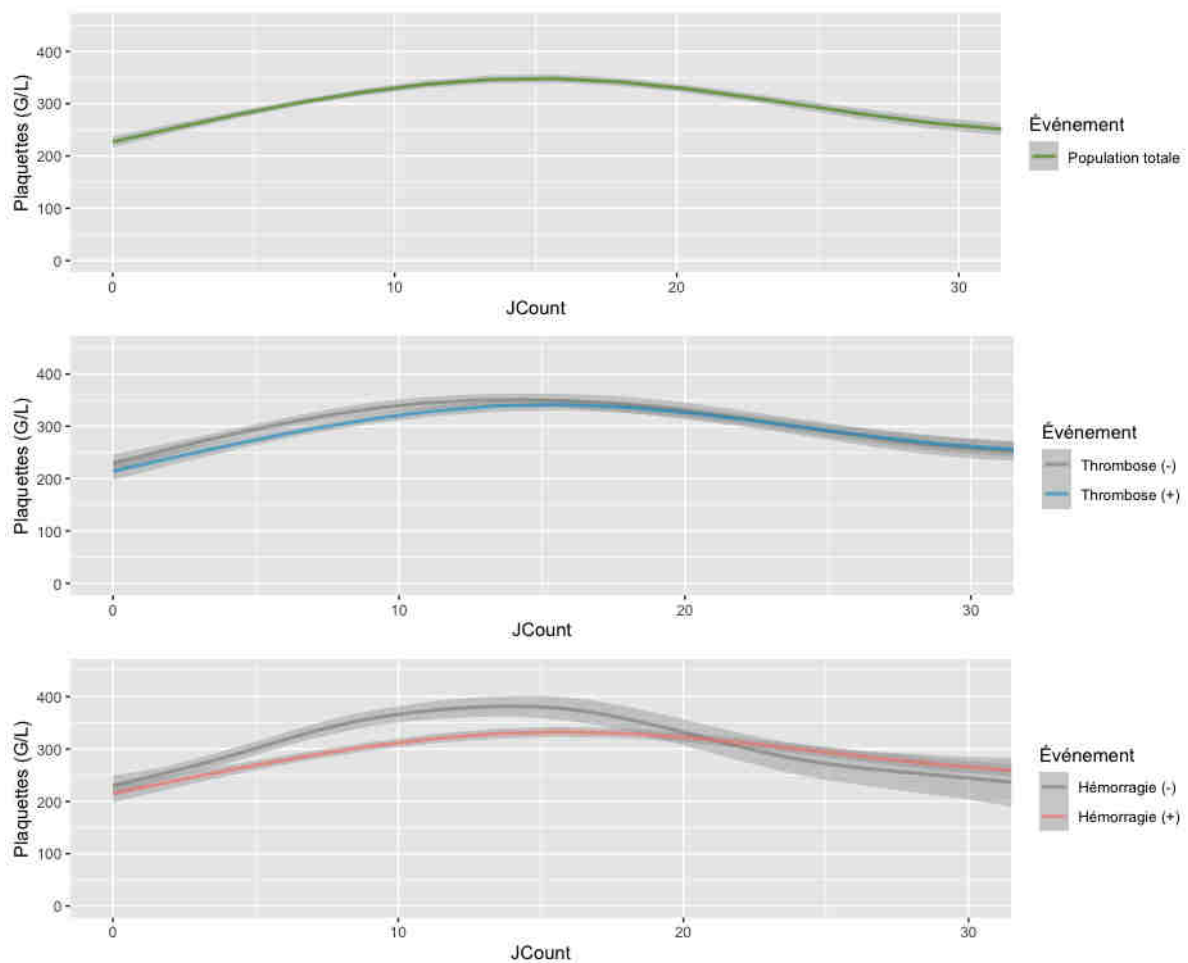
L'ordonnée indique le nombre de patients et l'abscisse le nombre de jours.

## 4. Paramètres biologiques

Les résultats des paramètres biologiques sont présentés en comparant les populations suivantes :

- Population totale : n = 162
- Patients qui ont présenté au moins un évènement thrombotique (groupe T+, n = 53) vs aucun évènement thrombotique (groupe T-, n = 109)
- Patients qui ont présenté au moins un évènement hémorragique (groupe H+, n = 68) vs aucun évènement hémorragique (groupe H-, n = 94)

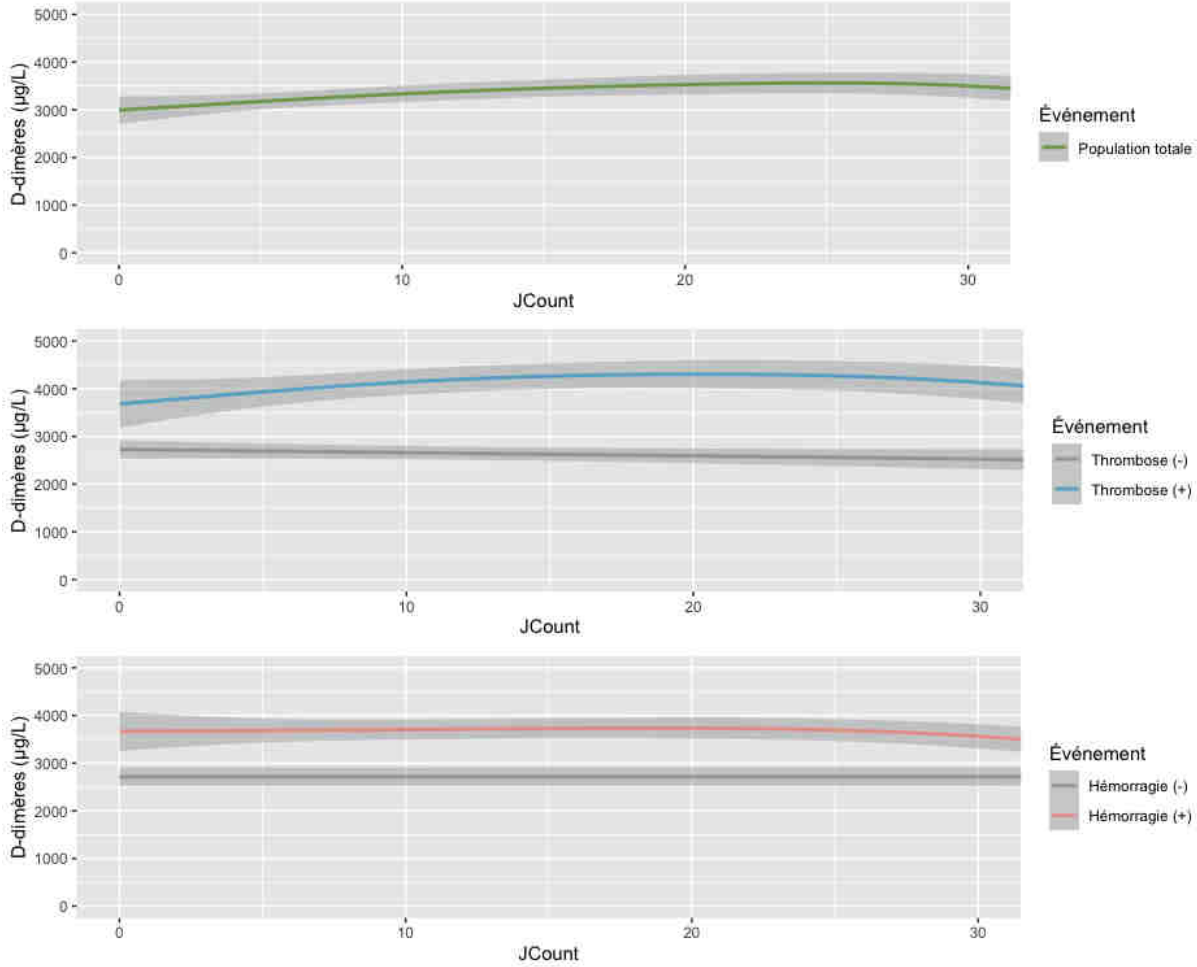
Les patients H+ avaient une numération plaquettaire légèrement plus basse que les patients H- durant les 3 premières semaines d'hospitalisation (**Figure 7**).



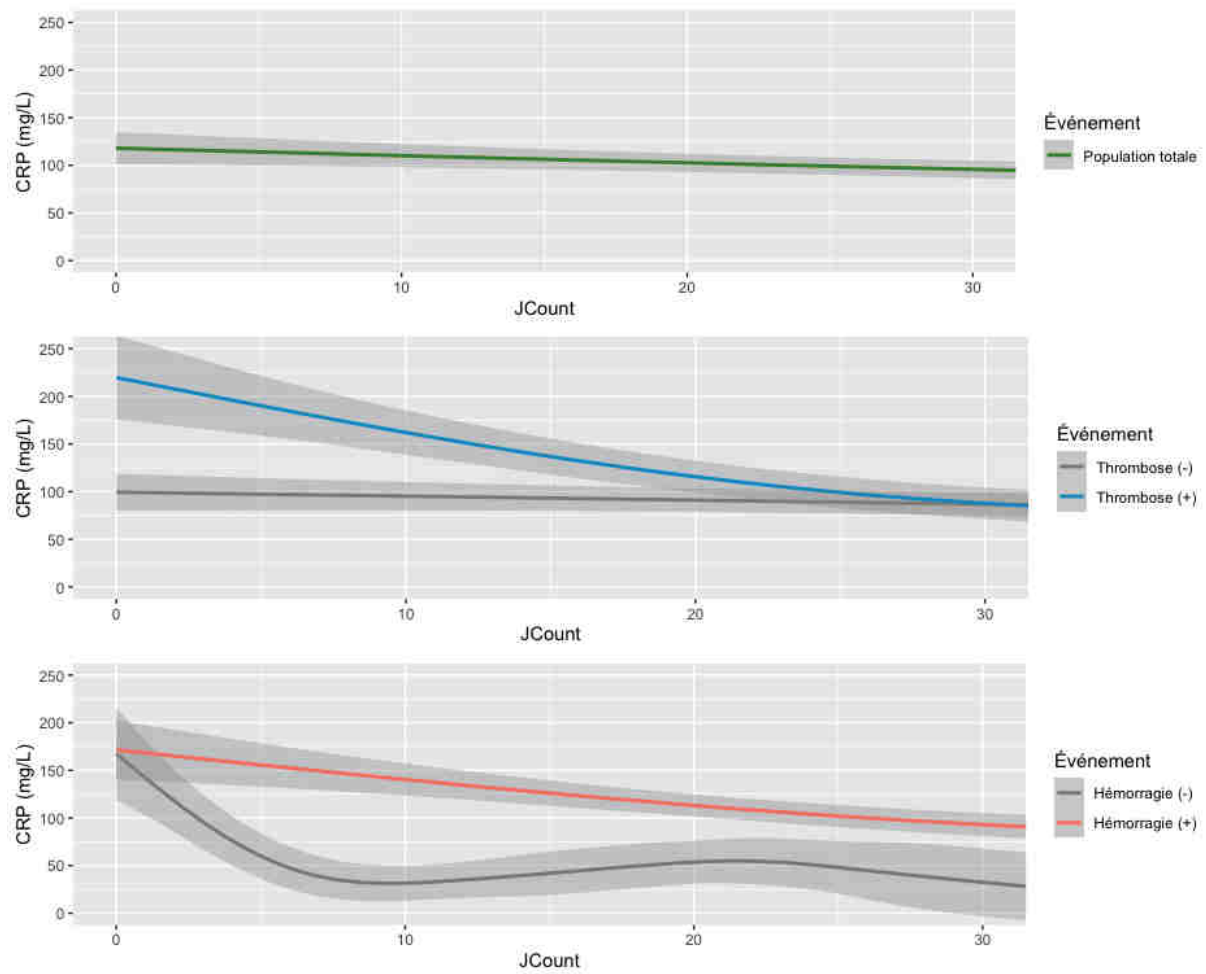
**Figure 7: Plaquettes au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation**

Les plaquettes sont exprimées en G/L et le temps en nombre de jours.

Les patients T+ avaient des signes de coagulopathie avec des D-dimères plus élevés que dans tous les autres groupes (Figure 8). Le syndrome inflammatoire était également plus important avec une CRP supérieure aux autres groupes (Figure 9).

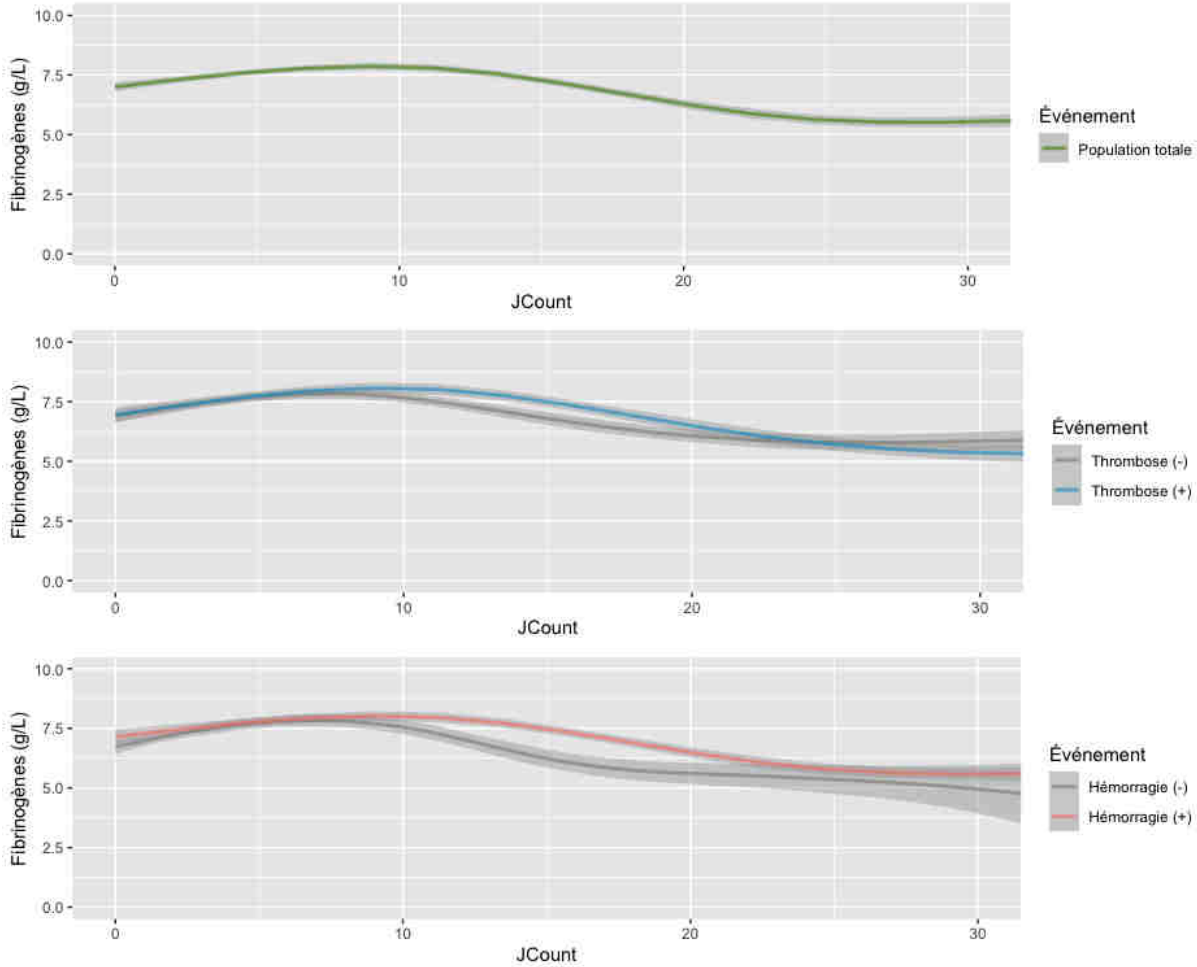


**Figure 8: D-dimères au cours des 30 premiers jours d’hospitalisation**  
Les D-dimères sont exprimés en µg/L et le temps en nombre de jours.



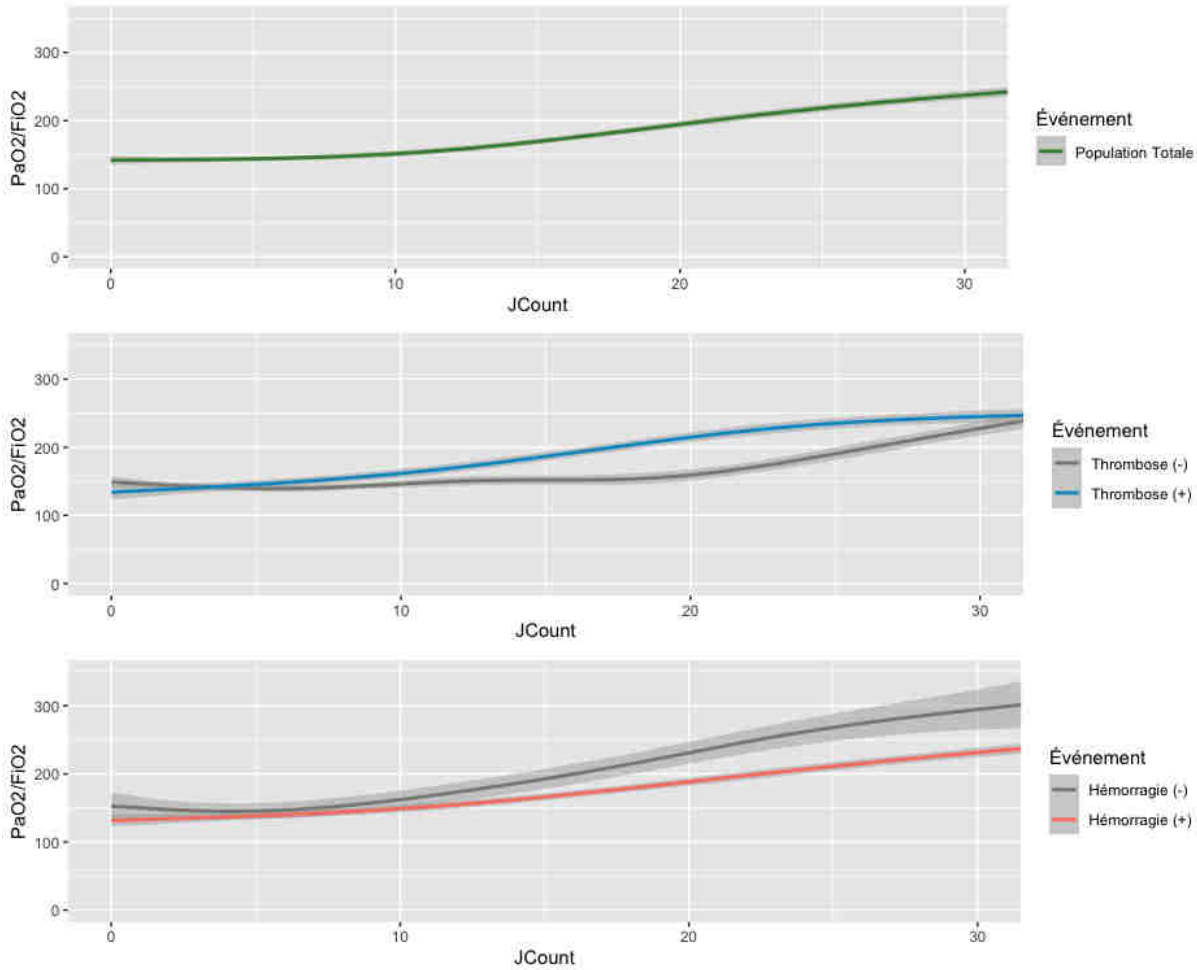
**Figure 9: CRP au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation.**  
 La CRP est exprimée en mg/L et le temps en nombre de jours.

Il n’y avait pas de différence entre les populations pour le fibrinogène, dont le pic était atteint à J10 de l’admission en réanimation dans tous les groupes (**Figure 10**).

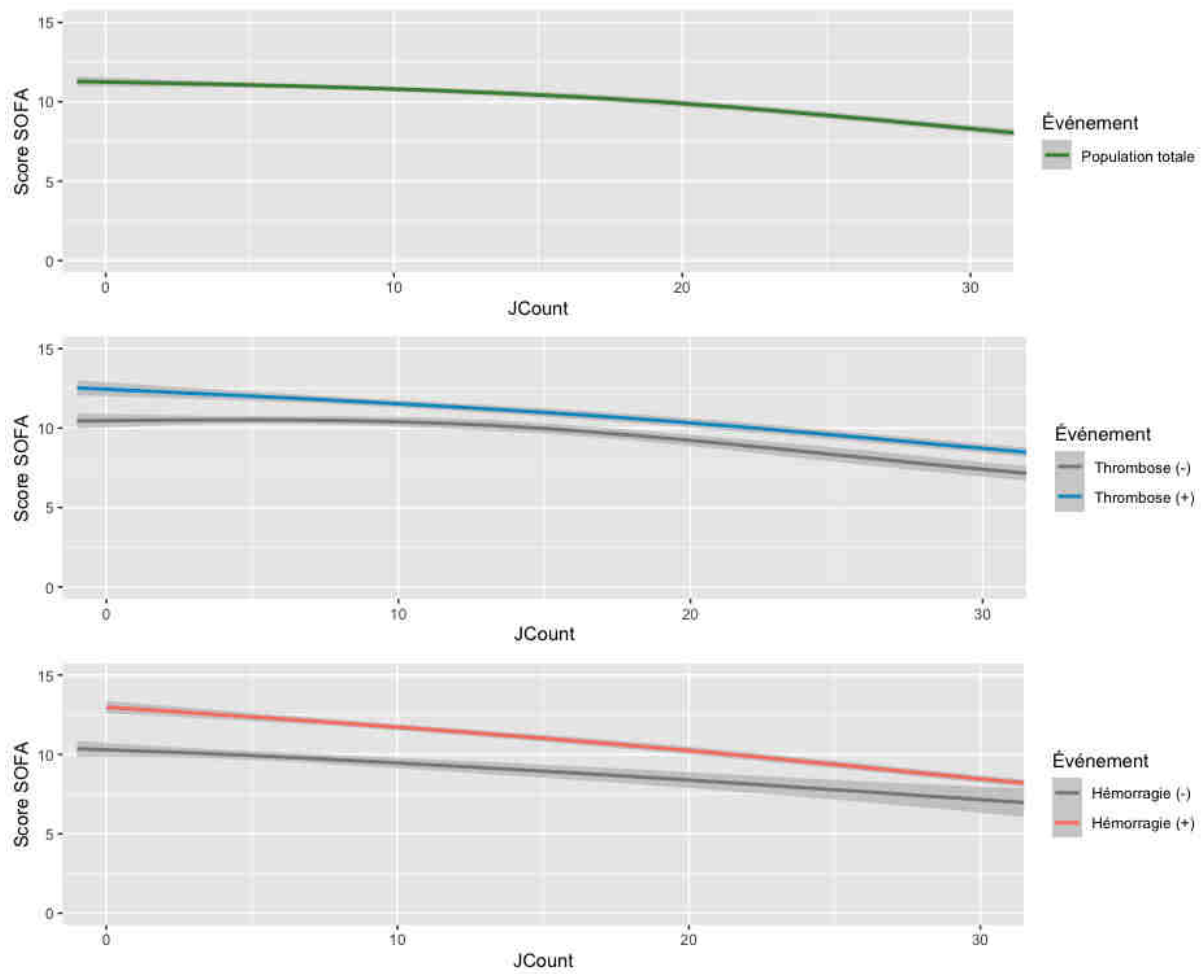


**Figure 10:** Fibrinogène au cours des 30 premiers jours d’hospitalisation. Le fibrinogène est exprimé en g/L et le temps en nombre de jours

Les patients des groupes T+ et H+ étaient plus sévères que ceux des groupes T- et H- avec un score SOFA plus élevé à l'admission. Dans tous les groupes, le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  augmente (Figure 11) et le score SOFA baisse au cours de l'hospitalisation (Figure 12).



**Figure 11:** Rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation. Le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  est exprimé en mmHg et le temps en nombre de jours.



**Figure 12: score SOFA au cours des 30 premiers jours d'hospitalisation.**  
 Le score SOFA est exprimé sans unité et le temps en nombre de jours.



## 5. Analyse univariée

Pour rappel, seuls les évènements thrombotiques et hémorragiques restreints ont été utilisés pour rechercher les corrélations dans cette analyse univariée.

Le détail des rapports des cotes se situe dans le **Tableau 6**.

Les paramètres relatifs à la durée d'hospitalisation en réanimation (durée de séjour, durée de ventilation mécanique) et à la gravité du patient (ECMO, choc septique, pneumopathie) étaient corrélés significativement aux évènements thrombotiques et hémorragiques restreints.

Le décès était corrélé à la survenue d'évènements thrombotiques mais n'était pas corrélé aux évènements hémorragiques.

Les évènements hémorragiques étaient corrélés à plusieurs paramètres liés à la prise en charge en réanimation (trachéotomie, EER, curarisation).

<b>Évènement thrombotique</b>	<b>OR [IC95%]</b>
Traitement par ECMO	8,08 [1,65 ; 58,5]
Traitement par tocilizumab	5,94 [1,67 ; 24,1]
Choc septique	3,42 [1,38 ; 9,78]
Pneumopathie acquise par ventilation mécanique	2,30 [1,05 ; 5,18]
Durée de ventilation mécanique	1,04 [1,01 ; 1,08]
Durée de séjour en réanimation	1,04 [1,02 ; 1,06]
Décès	3,91 [1,59 ; 9,73]
<b>Évènement hémorragique</b>	
Traitement par ECMO	22,4 [5,7 ; 149,8]
Choc septique	12,7 [3,6 ; 81,0]
Traitement par interféron- $\beta$	8,4 [1,04 ; 172,9]
Maladie auto-immune	8,4 [1,04 ; 172,9]
Traitement par EER	5,9 [2,5 ; 14,5]
Pneumopathie acquise par ventilation mécanique	5,1 [2,2 ; 12,9]
Trachéotomie	4,7 [2,0 ; 11,7]
Curarisation	3,9 [1,4 ; 13,8]
Corticothérapie systémique	2,7 [1,1 ; 6,7]
Diabète	2,3 [1,004 ; 5,24]
Nombre de DV	1,27 [1,08 ; 1,52]
Durée de ventilation mécanique	1,07 [1,04 ; 1,11]
Durée de séjour en réanimation	1,06 [1,04 ; 1,09]
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> le plus bas	0,98 [0,97 ; 0,99]

**Tableau 6: Analyse univariée sur les évènements thrombotiques et hémorragiques restreints.**

Les résultats sont exprimés en Odds Ratio [intervalle de confiance à 95%]. ECMO : extracorporeal membrane oxygenation ; EER : épuration extra-rénale ; DV : décubitus ventral.

## 6. *Machine learning* et analyse Random-Forest

L'analyse avec le modèle statistique de la forêt aléatoire (Random Forest) a permis d'identifier les paramètres les plus importants pour la prédiction des évènements thrombotiques et hémorragiques restreints.

### A. Évènements thrombotiques

Le modèle permet de prédire avec une erreur de 20,6% si le patient va présenter au moins un évènement thrombotique.

La génération d'arbre aléatoire a permis d'assigner un indice de Gini aux différentes variables testées. Pour rappel, plus l'indice de Gini d'une variable est élevé, plus cette variable permet de diminuer l'erreur de prédiction. Le graphique présentant les indices des différentes variables est joint en **Annexe 3** (page 60). Le graphique d'évolution de l'erreur de prédiction en fonction du nombre d'arbres générés est en **Annexe 4** (page 60).

Les paramètres d'intérêt pour la prédiction des évènements thrombotiques sont les suivants : groupe d'anticoagulation dans lequel se trouve le patient (avant l'évènement thrombotique) ; IMC ; âge ; sexe ; numération plaquettaire ; numération des neutrophiles. L'arbre de décision généré par le modèle est joint en **Annexe 5** (page 61).

### B. Évènements hémorragiques

Le modèle permet de prédire avec une erreur de 17,2% si le patient va présenter au moins un évènement hémorragique.

La génération d'arbre aléatoire a permis d'assigner un indice de Gini aux différentes variables testées. Le graphique présentant les indices des différentes variables est joint en **Annexe 6** (page 62). Le graphique d'évolution de l'erreur de prédiction en fonction du nombre d'arbres générés est en **Annexe 7** (page 62).

Les paramètres d'intérêt pour la prédiction des évènements hémorragiques sont les suivants : valeur d'héparinémie ; âge ; IMC ; groupe d'anticoagulation dans lequel se trouve le patient (avant l'évènement hémorragique) ; numération plaquettaire. L'arbre de décision généré par le modèle est joint en **Annexe 8** (page 63).

## Discussion

Les principaux résultats de ce travail nous indiquent que **(i)** les patients atteints de COVID-19 sévère sont à la fois à risque thrombotique mais aussi à risque hémorragique, **(ii)** les risques thrombotiques et hémorragiques varient au cours du temps avec un risque thrombotique important au début du séjour puis le risque hémorragique supplante le risque thrombotique au 14<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation en réanimation ; **(iii)** ces risques sont fortement liés à la sévérité de l'atteinte respiratoire et à l'intensité de la coagulopathie liée à la COVID-19 ; **(iv)** il est possible de prédire ces risques mais cela nécessite une résolution de données très importante.

Ce travail s'appuie sur un nombre important de patients et surtout sur une quantité de données importante avec une bonne résolution temporelle. L'ensemble des données biologiques relatives à la coagulation et à l'inflammation ont été relevées quotidiennement. Chaque évènement thrombotique ou hémorragique a été référencé par catégorie avec la date précise du diagnostic, ce qui nous donne une image très précise de la temporalité des évènements.

La cohorte étudiée est représentative des patients présentant une forme sévère de la COVID-19 : plus de 9 patients sur 10 nécessitaient une ventilation mécanique. Ces données sont concordantes avec les cohortes de réanimations décrites lors de la première vague de la pandémie au premier semestre 2020 : une étude prospective menée dans les réanimations de France, Belgique, Suisse a montré que 80% des patients étaient intubés (6). Une cohorte italienne a analysé une cohorte où 88% des patients nécessitaient une ventilation mécanique (5). Cette proportion de patients intubés est toutefois à mettre en perspective avec les pratiques d'usage au début de la pandémie, à savoir un recours précoce à l'intubation orotrachéale en accord avec les recommandations émises par plusieurs sociétés savantes (36–39). Une méta-analyse menée en 2021 sur plus de 8900 patients de réanimation a suggéré que le délai d'intubation d'un patient COVID-19 n'aurait pas d'effet sur la mortalité (40), ce qui pourrait justifier une prise en charge initiale par oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation

non invasive. La conduite à tenir optimale en terme d'oxygénothérapie reste encore à définir précisément.

La description démographique de la cohorte est concordante avec l'état de la littérature. L'analyse des facteurs de risque menée sur une cohorte de patients de réanimation en Italie mettait en évidence une surmortalité chez les patients âgés (HR 1,75), masculins (HR 1,57), diabétiques de type 2 (HR 1,18) et atteints de BPCO (HR 1,68) (41). Ce profil de patients à risque est également retrouvé dans une méta-analyse chinoise (42) où les facteurs de risque mis en évidence sont l'hypertension (OR 2,36), les maladies cardiovasculaires (OR 3,42) ou encore l'insuffisance respiratoire chronique (OR 2,46). Enfin, une méta-analyse menée sur 2770 patients mettait en évidence l'obésité comme un facteur de risque de forme sévère de la COVID-19 et plus particulièrement un risque d'intubation (OR 2,35) (43). Dans notre cohorte, les sujets à risque sont majoritairement masculins, en surpoids avec des facteurs de risque cardiovasculaires.

La courbe de survie met en évidence un risque thrombotique supérieur au risque hémorragique jusqu'au 9<sup>e</sup> jour après l'admission en réanimation. Après le 14<sup>e</sup> jour, la tendance s'inverse et les évènements hémorragiques deviennent plus probables. Cette observation est concordante avec la littérature actuelle où Tacquard & al retrouvent un délai médian de 7 jours [5,9 – 8,2] entre l'admission en réanimation et l'évènement thrombotique, ainsi qu'un délai médian de 11,4 jours [8,6 – 14,1] entre l'admission et l'évènement hémorragique (32). Ces analyses ont conduit à réévaluer l'intensité de la thromboprophylaxie en fonction du temps passé en réanimation, avec la décroissance de l'inflammation causée par la COVID-19. Le GIHP a publié en juin 2021 une actualisation des propositions concernant l'anticoagulation en prenant en compte l'évolution temporelle de la maladie, à savoir la décroissance du syndrome inflammatoire et de l'état prothrombotique. La durée totale d'anticoagulation prophylactique à dose majorée proposée est de 7 à 10 jours (27).

L'analyse des données biologiques nous donne des indications sur l'évolution du syndrome inflammatoire dû à la COVID-19. Le pic de fibrinogénémie est atteint à J10, et l'acmé de la numération plaquettaire est atteint à J15. Ces 2 paramètres sont concordants avec l'évolution de la maladie, où le syndrome inflammatoire décroît entre 10 et 15 jours après l'admission en réanimation. Cette baisse du syndrome inflammatoire au cours du temps est également constatée avec la baisse de la CRP dans les groupes T+, H+ et la population totale. Les patients du groupe T+ avaient une CRP initiale plus élevée, ce qui est concordant avec la physiopathologie de la COVID-19 où l'inflammation et la coagulation sont liées (44). Les évolutions des autres paramètres de l'inflammation recueillis (PCT, IL-6) n'ont pu être analysés par faute de données suffisantes.

La gravité des patients admis était estimée par le score SOFA dont la composante respiratoire est déterminée par le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Les patients des groupes T+ et H+ sont plus sévères à l'admission et pendant la suite du séjour en réanimation par rapport aux groupes T- et H-. On peut en déduire une corrélation entre la sévérité des patients et la probabilité de survenue d'un évènement thrombotique ou hémorragique. Ce lien entre les formes sévères de la COVID-19 et la survenue d'évènements thrombotiques ou hémorragiques a été décrit dans plusieurs recueils de caractéristiques cliniques des patients COVID-19 sévères (6,30). Toutefois les connaissances actuelles ne permettent pas d'affirmer si les patients sévères sont plus à risque de présenter un évènement thrombotique/hémorragique ou si le fait de présenter un évènement rend le patient sévère.

L'analyse univariée ne permet pas de conclure quant aux déterminants des risques thrombotiques et hémorragiques. Cependant, certains points peuvent être notés :

- Les patients T+ et H+ ont une durée de séjour et de ventilation mécanique augmentées. Présenter un évènement thrombotique ou hémorragique allonge la durée de ventilation mécanique et donc la durée de séjour.
- Les patients traités par ECMO étaient les plus sévères, et donc les plus à risque de présenter une thrombose (embolie pulmonaire ou thrombose de filtre d'EER) et surtout les plus à risque

de présenter une hémorragie. Les hémorragies chez les patients sous ECMO s'expliquent par deux arguments principaux : la thrombopénie et dysfonction plaquettaire induits par le circuit (45) ainsi que l'anticoagulation curative nécessaire au fonctionnement de l'ECMO. 100% des patients sous ECMO ont présenté un évènement hémorragique.

- Les patients en état de choc septique ou qui ont acquis une pneumopathie par ventilation mécanique sont potentiellement les plus inflammatoires et donc fortement à risque de présenter un évènement thrombotique à court terme.
- Plusieurs paramètres liés à la gravité du patient ou à la durée du séjour en réanimation (traitement par EER, trachéotomie, nombre de DV) sont corrélés à la survenue d'un évènement hémorragique.
- Le décès est corrélé de manière significative aux évènements thrombotiques, comme décrit dans la littérature (17).

Enfin, l'analyse par le modèle de Random Forest a permis d'identifier les déterminants du risque thrombotique et ceux du risque hémorragique. Cette méthode statistique de *machine learning* ne peut pas prendre en compte la logique clinique et raisonne uniquement sur les variables testées, sans avoir une vue d'ensemble de la situation ou de l'évolution du patient. Les « arbres de décision » (au sens statistique du terme) générés sont constitués des variables d'intérêts, dont l'enchaînement des valeurs permet de rattacher le patient à un groupe ayant un certain risque de thrombose (pour l'arbre « thrombose ») ou un risque d'hémorragie (pour l'arbre « hémorragie »).

Ces arbres de décision sont joints en **Annexe 5** (page 61) et en **Annexe 8** (page 63).

Cette analyse semble peu pertinente en pratique clinique pour plusieurs raisons :

- Les paramètres biologiques nécessaires pour utiliser le modèle sont acquis jusqu'à la veille de l'évènement : l'impact clinique semble donc néant puisque la prédiction est trop tardive.
- Les paramètres sont interdépendants et on ne peut pas en tirer des affirmations simples du type « si ce paramètre est plus élevé que tel seuil, la probabilité d'un évènement est de n % ».

- Le modèle statistique en question (Random Forest) est peut-être inadapté pour rechercher la prédiction d'évènements cliniques en médecine. La littérature publiée à ce sujet est rare avec seulement un modèle de prédiction de maladie cardiovasculaire dans la population chinoise (46) ou encore un modèle de prédiction de pronostic neurologique chez des patients neurolésés après craniectomie décompressive en Slovaquie (47).
- Les statistiques d'erreur de prédiction globale affichées par le modèle semblent plutôt bonnes (20,6% pour les thromboses, 17,2% pour les hémorragies) mais une des limites de cette méthode d'analyse statistique est le surapprentissage (ou *overfitting*) (48). Ce modèle permet de prédire les évènements précisément sur notre cohorte étudiée, et ne serait pas forcément aussi précis sur les futurs patients hospitalisés en réanimation pour une forme sévère de COVID-19.
- Les paramètres d'intérêts sont des paramètres démographiques ou biologiques qui ne sont pas spécifiques des évènements thrombotiques ou hémorragiques. De plus, la numération plaquettaire est un paramètre d'intérêt dans les 2 arbres de décision. Ce chiffre ne nous donne pas d'information sur la fonction plaquettaire, des tests biologiques supplémentaires seraient nécessaires pour cela et ne sont pas réalisés en routine.
- Une partie des évènements thrombotiques est diagnostiquée le jour de l'admission en réanimation (c'en est parfois la cause) ou dans les 2 jours qui suivent : ces cas représentent 25% des évènements thrombotiques. Établir un modèle prédictif avec des données disponibles sur un intervalle de moins de 2 jours semble difficile. Une solution serait de recueillir les données en amont de l'hospitalisation en réanimation.

L'ensemble de ces éléments rend difficile l'utilisation de ce modèle en pratique clinique. Un axe d'amélioration serait de tester à nouveau ce modèle statistique sur une cohorte plus importante, et des données cliniques et biologiques de meilleure qualité.



Ce travail de thèse présente plusieurs limites qui le rendent peu extrapolable. Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective, avec les biais que cela implique. Les données cliniques et biologiques utilisées n'étaient pas recherchées de manière systématique. Sur le plan clinique, certains évènements hémorragiques ou thrombotiques ont pu être manqués. Sur le plan biologique, certains paramètres n'étaient pas dosés de manière assez fréquente pour conclure sur leur utilité ou futilité. A notre connaissance, la littérature ne contient pas à ce jour de modèle prédictif des évènements thrombotiques ou hémorragiques chez les patients COVID-19. Certains paramètres biologiques classiques peuvent orienter vers la thrombose, comme le dosage des D-dimères (49).

## Conclusion

Les patients présentant une infection sévère à SARS-CoV-2 présentent un sur-risque thrombotique bien documenté dans la littérature. Une anticoagulation prophylactique renforcée spécifique à cette situation a été proposée comme solution par plusieurs sociétés savantes comme le GIHP (Groupement d'Intérêt pour l'Hémostase Périopératoire) et le GFTH (Groupement Français d'études sur l'hémostase et la thrombose). Le risque hémorragique de cette conduite à tenir était initialement considéré comme minime mais a été revu à la hausse au vu des dernières publications scientifiques.

Le but de ce travail de thèse était d'identifier les déterminants du risque thrombotique et hémorragique chez les patients qui présentaient une forme sévère de la COVID-19 et qui étaient hospitalisés entre mars et mai 2020 au Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg.

Les patients qui ont présenté au moins un évènement thrombotique ou hémorragique avaient une infection à SARS-CoV-2 plus sévères que ceux qui n'ont pas fait d'évènement durant l'hospitalisation. Au niveau biologique, le groupe de patients ayant eu au moins un évènement thrombotique présentaient un syndrome inflammatoire et des signes de coagulopathie plus marqués.

L'analyse des évènements thrombotiques et hémorragiques a mis en évidence un risque thrombotique prépondérant jusqu'au 9<sup>e</sup> jour de l'hospitalisation en réanimation par rapport au risque hémorragique. La tendance s'inversait ensuite au 14<sup>e</sup> jour, avec une incidence des évènements hémorragiques qui devenait supérieure à celle des évènements thrombotiques. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature, qui proposent actuellement de diminuer l'intensité de la thromboprophylaxie 10 jours après l'admission en réanimation.

L'utilisation d'un modèle de traitement de données non supervisé a permis d'identifier les paramètres d'intérêt pour la prédiction des évènements thrombotiques (groupe d'anticoagulation, IMC, âge, sexe, numération plaquettaire, numération des neutrophiles) et ceux pour la prédiction des évènements hémorragiques (héparinémie, âge, IMC, groupe d'anticoagulation et numération plaquettaire). L'erreur de prédiction du risque thrombotique est estimée à 20,6% et celle du risque hémorragique à 17,2%.

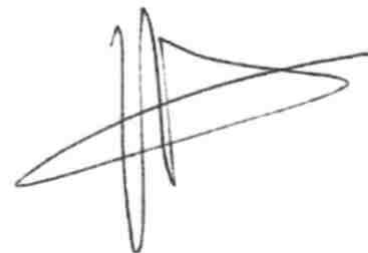
L'intérêt de ce modèle en pratique clinique semble limité vu la nécessité d'acquisition de données jusqu'à la veille de l'évènement et le manque de spécificité des paramètres d'intérêt.

Vu

Strasbourg, le 6 septembre 2021

Le président du jury de thèse

Professeur Paul-Michel MERTES



Vu et approuvé  
Strasbourg, le ..... 07 SEP 2021  
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et  
Sciences de la Santé  
Professeur Jean SIBILIA



## Annexes

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	<b>HBPM dose prophylactique standard</b> ou fondaparinux <i>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr &gt;20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr &gt;50 ml/min)</i>			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxyaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO	HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h.  HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxyaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Traitement anticoagulant au long cours	Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			

\*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...  
Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée  
NB: le risque faible n'est pas représenté

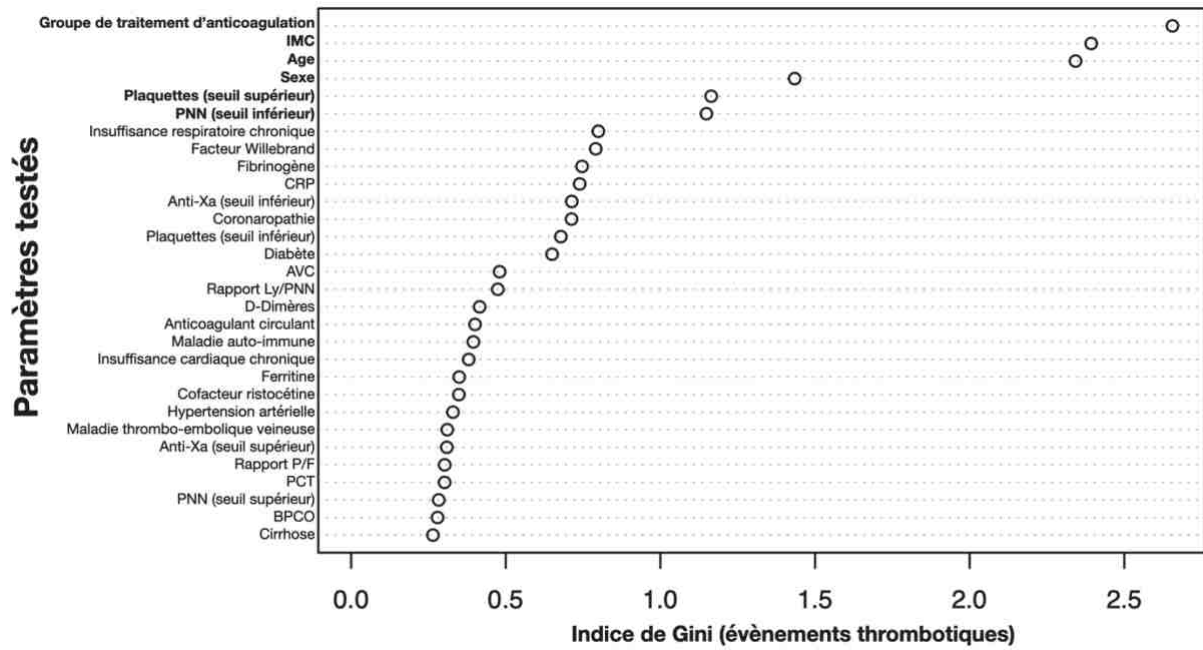
### Annexe 1 : Propositions du GIHP (avril 2020) concernant le traitement anticoagulant chez les patients COVID-19 hospitalisés

Clairance de la créatinine	IMC	Prophylaxie à dose standard	Prophylaxie à dose intermédiaire	Prophylaxie à dose thérapeutique
>30 ml/min	< 30	<b>HBPM</b> par ex. enoxaparine 4000 UI/24h*	<b>HBPM</b> par ex. enoxaparine 4000 UI/12h	<b>HBPM</b> par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h, sans dépasser 10 000 UI/12h
	> 30	<b>HBPM</b> par ex. enoxaparine 4000 UI/12h	<b>HBPM</b> par ex. enoxaparine 6000 UI/12h	
15-30 ml/min	< 30	<b>HBPM</b> par ex. enoxaparine 2000 UI/24h	<b>HNF</b> bolus puis 200 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa	<b>HNF</b> bolus puis 500 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa
	> 30	<b>HBPM</b> par ex. enoxaparine 2000 UI/12h		
<15 ml/min	< 30	<b>HNF</b> 5000 UI/12h en sous-cutané ou IVSE	<b>HNF</b> bolus puis 200 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa	<b>HNF</b> bolus puis 500 UI/kg/24h IVSE adapté à l'anti-Xa
	> 30	<b>HNF</b> 5000 UI/8h en sous-cutané ou IVSE		
Cible d'activité anti-Xa		<b>Aucune</b>	<b>HBPM : éviter le surdosage</b> (< 1,5 UI/mL pour l'enoxyaparine et la tinzaparine)  <b>HNF : activité détectable et &lt; 0,5 UI/mL</b>	<b>HBPM : éviter le surdosage</b> (< 1,5 UI/mL pour l'enoxyaparine et la tinzaparine)  <b>HNF : 0,5-0,7 UI/mL</b>

IMC : indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>). HBPM : héparine de bas poids moléculaire. HNF : héparine non fractionnée. IVSE : intraveineux à la seringue électrique.

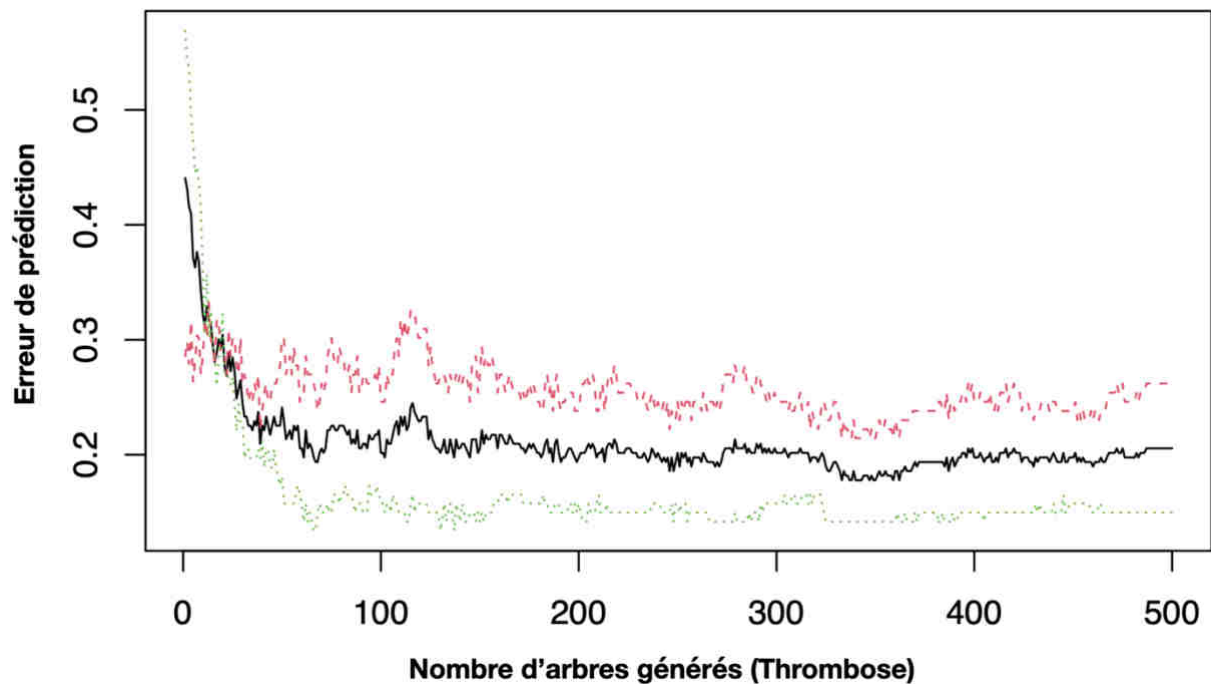
\* utilisation possible de tinzaparine 3500 UI/24h; dalteparine 5000 UI/24h; fondaparinux 2,5 mg/24h si clairance de la créatinine > 50 ml/min.

### Annexe 2: Propositions du GIHP (juin 2021) concernant le traitement anticoagulant chez les patients COVID-19 hospitalisés



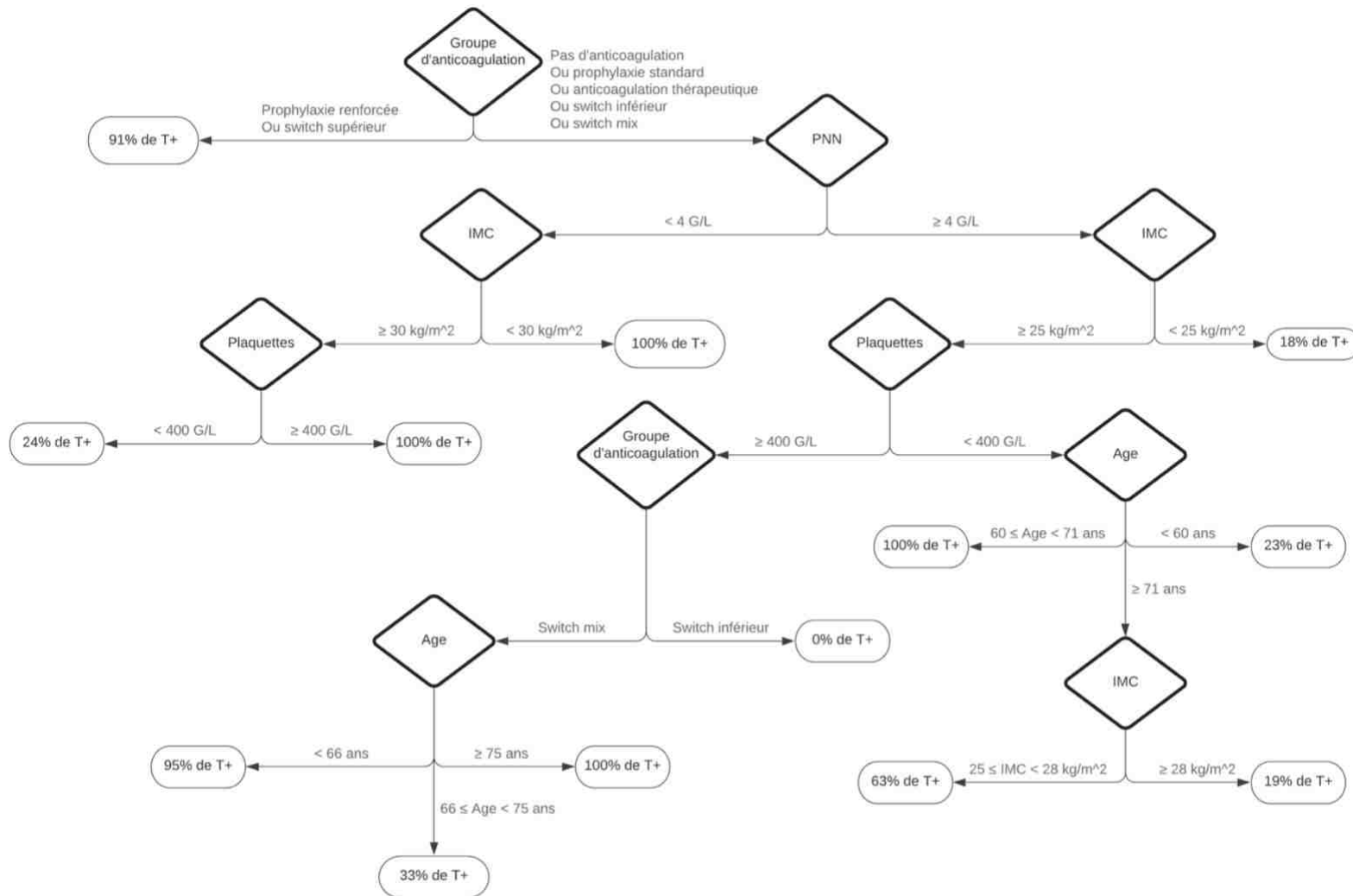
**Annexe 3: Indice de Gini des différents paramètres testés pour la prédiction des événements thrombotiques.**

Les paramètres en gras sont les plus significatifs et ont été retenus comme déterminants du risque thrombotique.



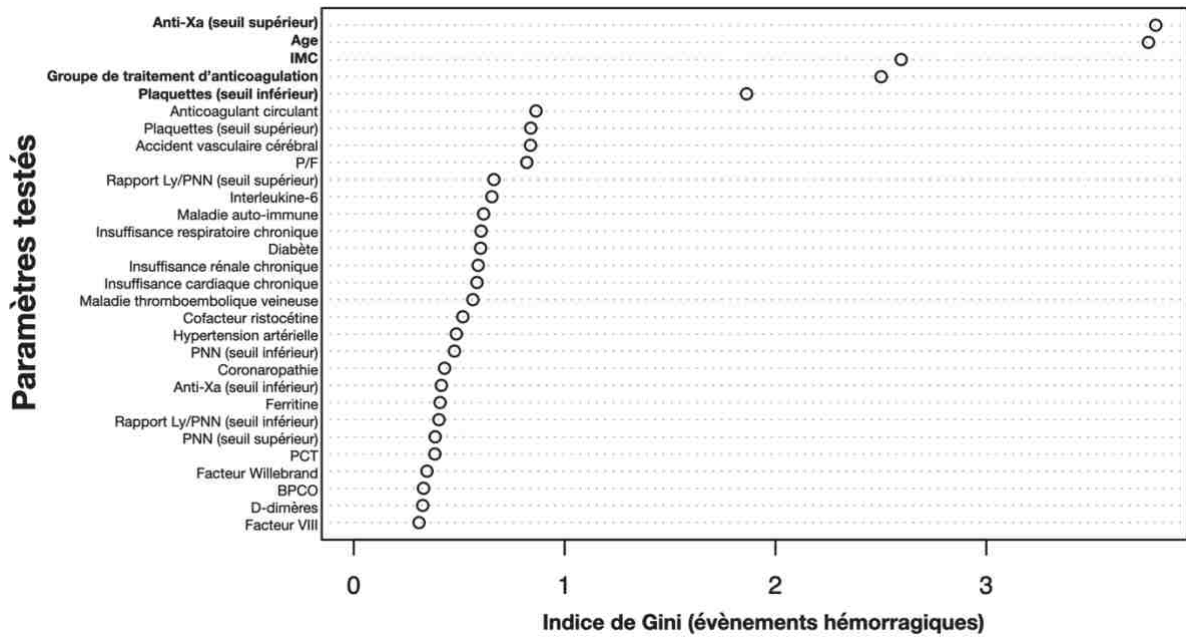
**Annexe 4: Évolution de l'erreur du modèle de prédiction des événements thrombotiques en fonction du nombre d'arbres générés**

La **courbe noire** correspond à l'erreur du modèle de prédiction pour la population totale et stabilise à 20,6%. La **courbe rouge** correspond à l'erreur du modèle de prédiction pour la population sans événement thrombotique. La **courbe verte** correspond à l'erreur du modèle de prédiction pour la population qui a présenté un événement thrombotique.



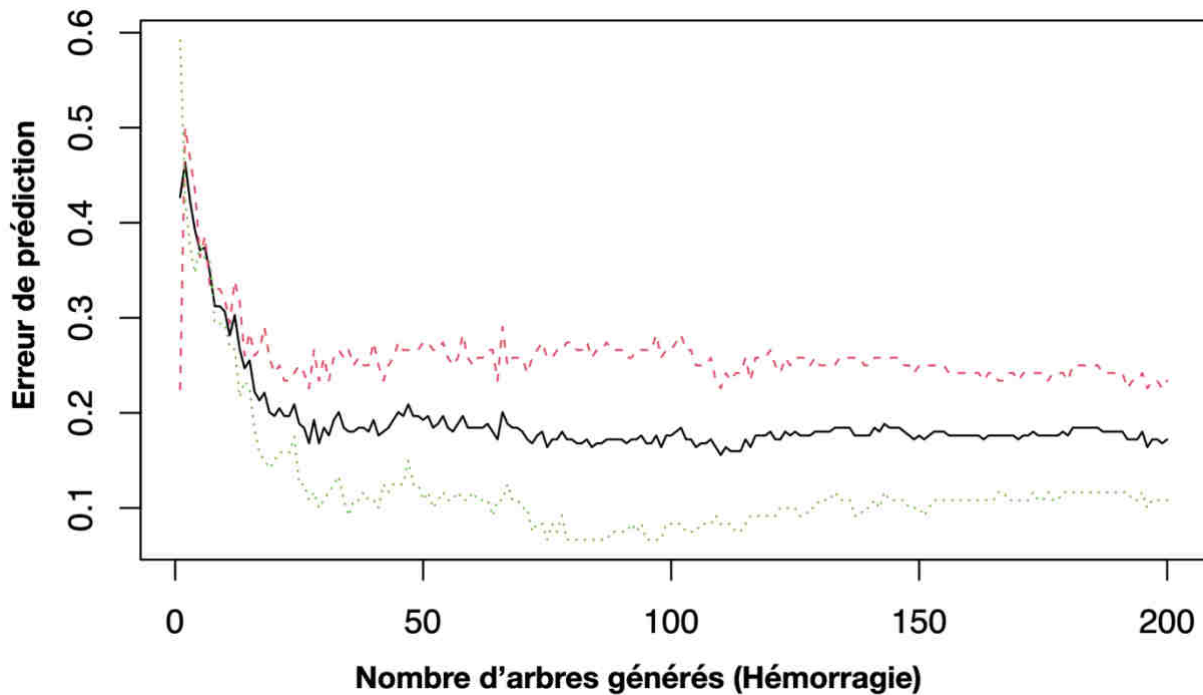
**Annexe 5: Arbre décisionnel généré pour le modèle de prédiction des évènements thrombotiques**

« Switch inférieur » correspond à une désescalade de traitement anticoagulant pendant la période considérée (jusqu'à la veille de l'évènement ou toute l'hospitalisation si absence d'évènement). « Switch supérieur » correspond à une escalade de traitement anticoagulant pendant la période considérée. « Switch mix » correspond à une alternance d'escalade et de désescalade thérapeutique pendant la période considérée.



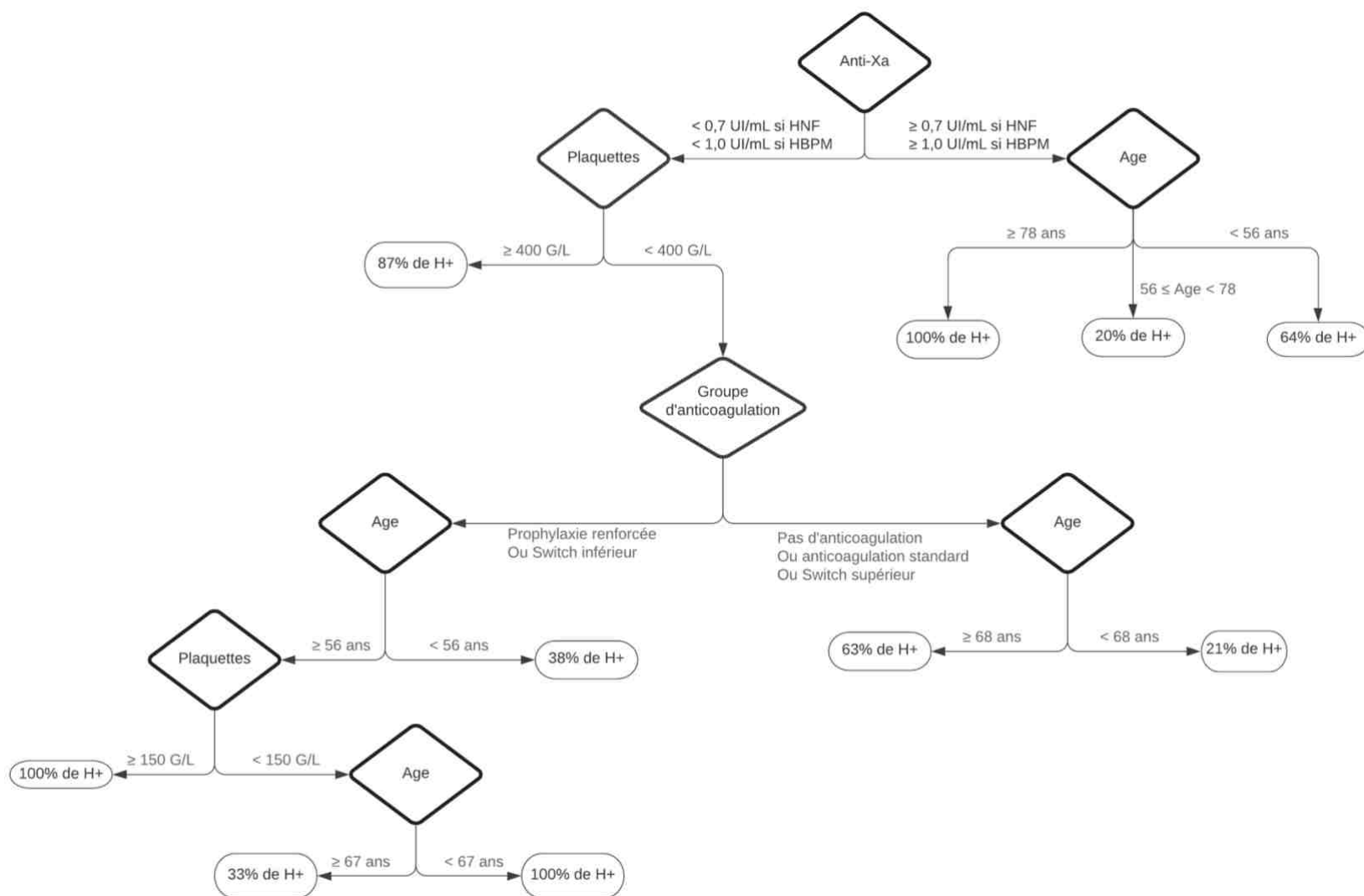
**Annexe 6: Indice de Gini des différents paramètres testés pour la prédiction des événements hémorragiques.**

Les paramètres en gras sont les plus significatifs et ont été retenus comme déterminants du risque hémorragique.



**Annexe 7: Évolution de l'erreur du modèle de prédiction des événements hémorragiques en fonction du nombre d'arbres générés.**

La courbe noire correspond à l'erreur du modèle de prédiction pour la population totale et stabilise à 17,2%. La courbe rouge correspond à l'erreur du modèle de prédiction pour la population sans événement hémorragique. La courbe verte correspond à l'erreur du modèle de prédiction pour la population qui a présenté un événement hémorragique



**Annexe 8: Arbre décisionnel généré pour le modèle de prédiction des évènements hémorragiques.**

« Switch inférieur » correspond à une désescalade de traitement anticoagulant pendant la période considérée (jusqu'à la veille de l'évènement ou toute l'hospitalisation si absence d'évènement). « Switch supérieur » correspond à une escalade de traitement anticoagulant pendant la période considérée.



## Bibliographie

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl.* 22 févr 2020;395(10224):565-74.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-%28COVID-2019%29-and-the-virus-that-causes-it>
3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 avr 2020;382(18):1708-20.
4. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* déc 2020;25(48).
5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 28 avr 2020;323(16):1574.
6. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* janv 2021;47(1):60-73.
7. Organisation Mondiale de la Santé. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-COVID-19/news/news/2020/3/who-announces-COVID-19-outbreak-a-pandemic>
8. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide, as of week 36, updated 16 September 2021 [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
9. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* juin 2020;46(6):1089-98.
10. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* févr 2021;298(2):E70-80.
11. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res.* 31 juill 2020;127(4):571-87.
12. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH.* sept 2020;18(9):2103-9.

13. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 4 juin 2020;135(23):2033-40.
14. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost JTH*. juill 2020;18(7):1738-42.
15. Thachil J. Hypoxia—An overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients. *J Thromb Haemost*. nov 2020;18(11):3109-10.
16. Rivara S, Milazzo FM, Giannini G. Heparanase: a rainbow pharmacological target associated to multiple pathologies including rare diseases. *Future Med Chem*. avr 2016;8(6):647-80.
17. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 25 août 2020;324(8):799-801.
18. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. oct 1985;13(10):818-29.
19. Shah A, Donovan K, McHugh A, Pandey M, Aaron L, Bradbury CA, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care Lond Engl*. 18 sept 2020;24(1):561.
20. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. mai 2020;18(5):1094-9.
21. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost*. juin 2020;120(6):937-48.
22. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. mai 2020;18(3):167-9.
23. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH*. mai 2020;18(5):1023-6.
24. Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Fontana P, Gerber B, Graf L, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly*. 6 avr 2020;150:w20247.
25. Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M, Stackelberg O, Litorell J, Everhov ÅH, et al. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care Lond Engl*. 23 nov 2020;24(1):653.
26. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care Lond Engl*. 19 juin 2020;24(1):364.

27. Godon A, Tacquard C, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Lasne D, et al. Prévention du risque thromboembolique veineux et surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour COVID-19: propositions réactualisées (Avril 2021) [Internet]. 2021 [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/prevention-du-risque-thromboembolique-veineux-et-surveillance-de-lhemostase-chez-les-patients-hospitalises-pour-covid-19-propositions-reactualisees-avril-2021-groupe-dinteret-en-hemosta/>
28. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 26 août 2021;385(9):777-89.
29. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 27 avr 2021;325(16):1620-30.
30. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 23 juill 2020;136(4):489-500.
31. Vergori A, Pianura E, Lorenzini P, D'Abramo A, Di Stefano F, Grisetti S, et al. Spontaneous ilio-psoas haematomas (IPHs): a warning for COVID-19 inpatients. *Ann Med*. déc 2021;53(1):295-301.
32. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Gruel Y, Susen S, Godier A, et al. Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? *Anaesth Crit Care Pain Med*. avr 2021;40(2):100857.
33. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2005;3(4):692-4.
34. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Godet J, Poissy J, Garrigue D, et al. Impact of High-Dose Prophylactic Anticoagulation in Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia. *Chest*. juin 2021;159(6):2417-27.
35. Breiman L. Random Forests. *Mach Learn*. 2001;45(1):5-32.
36. Zuo M-Z, Huang Y-G, Ma W-H, Xue Z-G, Zhang J-Q, Gong Y-H, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih*. 27 févr 2020;
37. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. juin 2020;75(6):785-99.
38. Brown CA, Mosier JM, Carlson JN, Gibbs MA. Pragmatic recommendations for intubating critically ill patients with suspected COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 13 avr 2020;

39. Brewster DJ, Chrimes N, Do TB, Fraser K, Groombridge CJ, Higgs A, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust.* juin 2020;212(10):472-81.
40. Papoutsi E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care.* déc 2021;25(1):121.
41. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 1 oct 2020;180(10):1345-55.
42. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* mai 2020;94:91-5.
43. Földi M, Farkas N, Kiss S, Zádori N, Vánca S, Szakó L, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* oct 2020;21(10):e13095.
44. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* juin 2020;8(6):e46-7.
45. Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, Fina D, Matteucci M, Mastroroberto P, et al. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* juin 2020;46(6):1154-69.
46. Yang L, Wu H, Jin X, Zheng P, Hu S, Xu X, et al. Study of cardiovascular disease prediction model based on random forest in eastern China. *Sci Rep.* 23 mars 2020;10(1):5245.
47. Hanko M, Grendár M, Snopko P, Opšénák R, Šutovský J, Benčo M, et al. Random Forest-Based Prediction of Outcome and Mortality in Patients with Traumatic Brain Injury Undergoing Primary Decompressive Craniectomy. *World Neurosurg.* avr 2021;148:e450-8.
48. IBM. What Is Overfitting? [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ibm.com/cloud/learn/overfitting>
49. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* juill 2020;50(1):211-6.



## DECLARATION SUR L'HONNEUR

**Nom :** BAILLY

**Prénom :** Jack-Antoine

Ayant été informé qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

**Signature originale :**

A STRASBOURG, le 02/09/2021

## RÉSUMÉ

### Déterminants des risques thrombotiques et hémorragiques chez les patients présentant une infection sévère à SARS-CoV-2

---

#### Introduction

Les patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 ont un risque particulièrement élevé d'avoir un évènement thrombotique au cours de leur séjour en réanimation, ce qui a conduit plusieurs sociétés savantes à proposer une intensification de la thromboprophylaxie pharmacologique. Le risque hémorragique, initialement considéré comme faible, semble être significatif. L'objectif de ce travail était d'évaluer de manière précise le risque thrombotique et hémorragique chez les patients ayant une COVID-19 sévère et d'en identifier les principaux déterminants.

#### Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique menée sur les patients admis en réanimation chirurgicale au Nouvel Hôpital Civil pour une COVID-19 sévère entre le 04/03/2021 et le 20/05/2021. Les évènements thrombotiques et hémorragiques cliniquement pertinents étaient recueillis. Les paramètres biologiques relatifs à l'inflammation et la coagulation étaient relevés quotidiennement. L'anticoagulation était stratifiée en 4 groupes de traitement selon les propositions du GIHP.

#### Résultats

Cent-soixante-deux patients ont été inclus dans l'étude. Cinquante-trois patients (33%) ont présenté au moins un évènement thrombotique (médiane de survenue de 8 jours [2-14]) et 68 patients (42%) au moins un évènement hémorragique (médiane de survenue de 13 jours [8-21]). L'incidence des évènements thrombotiques était supérieure à celle des évènements hémorragiques jusqu'au 9<sup>e</sup> jour de réanimation. Après le 14<sup>e</sup> jour, le risque hémorragique devenait supérieur au risque thrombotique. L'utilisation du *machine learning* a permis d'identifier les principaux déterminants du risque thrombotique (intensité de la thromboprophylaxie, IMC, âge, sexe, numération plaquettaire, numération des neutrophiles) et ceux du risque hémorragique (héparinémie, âge, IMC, intensité de la thromboprophylaxie, numération plaquettaire).

#### Conclusion

L'incidence des évènements thrombotiques est supérieure à celle des évènements hémorragiques jusqu'au 9<sup>e</sup> jour. Le risque hémorragique devient supérieur après le 14<sup>e</sup> jour. Les déterminants principaux des risques thrombotiques sont l'intensité de la thromboprophylaxie, l'IMC, l'âge, le sexe, la numération plaquettaire et la numération des neutrophiles. Les déterminants principaux du risque hémorragique sont l'héparinémie, l'âge, l'IMC, l'intensité de la thromboprophylaxie et la numération plaquettaire. L'erreur de prédiction du risque thrombotique est estimée à 20,6% et celle du risque hémorragique à 17,2%. Les données biologiques nécessaires à ce modèle de prédiction sont recueillies jusqu'à la veille de l'évènement, ce qui le rend peu exploitable en pratique clinique.

---

Rubrique de classement : **Anesthésie-Réanimation**

---

Mots-clés : covid-19, thrombose, hémorragie, réanimation

---

Président : Pr Paul-Michel MERTES

Assesseurs : Dr Charles TACQUARD, Pr Olivier COLLANGE

---

Adresse de l'auteur : BAILLY Jack-Antoine, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Département d'Anesthésie-Réanimation. 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex.