

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2021

N° :43

THESE PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention : Médecine Générale

PAR

JUNG Charlotte

Née le 2 novembre 1991 à Haguenau (67)

EVALUATION DE L'IMPACT D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT A
POSOLOGIE CURATIVE AU COURS DE L'INFECTION AU SARS-COV-2 CHEZ
DES PATIENTS GERIATRIQUES HOSPITALISES

Président de Thèse : Monsieur le Professeur VOGEL Thomas

Directeur de Thèse : Madame le Docteur CALABRESE Lidia



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

- **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. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :
M. GALY Michaël



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 Hélène

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 : Gynécologie-Obstétrique
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 Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	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 Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
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 ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	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 : Psychiatrie d'Adultes
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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence 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 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	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 Haute-pierre 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 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	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 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 Hématologie ; 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 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHLAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -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 ; Addictologie (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 Anatomie
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-vénéréologie
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 Cancérologie ; 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 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô 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	RPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô 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	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô 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 ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô 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 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô 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 Gynécologie-Obstétrique ; 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 Pédopsychiatrie ; 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'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
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)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

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

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

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

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif 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	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

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 ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; 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 Cancérologie ; 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
DEVYS 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 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -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 : Bactériologie -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)
LAVAUX 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 : Bactériologie -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 Hématologie ; 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 : Bactériologie -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 Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	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 Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	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 Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; 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 Haute-pierre	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 BONAHE 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

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

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

Admise 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.

Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A mon Maître et Président de thèse, Monsieur le Professeur Vogel,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, j'en suis touchée et reconnaissante. Veuillez recevoir l'expression de ma haute considération.

A Monsieur le Professeur Kaltenbach,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Andres,

Vous avez spontanément accepté de participer au jury. Veuillez trouver l'expression de ma gratitude.

Lidia, je te remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse.

Tu m'as vu grandir depuis le début de mon externat jusqu'à ce jour. Merci pour toutes les connaissances et le soutien que tu as su m'apporter, de mon stage d'externat en pneumologie, en passant par nos gardes aux urgences, jusqu'à mon dernier semestre d'internat en SSR4 à Schutzenberger, et pour les conseils que tu continues à m'apporter. Je te remercie pour l'investissement que tu as mis dans ce travail, pour tes encouragements dans mes moments de doutes, mais aussi pour tous ces repas et moments partagés ensemble, en espérant qu'ils seront encore nombreux !

Merci à M. Severac et M. Muller de m'avoir guidé et aidé dans mon travail tant en termes de méthodologie que d'analyses statistiques.

A Nicolas, mon amour.

Depuis presque 10 ans, tu avances à mes côtés. Tu m'as soutenu, épaulé, aimé dans tous les moments, heureux comme difficiles. Tu as toujours su être à mon écoute.

Merci d'être toujours là.

A P. pour tous ces moments de tendresse et de douceur.

A mes parents, Isabelle et Roger et mes frères, Timothée et Arthur, merci de m'avoir poussée à donner le meilleur de moi-même et de m'avoir accompagnée dans les moments de bonheur et soutenue pendant les moments difficiles durant toutes ces années.

A Pascal et Denise, je vous remercie de m'avoir apporté tous ces moments d'évasion, de réconfort, et de détente, à faire des gâteaux de Noël, à boire des chocolats chauds, ou cueillir des fruits l'été, qui m'ont permis de m'évader du monde de la médecine.

A mes grands-parents Ida et Robert, qui malheureusement ne sont plus là aujourd'hui. Ils m'ont appris la valeur du travail et l'incroyable richesse des gens qui ont vécu. Merci pour tout l'amour que vous avez su m'apporter, pour tous ces souvenirs dans le verger, dans le jardin, dans la cuisine, pour les promenades au terrain d'aviation et au parcours de santé, pour ces fêtes de famille sans égales qui ont forgé mon enfance.

A Marie Louise, ma grand-mère de cœur, qui nous réconfortait tous les samedis midi avec ses délicieux repas pendant mes premières années de médecine.

A Valentine, soleil de mon cœur, qui est partie illuminer la région Montpelliéraine.

Je te remercie d'avoir été présente pendant toutes ces années d'études pas toujours faciles. Merci d'avoir partagé tous ses moments de rires, de doutes, de pleurs... Déjà dix ans, et encore beaucoup de belles années en perspective.

Clara, toi qui es si attentionnée et attentive, tu prends soin de moi depuis des années.

Je suis heureuse que l'on continue cette longue route ensemble qui a débuté au CRL en P2, et que l'on continue à partager nos joies, nos énervements, nos activités extrascolaires, notre amour des bons repas, dans la même région et surtout aussi proche que possible !

Mano, merci pour tous ces moments et années partagées. Toi qui as su m'être d'un grand soutien pendant nos consultations mitoyennes et nos visites à domicile en binômes.

Que nous puissions continuer nos voyages et weekends entre amies aussi longtemps que possible.

Julia et Tim, vous avez été notre plus belle rencontre du début d'internat. Je suis heureuse que vous restiez en Alsace pour que nous puissions encore longtemps partager ces moments de rires et bonnes humeurs dont vous avez le secret.

A Antonin, pour ton perfectionnisme, ton sens critique, et ton amour du gel hydro alcoolique !

A Ophélie, pour ton courage, ta force, ta gentillesse. Au-delà des moments que l'on partage depuis des années, je te remercie d'avoir pris le temps de relire ma thèse et par ce biais, d'avoir participer à ce travail.

A mes amis, Romain, Marie, Pauline, Gauthier, Mathilde, pour tous ces moments partagés.

Julie, Sophie, Axelle, Carole, merci de m'avoir soutenue, épaulée, remotivée et appris tant de choses, pendant ma première expérience professionnelle en EHPAD, et pendant cette période si difficile qu'a été la première vague du COVID. Votre rencontre a été enrichissante sur le plan professionnel, et m'a aussi permis de forger des amitiés nouvelles.

Merci à toi Axelle, de t'être portée volontaire pour relire ma thèse.

Merci à mes anciens co-internes et copains, qui ont su égayer mes stages et parsemer mon internat de moments inoubliables : Joane, Anaïs, Clarence, Hadrien, Ferdinand, Coralie, Magali, Émilie, Laurie, Nikita...

Merci aux différents médecins rencontrés tout le long de ma formation, qui m'ont appris la médecine et qui continue à le faire, mais aussi la compassion, l'humanité et surtout qui m'ont transmis leur amour de la gériatrie : Carmen, François, Élise...

Table des matières

1	INTRODUCTION	29
2	GENERALITES.....	30
2.1	INFECTION PAR LE SARS-COV-2	30
2.1.1	<i>Contexte et données.....</i>	<i>30</i>
2.1.1.1	Chronologie d'une pandémie mondiale en quelques chiffres	30
2.1.1.2	Données épidémiologiques	33
2.1.1.3	Coronavirus	33
2.1.1.4	Physiopathologie	35
2.1.1.5	Facteurs de risques d'évolution défavorable	37
2.1.1.6	Présentation clinique et biologique	39
2.1.1.7	Outils diagnostiques	40
2.1.1.7.1	La Transcriptase inverse- Réaction en chaîne par Polymérase.	40
2.1.1.7.2	L'imagerie thoracique	42
2.1.1.7.3	Sérologie	44
2.1.1.7.4	Tests antigéniques	44
2.1.1.8	Spécificités dans la population gériatrique	45
2.1.1.8.1	Différences cliniques	45
2.1.1.8.2	Différences radiologiques	47
2.1.1.8.3	Un taux de mortalité majoré.....	47
2.1.1.9	Traitements	48
2.1.1.9.1	Mesures barrières	48
2.1.1.9.2	Essais cliniques.....	49
2.1.1.9.3	Vaccins	51
2.1.1.9.4	Prise en charge spécifique aux patients gériatriques.....	52
2.2	ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES DANS L'INFECTION A SARS-COV-2	53
2.2.1	<i>Facteurs de risques de maladie thromboembolique veineuse</i>	<i>53</i>
2.2.2	<i>Physiopathologie des événements thromboemboliques dans la COVID-19.....</i>	<i>54</i>

2.2.2.1	Une cause multifactorielle	54
2.2.2.2	Orage cytokinique et troubles de la coagulation dans la COVID-19.....	55
2.2.2.2.1	Troubles de la coagulation dans les sepsis.....	55
2.2.2.2.2	Troubles de la coagulation dans la COVID-19	56
2.2.2.2.3	Troubles de la coagulation dans la COVID-19 : un mauvais pronostic pour les patients	58
2.2.2.3	L'hypoxie	60
2.2.2.4	Les interactions médicamenteuses	60
2.2.3	<i>Les évènements artériels</i>	61
2.2.4	<i>Recommandations actuelles</i>	62
2.2.5	<i>Potentiel impact de l'héparine dans la cadre d'une infection à Sars-Cov-2</i>	67
2.3	ÉVÈNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE SARS-COV-2 ET AUTRES CORONAVIRUS, ET PROBLÉMATIQUE DE L'ANTICOAGULATION DANS LA LITTÉRATURE	68
2.3.1	<i>Une prévalence importante des événements thrombotiques</i>	68
2.3.2	<i>Une incidence majorée par rapport à des patients comparables non infectés par le Sars-Cov-2</i> .	71
2.3.3	<i>Une incidence plus importante des événements thrombotiques chez les patients atteints de la COVID-19 présentant des formes sévères hospitalisés en soins intensifs</i>	72
2.3.4	<i>Lien entre coagulopathie et morbi-mortalité et place de l'anticoagulation</i>	73
2.3.5	<i>Parallèle avec les épidémies SRAS et MERS-Cov</i>	77
3	EVALUATION DE L'IMPACT D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT A POSOLOGIE CURATIVE AU COURS DE L'INFECTION AU SARS- COV-2 CHEZ DES PATIENTS GERIATRIQUES HOSPITALISES	80
3.1	OBJECTIF	80
3.2	MATERIEL ET METHODE.....	81
3.2.1	<i>Conception de l'étude</i>	81
3.2.2	<i>Analyse des traitements d'intérêts</i>	83
3.2.3	<i>Évènements thromboemboliques veineux, infarctus du myocarde et ischémie de membre</i>	83
3.2.4	<i>Causes de décès</i>	84
3.2.5	<i>Caractéristiques de la population</i>	84
3.2.6	<i>Recueil des comorbidités</i>	84
3.2.7	<i>Analyses statistiques</i>	86

3.3	RESULTATS	87
3.3.1	<i>Traitements</i>	88
3.3.1.1	Anticoagulants.....	88
3.3.1.2	Antiagrégants	90
3.3.1.3	Antihypertenseurs.....	92
3.3.1.4	Statine	92
3.3.1.5	Corticothérapie	93
3.3.2	<i>Évènements thromboemboliques et imagerie</i>	93
3.3.3	<i>Caractéristiques de la population et des décès</i>	95
3.3.4	<i>Comorbidités</i>	97
3.3.4.1	Score de Charlson.....	97
3.3.4.2	Cardiopathies	97
3.3.4.3	Artériopathie	98
3.3.4.4	Diabète traité	98
3.3.4.5	IMC	99
3.3.4.6	Dyslipidémie	99
3.3.4.7	Accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire.....	100
3.3.4.8	Pathologies respiratoires.....	100
3.3.4.9	Insuffisance rénale chronique	100
3.3.4.10	Cancers	101
3.3.4.11	Analyse multivariée	103
3.3.4.11.1	Traitements.....	103
3.3.4.11.2	Caractéristiques de la population et comorbidités.....	105
3.4	DISCUSSION	107
3.4.1	<i>Caractéristiques de la population</i>	107
3.4.2	<i>Comorbidités</i>	108
3.4.2.1	Score de Charlson.....	108
3.4.2.2	Cardiopathies et pathologies vasculaires	109
3.4.2.3	Diabète traité	109
3.4.2.4	IMC	110
3.4.2.5	Pathologies respiratoires.....	111

3.4.2.6	Insuffisance rénale chronique	111
3.4.3	<i>Traitements</i>	112
3.4.3.1	Antihypertenseurs.....	112
3.4.3.2	Corticothérapie	112
3.4.3.3	Anticoagulants.....	113
3.4.4	<i>Prévalence des événements thromboemboliques</i>	116
3.4.5	<i>Limites de l'étude et points forts</i>	117
4	CONCLUSION	120
5	ANNEXES	122
6	BIBLIOGRAPHIE	125

Liste des annexes

Annexe 1 : Score SIC (Sepsis Induced Coagulopathy)

Annexe 2 : Score de Padoue

Annexe 3 : Score IMPROVE

Annexe 4 : Index de comorbidités de Charlson

Table des figures et tableaux

Figure 1 : Phase d'attachement et de fusion du virus SARS-CoV-2 avec la membrane de la cellule (Crédit : Cyranoski (2020) modifié par Cap et Morello)

Figure 2 : Association entre les anomalies biologiques en lien avec des troubles de la coagulation et le devenir des patients atteints de la COVID-19

Figure 3 : Prévention et traitements des complications thrombotiques chez un patient hospitalisé, atteint de la COVID-19, en fonction de ses facteurs de risque et de la sévérité de l'atteinte

Figure 4 : Incidence des événements thromboemboliques dans les principales études rapportant les événements thromboemboliques chez les patients atteints de la COVID-19

Figure 5 : Flowchart.

Tableau 1 : Caractéristiques et indications des traitements anticoagulants curatifs chez les patients en bénéficiant

Tableau 2 : Caractéristiques et indications des traitements antiagrégants chez les patients en ayant bénéficié

Tableau 3 : Prévalence et caractéristiques des traitements dans les 2 groupes en analyse univariée

Tableau 4 : Prévalence et caractéristiques des évènements thromboemboliques et imageries dans les 2 groupes de patients

Tableau 5 : Causes des décès

Tableau 6 : Motif d'hospitalisation dans la population globale (n=68)

Tableau 7 : Répartition et caractéristiques des sujets inclus dans les 2 groupes en analyse univariée

Tableau 8 : Prévalence et répartitions des comorbidités dans les 2 groupes en analyse univariée

Tableau 9 : Prévalence et caractéristiques des sujets inclus dans le groupe de patients vivants et décédés en analyse multivariée

Liste des sigles et abréviations

AAS : Acide AcétylSalicylique

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation atriale

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOD : Anticoagulant Oraux Direct

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARN : Acide RiboNucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COVID : COrona Virus Disease

ECG : ElectroCardioGraphie

ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

ECA 2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EP : Embolie Pulmonaire

FDR : Facteur De Risque

FiO2 : Fraction inspirée en Oxygène

GFHT : Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose

GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaires

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTA : HyperTension Artérielle

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IC : Intervalle de Confiance

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IL-6 : InterLeukine 6

IMC : Indice de Masse Corporelle

IV : IntraVeineux

MERS : Middle East Respiratory Syndrome = Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse

ONHD : Oxygénothérapie Nasale à Haut Débit

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PaO₂ : Pression partielle en Oxygène

PCR : Polymerase Chain Reaction = Réaction en Chaîne par Polymérase

RT-PCR : Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

Sars-Cov-2 : Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SRAS : Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère

TCA : Temps de Céphaline Activée

TEV : ThromboEmbolie Veineuse

TNF : Tumor Necrosis Factor – facteur de nécrose tumorale

TP : Temps de Prothrombine

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

USLD : Unité de Soins Longue Durée

1 INTRODUCTION

Le nouveau coronavirus, aussi appelé Sars-Cov-2 (Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2) a émergé en Chine en décembre 2019 et est responsable d'une pandémie d'envergure mondiale.

Dans les derniers mois, nous avons assisté à une multiplication exponentielle des études visant à comprendre, prendre en charge et enrayer la pandémie la plus meurtrière du 21^{ème} siècle.

Les études ont montré que les sujets âgés représentent une population particulièrement vulnérable face à cette épidémie, avec un taux de mortalité nettement supérieur au reste de la population. En effet, plus de 80% des décès touchent des sujets de plus de 65 ans (1–4).

Dès le début de la pandémie, les événements thromboemboliques sont apparus comme étant l'une des principales complications de la maladie à coronavirus 2019 (Corona Virus Disease ou COVID-19), majorant la morbi-mortalité en lien avec l'infection (5–7).

Prenant en considération ces problématiques, et à la lumière des publications scientifiques internationales récentes et des connaissances actuelles du virus, nous nous sommes intéressés à l'impact sur la mortalité à 30 jours, d'un traitement anticoagulant à dose curative dans une population de patients hospitalisés dans le cadre d'une infection par le Sars-Cov-2, dans le pôle de gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) entre les 10 mars et 8 avril 2020.

Nous avons aussi évalué l'effet d'une anticoagulation toute dose confondue, d'une anticoagulation préventive seule ou en association à une antiagrégation plaquettaire et d'une antiagrégation seule, sur la mortalité de la population sus citée.

Parmi les nombreuses zones d'ombre qui persistent dans la connaissance de cette pathologie, notre étude a pour objectif de clarifier le rôle des anticoagulants dans la prise en charge des patients âgés et hospitalisés atteints de la Covid-19 afin d'améliorer la pratique clinique.

2 GENERALITES

2.1 Infection par le Sars-Cov-2

2.1.1 Contexte et données

2.1.1.1 Chronologie d'une pandémie mondiale en quelques chiffres

C'est en décembre 2019, dans la ville de Wuhan, qui appartient à la province de Hubei en Chine, qu'un nouveau coronavirus est identifié, suite à des cas de pneumopathies sévères d'origine jusqu'alors inexpliquée (8).

Mi-janvier 2020, un premier cas est détecté hors de Chine, en Thaïlande, rapidement suivi par d'autres dans plusieurs pays d'Asie.

C'est le 24 janvier que les premiers cas de COVID-19 sont diagnostiqués en France, chez des individus ayant préalablement séjournés à Wuhan.

En Europe, c'est l'Italie du Nord qui présente la première, une augmentation importante de ces cas, dès la fin du mois de février.

Le 5 mars 2020, la Chine passe la barre des 3000 décès liés à la COVID-19 et le 9 mars, l'Italie est le premier pays européen à mettre en place le confinement de l'ensemble de sa population.

Mi-mars, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclare que l'épidémie de COVID-19 est devenue une pandémie mondiale et que l'Europe en est l'épicentre.

Compte tenu de l'évolution majeure de l'épidémie en France et particulièrement en Île-de-France, Grand Est, Auvergne-Rhône-Alpes et Hauts-de-France, un confinement est instauré du 17 mars au 11 mai 2020, et l'état d'urgence sanitaire est décrété. Des mesures similaires de confinement sont prises dans les autres pays européens.

Début avril, ce sont l'Italie, la France et l'Espagne qui enregistrent plus de 75% des 40 000 personnes décédées de la Covid-19 en Europe, avec plus de 10 000 décès comptabilisés en France. Mi-avril, l'Europe comptabilise un million de cas, et plus de 84000 morts. Les pays européens les moins touchés par cette première vague d'infection sont le Danemark, la Suisse et l'Allemagne. A partir de fin avril jusqu'à mi-mai, la plupart des pays d'Europe mettent en place des mesures de déconfinement progressives, qui permettent la réouverture des frontières intérieurs le 15 juin et de certaines frontières extérieures le 1^{er} juillet 2020, en l'absence de rebond épidémique. Parallèlement, à partir du mois d'avril, les États Unis et le Brésil présentent une évolution exponentielle du nombre de cas et deviennent les 2 pays les plus endeuillés au monde.

En Europe, c'est le Royaume-Uni qui devient le pays le plus endeuillé du continent à partir du mois de mai.

En juillet, on note un rebond épidémique qui débute dans les pays des Balkans, pour s'étendre à partir du mois d'août au pays du Sud de l'Europe puis à toute l'Europe. Initialement non associé à une augmentation majeure des décès, ce rebond épidémique laisse place à une deuxième vague d'infection massive dès le mois de septembre, responsable d'une augmentation des hospitalisations et des décès en Europe.

Devant un pic de contamination atteint début novembre, et plus de 25 000 décès comptabilisés entre le 2 et le 8 novembre, des mesures de reconfinement et de couvre-feu plus ou moins drastiques sont prises dans toute l'Europe, laissant place à un deuxième confinement en France du 2 novembre au 15 décembre, suivi par la mise en place d'un couvre-feu. Le mois de décembre est marqué par une stagnation voir une régression des cas au cours de la première quinzaine du mois, mais la diminution importante des cas attendue suite au pic n'est pas aussi importante qu'après la première vague et l'Allemagne et le Royaume-Uni sont particulièrement touchés.

Parallèlement, un nouveau variant du Sars-Cov-2 est découvert au Royaume-Uni, qui semble présenter un plus haut degré de contagiosité, avec un taux de propagation qui pourrait être supérieur à 70% par rapport au virus SARS-CoV-2 normal, sans pour autant être responsable de forme plus grave. D'autres variants potentiellement plus contagieux ont été découvert dans le reste du monde, notamment en Afrique du Sud et au Brésil (9).

La fin du mois de décembre voit arriver en Europe le début des campagnes de vaccinations contre la COVID-19.

Au niveau international, on retrouve une cinétique similaire de la pandémie. Les États-Unis sont au mois janvier 2021, le pays qui présente le plus de cas confirmé et le plus endeuillé au monde (10–12).

2.1.1.2 Données épidémiologiques

A la date du 29 janvier 2021, la France comptabilisait 3 153 487 cas confirmés de COVID-19 et 75620 décès depuis le début de l'épidémie. Le taux de positivité des tests était de 7%. Le nombre de nouvelles hospitalisations sur les 7 derniers jours était de 11 165 dont 1 797 en réanimation (13).

A la même date, les États-Unis restaient le pays le plus endeuillé au monde, avec plus de 25 millions de cas confirmés et plus de 436 000 décès.

Dans le monde, on comptabilisait 102 103 723 cas confirmés depuis le 31 décembre 2019 et 2 207 111 décès.

2.1.1.3 Coronavirus

Les coronavirus sont des virus enveloppés par des protéines de surface, les protéines Spike, qui forment une couronne, d'où leur appellation « Corona » virus. Ils sont constitués d'une molécule d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire linéaire non segmentée de polarité positive et de grande taille.

Ils sont responsables d'infections respiratoires chez les oiseaux et les mammifères.

Il existe actuellement 7 espèces connues de coronavirus pouvant être responsables d'infections humaines. La chauve-souris est le réservoir naturel suspecté de la majorité de ses espèces.

Le mode de transmission interhumaine se fait par voie respiratoire par l'intermédiaire de gouttelettes de sécrétion oropharyngée de grande taille, notamment au cours d'un effort de toux ou via aérosolisation de gouttelettes plus fines s'évaporant dans l'air (14).

La transmission indirecte par voie manuportée ou par l'intermédiaire de matériel contaminé est aussi possible.

Les coronavirus ont un tropisme respiratoire chez les humains mais aussi digestif et neurologique chez des hôtes animaux.

Quatre d'entre eux : les HCoV-229E (Human Coronavirus 229E), HCoV-NL63 (Human coronavirus NL63), HCoV-OC43 (Human Coronavirus OC43) et HCoV-HKU1 (Human coronavirus HKU1); ont une circulation ubiquitaire et sont responsables d'infections respiratoires hautes et basses habituellement bénignes.

Le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) qui a émergé en Chine en 2002 a été responsable de la première pandémie infectieuse du 21^{ème} siècle.

Le virus aurait infecté environ 8000 personnes, essentiellement en Chine, à Taiwan, Hong Kong et en Asie du Sud Est, causant 774 décès, principalement chez les sujets âgés de plus de 60ans.

En 2012, un nouveau virus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient, le MERS-Cov (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) est identifié. Deux mille deux cents vingt-neuf cas ont été répertoriés, avec environ 50% de formes graves et un taux de mortalité avoisinant les 30%. Sa circulation s'est principalement limitée à la péninsule Arabique.

Le SRAS et le MERS-Cov étaient responsables d'une symptomatologie pouvant aller de la forme pauci-symptomatique au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Les dommages alvéolaires diffus associés à des épanchements diffus, mis en évidence lors d'autopsies, étaient similaires dans les infections à SRAS et MERS-Cov.

Leurs origines étaient zoonotiques. L'hôte intermédiaire pour le SRAS était la civette, et le dromadaire pour le MERS-Cov.

Le SARS-Cov-2 est la septième espèce de la famille des Coronavirus à avoir été identifiée. Il est l'agent causal de la COVID-19. Son génome présente 79% de similarité avec le SRAS et 52% avec le MERS-Cov (15-16).

2.1.1.4 Physiopathologie

Le mécanisme actuellement proposé pour l'entrée du Sars-Cov-2 dans les cellules se fait via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (EAC 2), présent notamment dans les cellules alvéolaires, myocytes cardiaques et endothélium vasculaire.

C'est par le biais des protéines Spike, protéines de fusion présentes à la surface du virus, que le Sars-Cov-2 s'amarre au récepteur de l'ECA 2 présent au niveau des cellules du tractus respiratoire, par sa sous-unité S1. La protéine Spike permettra ensuite l'entrée du virus dans la cellule par fusion de l'enveloppe virale avec les membranes cellulaires et libération de la nucléocapside du virus dans la cellule cible, par le biais de sa sous-unité S2 (17).

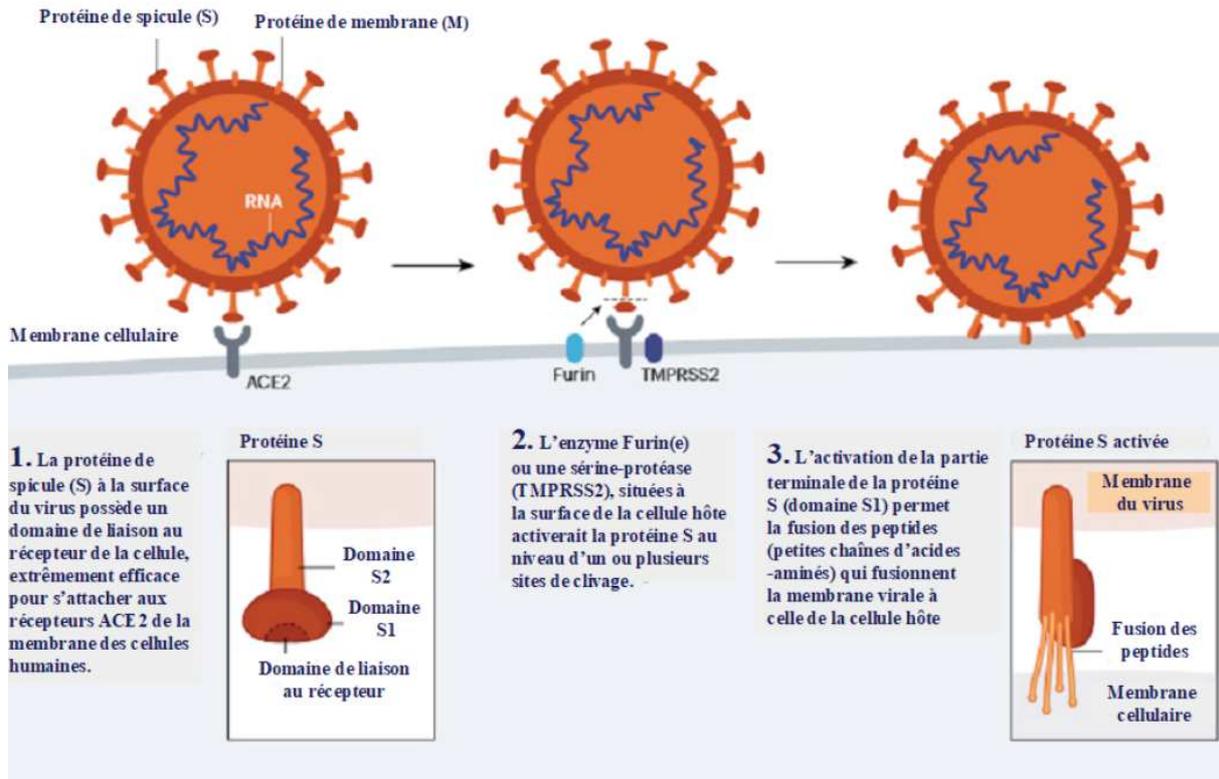


Figure 1 : Phase d'attachement et de fusion du virus SARS-CoV-2 avec la membrane de la cellule.
(Crédit : Cyranoski (2020) modifié par Cap et Morello) (18)

Le Sars-CoV-2 se propage par l'intermédiaire de gouttelettes ou d'aérosols chargés de particules virales émanant des voies respiratoires, soit de manière directe par contact avec les muqueuses après inhalation, soit indirecte notamment par manuportage suite à un contact avec des surfaces contaminées.

Une revue systématique de la littérature publiée dans le Journal of the American Medical Association en décembre 2020 a permis de montrer par le biais d'analyse d'échantillons d'air, que l'environnement des sujets atteints de la COVID-19 et en particulier des patients hospitalisés en soin intensifs était fréquemment contaminé par l'ARN du SARS-Cov-2. Toutefois peu d'échantillon comprenaient des virus viables (19).

Selon une étude récente qui évalue la stabilité du Sars-CoV-2 dans les aérosols et sur diverses surfaces, le virus est présent jusqu'à 3 heures dans les aérosols et demeure détectable jusqu'à 72 heures sur des surfaces en plastique et en acier inoxydable, 24 heures sur du carton et 4 heures sur du cuivre (20).

Le virus a été détecté dans des échantillons de sang et de selle de patients infectés. A l'heure actuelle, il n'existe pas de preuve absolue d'une transmission oro-fécale. Il n'y aurait pour le moment aucun cas de COVID-19 secondaire à un contact avec les selles d'une personne infectée et selon l'OMS, le risque de transmission oro-fécale serait faible (21).

Dans une méta-analyse réalisée sur 21 études publiée dans le Journal of Medical Virology, le nombre de reproduction de base ou R0 est estimé à 3,15 cas. Le temps d'incubation moyen est évalué à 5,08 jours et le taux de létalité de 2,72% en prenant en compte les infections asymptomatiques (22).

Quatre-vingt-dix-sept virgule cinq pourcents des patients qui développent des symptômes le feront dans les 11,5 jours qui suivent l'infection (23).

Une transmission directe de l'infection par des patients asymptomatiques a été mise en évidence dans plusieurs études, avec néanmoins un risque relatif de transmission moins élevé que celui des patients symptomatiques (24).

2.1.1.5 Facteurs de risques d'évolution défavorable

Dans une méta-analyse de 34 études réalisée par Zhou *et al.*, les principales comorbidités mises en évidence chez les patients présentant des formes sévères ou létales de la COVID-19 étaient l'obésité (42%) et l'hypertension artérielle (HTA) (40%); suivies par le diabète (17%), les maladies cardiovasculaires (13%), les maladies

respiratoires (8%), les maladies cérébro-vasculaires (6%), les tumeurs malignes (4%), les insuffisances rénales chroniques (3%) et les maladies hépatiques (2%).

L'obésité semble être la comorbidité la plus répandue chez les patients atteints de COVID-19.

L'existence d'une comorbidité respiratoire a été identifiée comme étant le facteur de risque le plus important d'une forme grave de COVID-19, avec un risque 3,6 fois plus élevé d'évolution défavorable. A l'exclusion de la pathologie hépatique, toutes ces autres comorbidités étaient associées à un moins bon pronostic chez les patients infectés (25).

Dans une étude prospective multicentrique réalisée sur 1045 patients, les caractéristiques cliniques et biologiques à l'admission de 2 groupes de patients ont été comparées : ceux qui présentaient une forme sévère (décès ou transfert en réanimation dans les 7 jours suivants l'hospitalisation) et ceux qui présentaient une forme non sévère.

Les formes sévères de la COVID-19 étaient le plus souvent associées à un surpoids ou une obésité, à un âge avancé, au sexe masculin, à la présence d'une dyspnée à l'admission, à l'élévation des paramètres inflammatoires et à une lymphopénie (26).

Sur les 70 117 cas confirmés en Chine continentale, le calcul du taux de létalité a permis de mettre en évidence une augmentation avec l'âge. Après ajustement le taux de létalité était estimé à 1,38% avec des ratios nettement plus élevés dans les groupes plus âgés. Effectivement, pour un taux de létalité à 0,32% chez les moins de 60 ans, on retrouve un taux de 6,4% chez ceux âgés de ≥ 60 ans et un taux allant jusqu'à 13,4% chez les personnes âgées de 80 ans ou plus. Ces données étaient similaires aux estimations réalisées à l'international. L'âge avancé apparaît alors comme un facteur de risque majeur de mortalité dans le cadre de l'infection au Sars-Cov-2 (27).

2.1.1.6 Présentation clinique et biologique

Les symptômes de la COVID-19 les plus fréquents dans la population générale sont la fièvre (98%), la toux (76%), la dyspnée (55%), les myalgies ou une asthénie (44%), et les expectorations (32%). Des signes digestifs, souvent inauguraux, comme des diarrhées (3,8–5 %), des nausées et vomissements (4–5 %) ont aussi été rapportés (1,28,29).

Une augmentation importante des cas d'anosmie et d'agueusie sans obstruction nasale a été mise en évidence, ainsi que des cas de conjonctivite (30).

Certains patients présentent une atteinte neurologique en contexte de formes sévères. Des confusions, des atteintes neuromusculaires et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été documentés, en moindre proportion (31).

Comme le SRAS ou le MERS-Cov, le Sars-Cov-2 peut être responsable de formes graves et notamment d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique, d'un SDRA et d'une défaillance multi-viscérale associée à un état de choc (1).

Cependant, il convient de noter qu'il existe des formes asymptomatiques d'infection au Sars-Cov-2. Selon la méta-analyse de O. Byambasuren, réalisée sur une base de 13 études dans sept pays ayant testé 21 708 personnes, il existerait une proportion de cas asymptomatiques de 17%. Il existe néanmoins une variabilité importante entre les études concernant l'évaluation du taux de patients asymptomatiques pouvant aller jusqu'à 46% (22,24).

Sur le plan biologique, différentes anomalies ont été décelées telle qu'une augmentation des polynucléaires neutrophiles associée à une lymphopénie, une hyperlactatémie et une augmentation parfois majeure des marqueurs inflammatoires dont la protéine C-réactive, les D-dimères, la ferritine et l'interleukine-6 (IL-6). Des modifications du bilan hépatique avec majoration des transaminases et une hyperbilirubinémie ont été mises en évidence ainsi qu'une augmentation de la lactate déshydrogénase et une diminution du temps de prothrombine (TP) (2,30).

2.1.1.7 Outils diagnostiques

2.1.1.7.1 La Transcriptase inverse- Réaction en chaîne par Polymérase.

La Transcriptase inverse - Réaction en chaîne par Polymérase (RT-PCR) est une méthode de biologie moléculaire permettant la transcription et l'amplification d'une séquence génomique spécifique autorisant notamment la détection d'un virus ou la mesure d'une charge virale.

Dès le 21 janvier 2020, soit 10 jours après la mise à disposition du génome viral par les équipes chinoises, une technique de RT-PCR en temps réel est proposée par l'équipe européenne de Corman *et al.* . Plusieurs protocoles sont actuellement utilisés partout dans le monde, avec différentes amorces et différents réactifs. Dans le cadre du diagnostic les RT-PCR réalisées sont qualitatives (30).

Dans leur étude, Wang *et al.* ont comparé la performance de la recherche du virus par RT-PCR sur différents sites de prélèvements. C'est la RT-PCR sur lavage broncho-alvéolaire qui a montré la plus grande sensibilité (93%), suivi par les expectorations (72%) puis l'écouvillon nasal (63%) (32).

A l'heure actuelle, c'est l'écouvillonnage nasal ou naso-pharyngé qui est le test de référence pour le diagnostic d'une infection à Sars-Cov-2 par RT-PCR malgré un taux de faux négatifs pouvant atteindre 30%. Dans leur étude, Kucirka *et al.* ont mis en évidence que la probabilité de dépistage de la COVID-19 par RT-PCR sur des frottis du haut tractus respiratoire variait en fonction du temps écoulé depuis l'exposition. Au cours des quatre premiers jours d'infection, la probabilité d'un résultat faussement négatif chez une personne infectée est passée de 100% au premier jour à 67 % au quatrième. Le jour de l'apparition des symptômes, le taux médian de faux négatifs était de 38%, avec poursuite d'une diminution à 20% au jour 8, suivi d'une ré augmentation du risque de faux négatif par la suite. C'est donc à environ une semaine du début des symptômes que la probabilité d'obtenir un faux négatif par RT-PCR est la plus faible (33).

La Haute Autorité de Santé (HAS) autorise depuis mi-septembre 2020, l'utilisation d'un échantillon salivaire pour l'analyse par RT-PCR dans le cadre du diagnostic d'une infection à Sars-Cov-2 pour des patients symptomatiques depuis moins de 7 jours, non hospitalisés, chez qui un écouvillonnage nasopharyngé est difficile ou impossible (34).

Dans une étude publiée dans le New England Journal of Medicine, la sensibilité entre les tests nasopharyngés et salivaires était comparable, principalement chez des patients symptomatiques. Ce résultat a néanmoins été nuancé par une étude menée sur des patients asymptomatiques, avec une sensibilité moindre pour les tests salivaires (35,36).

2.1.1.7.2 L'imagerie thoracique

L'imagerie thoracique par tomodensitométrie apporte une information importante dans le cadre du diagnostic, avec mise en évidence d'images typiques. On retrouve principalement : des opacités en verre dépoli (87%), une hypertrophie vasculaire (72%) et une bronchectasie de traction (53 %). Ces lésions ont le plus souvent une distribution périphérique (87,1%), sous pleurale, un caractère bilatéral (82,2%), une prédominance au niveau de l'arbre pulmonaire distal (54,5%) et une répartition multifocale (54,5%) (37).

Le scanner thoracique peut ne montrer aucune anomalie dans les 3 premiers jours des symptômes chez 56% des patients. À l'inverse, les patients sans symptômes peuvent présenter des anomalies scanographiques, bien qu'avec moins de segments pulmonaires impliqués que chez les patients symptomatiques.

La Société Européenne de Radiologie et la Société Européenne d'Imagerie thoracique recommande la réalisation d'un scanner thoracique non injecté après évaluation clinique de patients présentant une dyspnée ou une désaturation, ou chez des patients présentant des symptômes moins graves associés à des comorbidités.

En cas de majoration de besoin en oxygène chez des patients ayant une atteinte pulmonaire initiale limitée, la réalisation d'un angioscanner pulmonaire pourra être proposée afin d'éliminer notamment une embolie pulmonaire (EP) associée (38).

La réalisation d'une radiographie pulmonaire et d'une échographie pleurale ne sont pas recommandées en première intention, dans le cadre du diagnostic.

L'étude menée au CHU de Besançon par F. Grillet suggère l'intérêt de la réalisation d'un angioscanner pulmonaire en première intention, quand l'injection de produit de contraste est possible, afin de permettre le diagnostic de microthromboses associées, dans un contexte de coagulopathie associée à un risque thromboembolique majoré dans la COVID-19 (39).

2.1.1.7.3 Sérologie

Des tests sérologiques, test automatisable par ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), test de diagnostic rapide et test rapide d'orientation diagnostique visant à détecter la présence d'anticorps peuvent être réalisés. A titre non exhaustif, leur utilisation est recommandée chez des patients présentant un tableau évocateur avec une RT-PCR négative, chez des patients suspects n'ayant pu bénéficier d'une RT-PCR dans les 7 premiers jours, pour le diagnostic étiologique à distance de l'infection, dans le cadre de la surveillance épidémiologique ou pour le dépistage du personnel d'hébergements collectifs non symptomatique (40).

2.1.1.7.4 Tests antigéniques

Ciblant les protéines Spike et les protéines N de la nucléocapside, les tests antigéniques permettent le dépistage des protéines de surfaces du Sars-Cov-2 par immunochromatographie. Ils présentent une sensibilité moins bonne que les tests par RT-PCR mais permettent l'obtention d'un résultat plus rapide (30 minutes). L'HAS a rendu un avis favorable quant à leur utilisation chez des patients symptomatiques non à risque de développer des formes graves, dans les quatre jours suivants l'apparition des symptômes et dans le cadre de dépistage à grande échelle chez des populations ayant un risque plus important d'être infectées que la population générale (41).

2.1.1.8 Spécificités dans la population gériatrique

2.1.1.8.1 Différences cliniques

Les personnes âgées représentent un groupe de patients à haut risque avec une potentielle détérioration clinique rapide. L'existence d'une immunosénescence et l'association à de nombreuses comorbidités favoriseraient la tempête cytokinique induite par le Sars-Cov-2, entraînant une insuffisance respiratoire potentiellement mortelle et une atteinte multisystémique.

Il existe chez les sujets âgés une diminution de la clairance des particules inhalées au niveau des voies respiratoires. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ce phénomène : le nombre de cils et de cellules ciliées dans les voies respiratoires diminue de manière progressive avec le vieillissement, la taille des voies aériennes supérieures diminue, le volume de la cavité nasale augmente et la résistance nasale diminue avec l'âge. Ces éléments pourraient expliquer une prévalence plus élevée de la COVID-19 dans la population âgée et une prévalence plus importante des symptômes respiratoires (42–44).

Selon une étude menée sur 21 patients présentant des formes sévères de la COVID-19, avec un âge moyen de 70 ans, les symptômes les plus fréquents étaient la dyspnée (76%), la fièvre (52%) et la toux (48%). Ces patients âgés présentaient des comorbidités dans 86% des cas, avec au premier plan, les insuffisances rénales chroniques (48%), l'insuffisance cardiaque congestive (43%), le diabète et la maladie pulmonaire obstructive chronique (33%) (45,46).

Des résultats similaires ont été mis en évidence dans une revue de 20 études portant sur 4965 patients de plus de 60 ans. La symptomatologie la plus fréquemment observée était la fièvre, la toux, la dyspnée, la fatigue ou les expectorations. Sur le plan biologique, une lymphopénie et une inflammation étaient retrouvées de manière très fréquente et plus d'un quart de la population âgée (25,7%) a développé une insuffisance rénale. Environ 71,4% des patients ont eu besoin d'une oxygénothérapie et un tiers d'une ventilation mécanique invasive (47).

Une des hypothèses avancées pour expliquer un plus haut risque d'infection chez les sujets âgés serait le lien entre le mécanisme d'entrée du virus dans la cellule par l'intermédiaire du récepteur de l'ECA 2 et les traitements reçus par ces patients multimorbides. Selon le Centre pour le Contrôle et la Prévention des maladies aux États Unis, 63,1% des adultes de plus de 60 ans souffrent d'hypertension, 38% des plus de 65 ans souffrent d'insuffisance rénale chronique (IRC) et 26,8% de diabète. Une part importante de ces patients utilise des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) qui régulent positivement le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 à la surface des cellules (48).

Ainsi, il est supposé que les personnes âgées présentant de telles comorbidités aient un risque plus élevé d'infection et de formes sévères. Néanmoins, les données présentent dans la littérature sur l'effet potentiel des traitements par IEC ou ARAII dans le cadre de l'infection à Sars-Cov-2 restent contradictoires.

2.1.1.8.2 Différences radiologiques

En comparaison aux caractéristiques radiologiques mises en évidence chez une population d'adultes plus jeunes, on retrouve plus spécifiquement sur les radiographies thoraciques des sujets âgés : des opacités réticulaires-nodulaires bilatérales (58%), des opacités en verres dépolies (48%), des épanchements pleuraux (environ 33%), un épaissement péri-bronchique (environ 25%) et des consolidations focales (20%) (45).

2.1.1.8.3 Un taux de mortalité majoré

La majorité des cas mortels concerne les patients âgés et présentant des comorbidités avec une létalité avoisinant les 25% chez des patients âgés hospitalisés dans le cadre d'une infection au Sars-Cov-2 (1–3).

Aussi, plus de 80% des décès touchent des patients de plus de 65 ans (4).

Plusieurs études ont montré un accroissement du taux de décès avec l'âge (46).

Selon la mission d'enquête conjointe entre l'OMS et la Chine, le taux de mortalité global au cours du mois de janvier 2020 était de 17,3% diminuant à 0,7% en février. A cette même période, le taux de mortalité chez les patients de plus de 80 ans était de 21,9% (49).

L'analyse de 72 314 cas par le Centre Chinois de Contrôle et de Prévention des Maladies a permis de mettre en évidence un taux de létalité global de 2,3%, augmentant à 8% chez les patients âgés de 70 à 79 ans et à 14,5% chez les patients âgés de plus de 80 ans (1).

On retrouve la même tendance dans une analyse réalisée aux États-Unis sur 4 226 cas qui a révélé une nette évolution du taux de mortalité avec l'âge. En effet, pour un taux de décès inférieur à 1% chez les patients de moins de 54 ans, il augmente pour se situer entre 10% et 27% chez les patients de plus de 85 ans (4).

De plus, la dépendance dans les activités de la vie quotidienne, un taux sérique élevé de D-dimères ou l'absence d'anticoagulation sont apparus comme étant associés de manière indépendante à la mortalité à 1 mois chez des patients gériatriques hospitalisés dans le cadre de la COVID 19 (3).

2.1.1.9 Traitements

2.1.1.9.1 Mesures barrières

A titre préventif, le respect des mesures barrières comprenant une hygiène régulière des mains, la diminution des contacts sociaux notamment au cours d'épisodes de confinement, la distanciation sociale, le port du masque chirurgical et pour les professionnels de la santé, le port d'équipements de protection individuelle, a permis une inflexion dans la propagation du virus (50).

Pour les patients infectés par le Sars-Cov-2, le traitement est actuellement axé sur les soins de support et les traitements symptomatiques. De nombreuses études sont en cours, à la recherche de traitements curatifs spécifiques et les premières campagnes de vaccination ont débutées fin décembre 2020 en France (51).

2.1.1.9.2 Essais cliniques

De nombreux essais de grande envergure sont actuellement en cours en Europe et dans le monde. Ils ont pour objectif de tester la sécurité d'utilisation et l'efficacité de différentes thérapeutiques, seules ou en association, dans le traitement de l'infection au Sars-Cov-2.

L'hydroxychloroquine, initialement utilisée comme traitement antipaludéen et actuellement utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé, est étudiée pour ses propriétés anti inflammatoire et immunomodulatrice. In vitro, cette molécule a un important effet anti viral contre le SRAS en augmentant le pH endosomal requis pour la fusion des cellules virales et en interférant avec la glycosylation terminale de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (52).

Le remdésivir, traitement antiviral développé pour traiter la maladie à virus Ebola et les infections à virus Marburg, aurait pour effet d'inhiber la réplication du Sars-Cov-2 par l'arrêt prématuré de l'ARN viral. Son activité in vitro et in vivo a déjà été mise en évidence dans les infections au MERS-Cov et SRAS (53-54). Dans une étude prospective menée en double aveugle et publiée en novembre 2020 dans le New England Journal of Medicine, l'effet du traitement par Remdesivir contre placebo a été comparé, chez des patients adultes hospitalisés dans le cadre de la COVID-19 et présentant des signes d'infection respiratoires basses. Les patients qui avaient bénéficié d'un traitement par Remdesivir par voie IV avaient un délai de récupération médian moindre par rapport aux patients sous placebo (10 jours versus 15 jours) et étaient plus susceptibles d'avoir une amélioration clinique à 2 semaines de suivi (55).

L'association fixe d'antiprotéases lopinavir-ritonavir habituellement utilisée dans le traitement de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) est aussi en cours d'essai dans le cadre du traitement de la COVID-19. Des études in vitro et in vivo ont montré une activité antivirale de cette thérapeutique dans le cadre d'infections à d'autres coronavirus (56).

Le tocilizumab, le sarilumab et le siltuximab, anticorps monoclonaux bloquant les récepteurs de l'IL-6 ont pour effet d'inhiber la signalisation pro inflammatoire de l'IL6. Ces molécules pourraient avoir un bénéfice chez des patients ayant des formes graves et qui présentent une élévation majeure de l'IL-6 (57).

La dexaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse ayant un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Les investigateurs de l'étude Recovery, essai clinique randomisé et contrôlé conduit au Royaume Uni, ont annoncé début juin 2020, avant publication, que l'utilisation d'une corticothérapie par dexaméthasone a permis d'améliorer la survie des patients à 28 jours. Deux mille cent quatre patients malades atteints de la COVID-19 sous une forme sévère et ayant reçu 6 mg de dexaméthasone une fois par jour pendant 10 jours, avaient une mortalité inférieure de 8 à 26% à celle des 4321 participants ayant reçu des soins standards, et en particulier les patients oxygénodépendants et sous ventilation mécanique ayant reçu le traitement (58).

Dans les essais cliniques adaptatifs Solidarity et Discovery, c'est l'efficacité et les effets indésirables du remdesivir, de l'association lopinavir-ritonavir (associé ou non à l'interféron bêta) et de l'hydroxychloroquine qui ont été évalués. Les résultats préliminaires de ces essais menés dans plus de 30 pays dans le monde n'ont pas permis de montrer un bénéfice concernant la mortalité, l'initiation de la ventilation ou la durée d'hospitalisation.

Les inclusions dans les bras hydroxychloroquine et lopinavir-ritonavir avaient été arrêtées précocement devant leur inefficacité et une fréquence plus importante d'effets indésirables graves (59).

2.1.1.9.3 Vaccins

Compte tenu de l'ampleur de la pandémie et du manque d'efficacité des traitements testés jusqu'alors, le développement d'un vaccin est un enjeu majeur. Au cours du mois d'octobre 2020, 5 vaccins faisaient l'objet d'essais cliniques de phase III.

Fin décembre 2020, un premier vaccin, le vaccin Comirnaty® à ARN messenger-BNT162b2 développé par les laboratoires Pfizer et BioNTech a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'Agence Européenne du médicament et validé par la Commission Européenne. Le 2 décembre, le Royaume- Uni est le premier pays au monde a autorisé ce vaccin et la campagne de vaccination y débute dès le 8 décembre 2020. La France démarre sa campagne de vaccination le 27 décembre 2020, avec le développement d'une stratégie vaccinale par étape, qui privilégie les sujets les plus fragiles, correspondant aux personnes âgées qui vivent en EHPAD et unités de soins longue durée (USLD) (60).

Fin janvier 2021, plus d'un million de personne ont reçu au moins une première dose de vaccin contre la COVID-19 en France. Depuis, le nombre de différents vaccins disponibles dans le monde augmente et les campagnes vaccinales s'accélèrent.

2.1.1.9.4 Prise en charge spécifique aux patients gériatriques

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande pour les patients âgés la mise en place, dès leur alitement, d'une prévention thromboembolique de type héparine de bas poids moléculaire (HBPM) adaptée à leur fonction rénale, associée à une mobilisation précoce afin de diminuer le risque d'évènement thromboembolique mais aussi le risque d'escarre.

Tout traitement anticoagulant ou antiagrégant déjà en place ne doit pas être arrêté devant un risque d'évènement cardiovasculaire élevé au cours de la COVID-19.

Le maintien d'un état d'hydratation optimal doit être obtenu par perfusion intraveineuse (IV) si nécessaire chez des patients à haut risque de trouble de la déglutition.

Les traitements antihypertenseurs doivent être adaptés à l'état hémodynamique du patient afin d'éviter les hypotensions.

Compte tenu du risque cardiovasculaire, notamment de myocardite, d'infarctus du myocarde (IDM) et de troubles du rythme liés aux traitements spécifiques, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé de manière systématique.

Un contrôle quotidien de la diurèse, du transit intestinal, des douleurs, mais aussi des facteurs aggravant un syndrome confusionnel doit être réalisé (53).

2.2 Évènements thromboemboliques dans l'infection à Sars-Cov-2

2.2.1 Facteurs de risques de maladie thromboembolique veineuse

Les facteurs de risque (FDR) d'évènements thromboemboliques comprennent :

- âge >75ans,
- obésité, Indice de Masse Corporelle (IMC) >30 kg/m²,
- infection aiguë,
- cancer actif ou traité,
- antécédents de maladie thromboembolique veineuse (MTEV),
- insuffisance veineuse chronique,
- immobilisation prolongée,
- insuffisance cardiaque chronique,
- insuffisance respiratoire chronique,
- thrombophilie acquise ou constitutionnelle.

Les patients hospitalisés pour une affection médicale encourent un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV). Dans l'étude menée par Amin *et al.* sur 11 139 patients, ce risque est évalué à 3,3% ; il est plus fréquent pendant les 9 premiers jours après l'hospitalisation avec un pic de TEV au 8ème jour (61).

Les bénéfices d'une thromboprophylaxie pendant 10 ± 4 jours au cours de l'hospitalisation ont été validés dans l'étude MEDENOX avec mise en évidence d'une réduction de 32% du risque de TEV sous enoxaparine à posologie préventive contre placebo dans l'essai Exclaim (62-63).

L'anticoagulation à visée prophylactique réduit donc le risque de TEV chez les patients présentant des pathologies graves et son utilisation est couverte par de nombreuses recommandations de sociétés savantes dans le monde.

Plusieurs outils de stratification du risque peuvent être utilisés pour évaluer le risque de TEV : notamment le score de Caprini, le modèle IMPROVE ou le score de Padoue.

2.2.2 Physiopathologie des événements thromboemboliques dans la COVID-19

2.2.2.1 Une cause multifactorielle

C'est l'association de différents mécanismes cliniques, physiopathologiques et pharmacologiques dans un contexte épidémique sans précédent qui peut expliquer l'incidence élevée d'évènements thromboemboliques veineux et artériels associée à une morbi-mortalité importante chez des patients infectés par le Sars-Cov-2.

L'association des facteurs de risques habituels de MTEV à une hypoxie et à un syndrome inflammatoire biologique sévère, participant à une activation importante de la coagulation, expose à un risque d'évènement thromboembolique artériel et veineux plus important.

Une carence nutritionnelle, ou une défaillance d'organe, notamment une dysfonction hépatique, peuvent aussi interférer avec la production de facteurs de coagulation .

Le contexte exceptionnel de pandémie est responsable, notamment par le biais du confinement, d'une mobilisation moindre et d'un recours aux ressources médicales plus limité, notamment en ambulatoire.

2.2.2.2 Orage cytokinique et troubles de la coagulation dans la COVID-19

2.2.2.2.1 *Troubles de la coagulation dans les sepsis*

Il existe de nombreuses interactions entre les cascades de l'hémostase et de l'inflammation intervenant dans la pathogenèse du dysfonctionnement d'organe chez les patients présentant un sepsis. Les cytokines et chimiokines interviennent dans l'initiation et la propagation de la coagulation et régulent à la baisse les mécanismes anticoagulants physiologiques par le biais de leur action sur les cellules endothéliales. De fait, ce sont à la fois l'expression du facteur tissulaire à la surface des monocytes et l'activation des cellules endothéliales suite à une agression par un agent pathogène qui vont induire une production de thrombine.

En contexte septique, ce mécanisme est inefficacement compensé. Les cytokines pro-inflammatoires altèrent les voies anticoagulantes associées aux endothéliums et en particulier le système de la protéine C. L'inactivation du système fibrinolytique endogène par le biais de l'inhibition de l'activateur du plasminogène de type 1 est responsable d'une diminution de la fibrinolyse.

L'association d'une production accrue de fibrine à une dégradation moindre aboutit à un état d'hypercoagulabilité qui conduit au dépôt de micro caillots intravasculaires. Ce mécanisme contribue à une hypoxie induisant une ischémie tissulaire qui mène au dysfonctionnement d'organe et à une morbi-mortalité majorée chez les patients septiques (64-65).

2.2.2.2.2 Troubles de la coagulation dans la COVID-19

L'embolie pulmonaire est la complication thrombotique la plus fréquente chez les patients malades de la COVID-19. L'âge et la présence d'une coagulopathie paraissent être des prédicteurs indépendants de complications thrombotiques dans le cadre de cette pathologie (6).

L'infection par le Sars-Cov-2 induit fréquemment un état d'hypercoagulabilité qui se caractérise par une augmentation des taux plasmatiques des D-Dimères, du fibrinogène, du temps de céphaline activée (TCA) et une baisse du TP, associés à une thrombopénie (66).

Ce mécanisme s'exprime sous la forme de microangiopathies avec formation de thrombi locaux associées une coagulopathie systémique qui aboutit à une thrombose des gros vaisseaux et à des complications thromboemboliques majeures, en particulier chez les patients présentant des formes graves.

Des biopsies réalisées chez un patient présentant une forme sévère de la COVID-19, ont permis de détecter la présence de micro thrombi dans les microcapillaires pulmonaires associés à une hyperplasie des petits vaisseaux, un épaississement de la paroi vasculaire, des sténoses et occlusions de la lumière vasculaire suggérant ainsi l'intérêt d'un traitement anticoagulant précoce (67).

L'infection par le Sars-Cov-2 va entraîner une activation intense et prolongée de la réponse immunitaire, déclenchant un orage cytokinique. Cet état inflammatoire délétère pour le tissu alvéolaire va déclencher la cascade d'activation de la coagulation. Les cytokines pro-inflammatoires et notamment les interleukines 1 β et IL-6, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF) et l'interféron gamma vont stimuler la coagulation en favorisant l'expression du facteur tissulaire à la surface des monocytes

et cellules endothéliales, aboutissant ainsi à l'activation en cascade de la coagulation extrinsèque. En association à ce mécanisme, on constate une diminution de l'activité de l'activateur du plasminogène de type urokinase et une augmentation de la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1, qui provoque une diminution de l'activité fibrinolytique.

Les plaquettes activées par diverses cytokines pro-inflammatoires se lient à l'endothélium endommagé. Les dommages endothéliaux induits par l'inflammation accélèrent donc la réaction thrombotique.

Les complications thrombotiques semblent être dues à des taux de facteurs de coagulation anormalement élevés et à l'absence des effets protecteurs habituels de l'endothélium vasculaire.

Il est suspecté que l'infection directe des cellules endothéliales au niveau artériel et veineux entraîne une activation de la cascade de coagulation, mais aussi des plaquettes et des leucocytes, et particulièrement des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Une interaction directe entre le Sars-Cov-2 et les plaquettes pourrait être à l'origine d'une activation plaquettaire aboutissant au relargage de molécules pro-coagulantes et antifibrinolytiques (68,69).

L'infection par le Sars-Cov-2 favorise l'induction d'une endothélite dans plusieurs organes expliquant ainsi l'altération de la fonction microcirculatoire dans différents lits vasculaires et leurs conséquences cliniques chez les patients (70).

C'est l'association de l'ensemble de ces mécanismes qui pourrait expliquer la formation de thrombus dans la COVID-19.

2.2.2.2.3 *Troubles de la coagulation dans la COVID-19 : un mauvais pronostic pour les patients*

Plusieurs études suggèrent que des anomalies des paramètres de la coagulation sont associées à un mauvais pronostic chez les patients atteints de la COVID-19, telle que la sévérité de l'infection, la TEV, voire le décès. (71)

Dans leur étude, Tang *et al.* ont analysé les paramètres de coagulation chez des patients hospitalisés atteints de la COVID-19. Ils ont mis en évidence des niveaux de D-dimères et de produits de dégradation de la fibrine significativement plus élevés et un TP plus long chez les patients décédés en comparaison aux survivants à l'admission ($p < 0,05$). Soixante et onze virgule quatre pourcents des patients décédés avaient des critères de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) pendant leur séjour à l'hôpital contre seulement 0,6% des survivants (72).

D'autres études ont néanmoins permis de montrer que la coagulopathie induite par le Sars-Cov-2 était différente de la CIVD habituellement objectivée dans les sepsis. Dans la CIVD, on observe un taux réduit de fibrinogène en lien avec la consommation des facteurs de coagulation ainsi que des saignements intratissulaires associés à une thrombose microvasculaire. Dans le cadre de la coagulopathie de la COVID-19, le taux de fibrinogène est augmenté et il existe peu de complications hémorragiques associées aux complications thrombotiques (69,73).

Collectivement, les modifications hémostatiques en lien avec la coagulopathie prédisposent à un événement thrombotique.

Il semblerait que le taux d'IL-6 soit relié à la sévérité du tableau clinique ainsi qu'à un profil pro-coagulant (2).

L'élévation des D-dimères serait aussi reliée à un taux de mortalité majoré. Une diminution du nombre de plaquettes chez les patients graves a été mise en évidence dans de nombreuses études et la thrombopénie est associée à un risque 5 fois plus important de forme sévère (74).

Dans une méta-analyse de 13 études portant sur 1341 patients, l'importance des troubles de la coagulation était corrélée à la gravité des patients atteints de la COVID-19. Les patients ayant des formes sévères présentaient un taux plus faible de plaquettes, et des taux de D-dimères et de fibrinogène plus élevés à l'admission comparativement aux autres patients (75).

TABLE 2 Association Between Coagulation Abnormalities or Markers of Thrombosis and Hemostasis and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19											
	Han et al., 2020 (24) (N = 94)	Huang et al., 2020 (1) (N = 41)	Yang et al., 2020 (26) (N = 52)	Zhou et al., 2020 (20) (N = 191)	Gao et al., 2020 (27) (N = 43)	Wang et al., 2020 (16) (N = 138)	Wu et al., 2020 (19) (N = 201)	Tang et al., 2020 (7) (N = 183)	Lippi et al., 2020 (22) (N = 1,779)	Lippi and Favaloro, 2020 (23) (N = 553)	Lippi et al., 2020 (36) (N = 341)
Platelet count											
Setting of comparison		ICU vs. non-ICU	Dead vs. alive	Dead vs. alive		ICU vs. non-ICU	Dead vs. alive			Dead vs. alive	
Outcome, per cubic millimeter		196 (165-263) vs. 149 (131-263)	191 (74) vs. 164 (63)	166 (107-229) vs. 220 (168-271)		142 (110-202) vs. 165 (125-188)	162 (111-231) vs. 204 (137-263)			-48 (-57 to -39)**†	
D-dimer											
Setting of comparison	Severe vs. nonsevere	ICU vs. non-ICU		Dead vs. alive	Severe vs. nonsevere	ICU vs. non-ICU	Dead vs. alive	Dead vs. alive		Severe vs. nonsevere	
Outcome, mg/l	19.1 vs. 2.1	2.4 (0.6-14.4) vs. 0.5 (0.3-0.8)		5.2 (1.5-21.1) vs. 0.6 (0.3-1.0)	0.5 (0.3-0.9) vs. 0.2 (0.2-0.3)	0.4 (0.2-13.2) vs. 0.2 (0.1-0.3)	4.0 (1.0-11.0) vs. 0.5 (0.3-1.2)	2.1 (0.8-5.3) vs. 0.6 (0.4-1.3)		3.0 (2.5-3.5)*	
Prothrombin time											
Setting of comparison	Severe vs. nonsevere	ICU vs. non-ICU	Dead vs. alive	Dead vs. alive	Severe vs. nonsevere	ICU vs. non-ICU	Dead vs. alive	Dead vs. alive			
Outcome, s	12.7 vs. 12.2	12.2 (11.2-13.4) vs. 10.7 (9.8-12.1)	12.9 (2.9) vs. 10.9 (2.7)	12.1 (11.2-13.7) vs. 11.4 (10.4-12.6)	11.3 (1.4) vs. 12.0 (1.2)	13.2 (12.3-14.5) vs. 12.9 (12.3-13.4)	11.6 (11.1-12.5) vs. 11.8 (11.0-12.5)	15.5 (14.4-16.3) vs. 13.6 (13.0-14.0)			
Troponin (hs-TnI)											
Setting of comparison		ICU vs. non-ICU		Dead vs. alive		ICU vs. non-ICU					Severe vs. nonsevere
Outcome, pg/ml		3.3 (3.0-163.0) vs. 3.5 (0.7-5.4)		22.2 (5.6-83.1) vs. 3.0 (1.1-5.5)		11.0 (5.6-26.4) vs. 5.1 (2.1-9.8)					25.6 (6.8-44.5)*
*Mean difference, results from meta-analysis data. †Subgroup analysis of 3 studies. COVID-19 = coronavirus disease-2019; DIC = disseminated intravascular coagulation; hs-TnI = high-sensitivity troponin I; other abbreviations as in Table 1.											

Figure 2 : Association entre les anomalies biologiques en lien avec des troubles de la coagulation et le devenir des patients atteints de la COVID-19 (76)

2.2.2.3 L'hypoxie

L'augmentation importante des cytokines pro-inflammatoires dans le cadre de l'infection au Sars-Cov-2 est responsable d'une inflammation pulmonaire sévère altérant notamment les échanges gazeux, ce qui explique en partie le tableau pulmonaire.

Le risque de formation de thrombus est augmenté en contexte d'hypoxie secondaire à une atteinte respiratoire dans les modèles animaux et dans les populations humaines. Ce sont les facteurs induits par l'hypoxie (HIF) qui contrôlent en majeure partie la réponse vasculaire à l'hypoxie. Ils agissent comme des facteurs de transcription en l'absence d'oxygène et leurs gènes cibles comprennent plusieurs facteurs qui régulent la formation de thrombi. Ils interviennent notamment en activant la synthèse du facteur tissulaire et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (77).

2.2.2.4 Les interactions médicamenteuses

Sur le plan pharmacologique, il existe un risque d'interaction potentiel entre les traitements expérimentaux étudiés dans le cadre de la COVID-19 et les traitements anti-thrombotiques prescrits, notamment les traitements antiagrégants et certains anticoagulants comme les anti-vitamines K (AVK) ou les anticoagulants oraux, par le biais de leur métabolisme enzymatique (76,78).

Certains de ces traitements expérimentaux sont associés à un risque accru d'événements thrombotiques ou de thrombopénie dans des études antérieures sur des populations non atteintes de la COVID-19.

Il n'y a, à priori, pas d'interaction médicamenteuse majeure entre les thérapies expérimentales dans la COVID-19 et les anticoagulants parentéraux.

Un ajustement de posologie des traitements anticoagulants peut être nécessaire chez des patients gravement malades compte tenu des modifications de la pharmacocinétique en raison de facteurs liés à l'absorption, au métabolisme et à l'élimination hépatique et rénale de ces médicaments dans le cadre d'une défaillance d'organe.

2.2.3 Les évènements artériels

L'infection au Sars-Cov-2 est associée à de multiples complications cardiovasculaires directes et indirectes, notamment des lésions myocardiques aiguës, des myocardites ainsi que des épisodes d'arythmies et d'insuffisance cardiaque.

Les taux élevés de troponines ou les anomalies électrocardiographiques que l'on retrouve chez des patients présentant des formes sévères de la COVID-19 sont le reflet des lésions myocardiques secondaires à l'infection. De plus, des niveaux de troponine plus élevés sont associés à des formes plus sévères de la COVID-19 sans forcément correspondre à de réels syndromes coronariens aigus (SCA) thrombotiques (79,80).

Quelques évènements thrombotiques artériels ont été rapportés. Dans un rapport cas, Zhang *et al.* ont décrit 3 patients aux antécédents cardio-vasculaires qui ont présenté des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, de localisations multiples, dans le mois suivant le diagnostic de la COVID-19. Une ischémie des membres inférieurs ainsi que de deux doigts ont aussi été diagnostiqués chez l'un d'entre eux.

Une combinaison inhabituelle d'anticorps anti-phospholipides était présente chez ces patients, ne permettant néanmoins pas le diagnostic de syndrome des antiphospholipides (81).

Une incidence de 3,7% d'événements thrombotiques artériels dont trois AVC ischémiques ont été répertoriés dans l'étude Klok *et al.* (6).

Lodgiani a retrouvé une incidence de 2,5% d'AVC ischémiques et de 1,1% de SCA, majoritairement chez des patients présentant des formes sévères, hospitalisés en soins intensifs (5).

2.2.4 Recommandations actuelles

Dès mars 2020, l'OMS recommande, par l'intermédiaire de directives provisoires, la mise en place d'une anticoagulation prophylactique par injection d'HBPM quotidienne ou d'héparine non fractionnée (HNF) biquotidienne afin de réduire l'incidence des évènements thromboemboliques dans la COVID-19 (82).

L'option thérapeutique de choix, recommandée par le Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et le Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) dans le cadre de la prévention de la maladie thromboembolique chez des patients hospitalisés infectés par le Sars-Cov-2 présentant des formes sévères de la COVID-19, est l'utilisation d'HBPM.

Il est recommandé de remplacer les traitements anticoagulants oraux directs (AOD) et AVK par une héparinothérapie devant un risque d'instabilité et d'interaction médicamenteuse.

Il semble néanmoins que les posologies actuellement validées dans le cadre de la prévention thromboembolique soient insuffisantes chez les patients atteints de la COVID-19, avec une incidence d'embolies pulmonaires sévères supérieure à 10% chez les patients hospitalisés en réanimation.

Le GIHP et le GFHT proposent de définir 4 objectifs afin d'adapter au mieux la prescription d'une anticoagulation dans le cadre de la prévention de la maladie thromboembolique :

- définition d'un niveau de risque de thrombose en prenant en compte l'IMC et la nécessité d'une oxygénothérapie ou d'une ventilation,
- surveillance de l'hémostase,
- prescription d'un traitement anticoagulant,
- application d'autres mesures que le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique.

Cette classification permet alors de définir 3 niveaux de risque, allant du risque intermédiaire au risque très élevé, aboutissant à 3 prises en charge exposées dans le tableau ci-joint (83):

- Le risque intermédiaire est défini pour des patients avec un IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$, avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD) ni de ventilation artificielle. La prise en charge proposée correspond à la prescription d'une HBPM à dose prophylactique standard ou de fondaparinux sans surveillance de l'activité anti Xa.
- Le risque élevé regroupe des patients avec un IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$ avec ou sans FDR surajouté sous ONHD ou ventilation artificielle, des patients avec un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ sans FDR surajouté ou des patients avec un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ avec FDR surajouté sans nécessité d'ONHD ni de ventilation artificielle. La prise en

charge proposée est la mise en place d'une anticoagulation prophylactique renforcée par enoxaparine 4000ui/12h ou 6000ui/12h chez les patients de plus de 120kg ou par HNF à la dose de 200 UI/kg/24h en cas de clairance inférieure à 30ml/minute. Une surveillance de l'activité anti Xa devra être instaurée afin d'éviter un surdosage.

- Dans le niveau risque très élevé sont inclus des patients avec un IMC > 30 kg/m² avec FDR surajouté sous ONHD ou ventilation artificielle, des patients sous oxygénation extracorporelle (ECMO) ainsi que des patients ayant présentés des thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles, des thromboses de filtre d'épuration extra-rénale, un syndrome inflammatoire marqué et/ou une hypercoagulabilité (fibrinogène > 8g/L ou D-Dimères > 3000ng/mL). La mise en place d'une anticoagulation à dose curative par HBPM ou HNF en fonction de la clairance est recommandée, avec nécessité de surveillance de l'activité anti Xa. En cas de défaillance multi viscérale ou de coagulopathie de consommation, la posologie de l'héparinothérapie devra être réévaluée devant un risque hémorragique majoré (2).

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m ²	HBPM dose prophylactique standard 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 >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)</i>			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,3 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m ² sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 5000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF : 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m ² avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EEK Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO Traitement anticoagulant au long cours	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 Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,3 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml

*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...
Clcr : Claiance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

Risque intermédiaire Risque élevé Risque très élevé

Figure 3: Prévention et traitements des complications thrombotiques chez un patient atteint de la COVID-19 et hospitalisé, en fonction de ses facteurs de risque et de la sévérité de l'atteinte (83)

Pour les patients en ambulatoire, la mise en place d'une thromboprophylaxie est recommandée, si en plus d'une réduction importante de la mobilité, ils présentent un des facteurs de risques suivants :

- IMC > 30 kg/m²,
- âge > 70 ans,
- cancer actif,
- antécédent personnel de TEV,
- chirurgie majeure au cours des trois derniers mois.

Une thromboprophylaxie par HBPM ou fondaparinux à dose préventive, adaptée au poids et à la fonction rénale, pourra alors être mise en place pendant 7 à 14 jours par auto-injection afin de minimiser au maximum les contacts. Une évaluation du risque hémorragique devra être réalisée de manière systématique avant l'introduction du traitement anticoagulant. La poursuite de l'anticoagulation préventive au-delà de 14 jours pourra être discutée en cas de persistance d'une immobilisation associée à un facteur de risque (84).

La durée de l'anticoagulation chez les patients atteints de la COVID-19 n'est pas encore définie de manière spécifique. Une réévaluation régulière du risque hémorragique et thrombotique est nécessaire de manière individuelle.

Un taux élevé des D-dimères chez des patients infectés par le Sars-Cov-2 est courant et ne justifie pas une investigation systématique. Néanmoins, devant la présence d'une symptomatologie typique de thrombose veineuse profonde, d'une hypoxémie disproportionnée en rapport avec les pathologies sous-jacentes connues ou d'un dysfonctionnement ventriculaire droit aigu inexplicé, des explorations complémentaires devront être réalisées.

Le diagnostic des événements thromboemboliques apparaît comme un défi chez les patients atteints de la COVID-19. En effet, la réalisation d'imagerie de dépistage chez des patients atteints des formes sévères de SDRA nécessitant l'installation en décubitus ventral rend difficile la réalisation d'un angioscanner pulmonaire. L'échographie des membres inférieurs est également limitée en raison du positionnement du patient. Dans ce contexte, l'échocardiographie apparaît comme une option potentielle afin de mettre en évidence les signes d'une dysfonction ventriculaire droite potentiellement aggravée et, dans de rares cas, un caillot en transit.

Par ailleurs, une surveillance biologique régulière des paramètres d'hémostase et d'inflammation pourrait permettre d'identifier les patients les plus à risque (85).

La Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase recommande la mise en place d'une anticoagulation prophylactique par HBPM le plus tôt possible chez les patients nécessitant une hospitalisation pour une infection au Sars-Cov-2, sauf contre-indication. Elle suggère l'hospitalisation des patients ayant un taux de D-dimères élevé (arbitrairement défini comme une augmentation de 3 à 4 fois la norme) (86).

2.2.5 Potentiel impact de l'héparine dans la cadre d'une infection à Sars-Cov-2

Les héparines, utilisées pour leurs propriétés anticoagulantes, peuvent également avoir des effets anti-inflammatoires qui pourraient contribuer à leur efficacité dans le traitement de la TEV mais aussi de la coagulopathie chez les patients infectés Sars-Cov-2.

Il existe une relation multidirectionnelle entre le système immunitaire, le mécanisme de l'inflammation et l'hémostase.

Le blocage de la thrombine par l'héparine pourrait ainsi diminuer la réponse inflammatoire par le biais d'une liaison aux cytokines inflammatoires, de l'inhibition de la chimiotaxie des neutrophiles, de la migration des leucocytes, de la neutralisation du facteur C5a du complément et de la séquestration des protéines de la phase aiguë (87,88).

Une méta analyse incluant 9 études et impliquant 465 patients publiée en 2018 portant sur l'évaluation des avantages d'un traitement adjuvant par HBPM chez des patients ayant un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou des lésions pulmonaires aiguës, a suggéré un avantage du traitement anticoagulant en termes de réduction de la mortalité à 7 jours et 28 jours. Les analyses de sous-groupes ont montré que l'effet sur l'amélioration de l'indice d'oxygénation (PaO_2 / FiO_2) était plus prononcé dans le sous-groupe à forte dose de HBPM (≥ 5000 U / jour) (89).

Une étude rétrospective chinoise menée sur 42 patients atteints de la COVID-19 a permis de mettre en évidence l'effet anti-inflammatoire des HBPM chez ces patients.

Une amélioration des troubles de la coagulation associée à un effet anti-inflammatoire a été mise en évidence chez les patients traités par HBPM, en comparaison avec des patients non traités. Une réduction du taux d'IL-6 et une augmentation du taux de lymphocytes significatives chez les patients traités ont été décelées. Ces phénomènes étaient associés à une diminution significative des D-dimères et du fibrinogène initialement élevés. Ces résultats étaient en faveur d'une amélioration de l'état d'hypercoagulabilité initial chez les patients traités par HBPM (90).

Par ailleurs, dans une étude publiée en 2011, réalisée *in vitro*, il a été démontré que l'héparine de bas poids moléculaire se liait au SRAS et bloquait la réplication du virus (91).

2.3 Événements thromboemboliques chez les patients infectés par le Sars-Cov-2 et autres coronavirus, et problématique de l'anticoagulation dans la littérature

2.3.1 Une prévalence importante des événements thrombotiques

L'analyse de la littérature met en évidence une incidence importante de la maladie thromboembolique principalement veineuse dans la COVID-19.

L'étude menée par Lodigiani *et al.* dans un hôpital universitaire milanais du 13 février 2020 au 10 avril 2020 visait à rechercher toute complication thromboembolique, y compris la TEV, l'AVC ischémique et le SCA, chez des malades de la COVID-19. Trois cent quatre-vingt-huit patients ont été inclus, avec un âge médian de 66 ans et une majorité d'hommes, dont 16% nécessitaient des soins intensifs. Tous les patients de soins intensifs ont bénéficié d'une thromboprophylaxie, contre 75% dans l'unité

générale. Des événements thromboemboliques se sont produits chez 28 sujets, avec un taux cumulatif de 21%, majoritairement en service de soins intensifs (27,6% des patients en soins intensifs contre 6,6% en service conventionnel). Un événement thromboembolique veineux a été confirmé chez 16 sujets et une embolie pulmonaire chez 10 patients après réalisation d'un angioscanner pulmonaire. Les taux d'AVC ischémiques et de SCA étaient respectivement de 2,5% et 1,1%. Une CIVD manifeste a été diagnostiquée chez 8 (2,2%) patients. Cette étude a permis de mettre en évidence la prédisposition à la thromboembolie veineuse et artérielle dans l'infection à Sars-Cov-2 (5).

On retrouve une tendance similaire dans l'étude de Klok *et al.* qui a évalué l'incidence du critère composite associant l'EP aiguë symptomatique, la thrombose veineuse profonde, l'AVC ischémique, l'infarctus du myocarde et l'embolie artérielle systémique chez 184 patients présentant une pneumopathie à Sars-Cov-2 prouvée, admis dans les unités de soins intensifs de trois hôpitaux néerlandais. Tous les patients ont bénéficié d'une thromboprophylaxie à doses minimales. L'incidence cumulée pour le critère composite était de 31% (IC95% 20-41%). L'angioscanner pulmonaire et/ou l'échographie ont été utilisés, confirmant une TEV dans 27% des cas (IC95% 17-37%). Une incidence de 3,7% (IC95% 0-8,2%) d'événements thrombotiques artériels était retrouvée, avec 3 AVC ischémiques répertoriés. L'embolie pulmonaire a été la complication thromboembolique la plus courante (25,8%). A noter que 38% des patients ont présenté une coagulopathie, facteur indépendant de survenue d'une TEV et aucun n'a présenté de CIVD (6).

Dans une étude rétrospective monocentrique menée à Wuhan sur 81 patients atteints de pneumopathie sévère à Sars-Cov-2 en soins intensifs, une incidence de 25% de

thrombose veineuse profonde (TVP) a été décelée. Ces patients n'ont pas reçu de thromboprophylaxie et le taux de mortalité chez les patients ayant une TVP était de 40%. L'utilisation d'un seuil de d-dimères >1500 ng/mL pour prédire la TVP a montré une sensibilité de 85% et une spécificité de 88,5% (7).

2.3.2 Une incidence majorée par rapport à des patients comparables non infectés par le Sars-Cov-2

Une comparaison entre des patients présentant un SDRA non lié à la COVID-19 et des patients présentant un SDRA lié à la COVID-19, a montré que les patients infectés par le Sars-Cov-2 ont développé significativement plus de complications thrombotiques, principalement des embolies pulmonaires (11,7% contre 2,1%, $p < 0,008$), associées à des paramètres de coagulation significativement différents entre les deux groupes (92).

De la même façon, dans l'étude menée par l'équipe de J. Poissy au CHU de Lille, une prévalence plus importante d'embolies pulmonaires a été retrouvée. Une EP a été décelée chez 20,6% des patients infectés par le Sars-Cov-2 hospitalisés en réanimation, contre 6,1% d'EP chez des patients hospitalisés en réanimation à la même période l'année précédente (93).

2.3.3 Une incidence plus importante des évènements thrombotiques chez les patients atteints de la COVID-19 présentant des formes sévères hospitalisés en soins intensifs

Une étude rétrospective française, portant sur l'analyse de 135 angioscanners pulmonaires réalisés au cours des mois de mars et avril 2020 chez des patients atteints de pneumonie à Sars-Cov-2, a rapporté une incidence cumulative globale de 24% (IC95% 17- 32%) d'embolie pulmonaire, avec un taux de 50% (IC95% 30-70%) en réanimation, contre 18% (IC95% 12-27%) en service de soins conventionnel (94).

La même observation a été faite dans une étude de cohorte rétrospective monocentrique hollandaise publiée en août 2020, qui a mis en évidence une différence d'incidence de la MTEV importante entre les patients hospitalisés en unité de soins intensifs et ceux hospitalisés en service conventionnel. Des TEV ont été décelées chez 3% des patients en service de soin conventionnel malgré l'utilisation d'une thromboprophylaxie. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Lodigiani *et al.*, avec une proportion de 6% de TEV chez des patients atteints de la COVID-19 en service conventionnel. Cette incidence semble être plus élevée qu'habituellement chez des patients hospitalisés dans ce type de service (5,95).

Study	Patients (n)	Severity of disease	Thrombotic event	Use of LMWH
Xu et al ³⁶	23	Critically ill and high risk of thrombosis	DVT in 17,3%	Yes
Chen et al ³⁷	25	Proven COVID-19 pneumonia	PE in 40%	Yes in 80%
Cui et al ³⁸	81	Severe and nonsevere	DVT in 25%	No
Klok et al ³⁹	184	Proven COVID-19 pneumonia	31% (81% PE)	Yes
Zhang et al ⁴⁰	241	Critically ill	Stroke in 5.7%	ND

Abbreviations: DVT, deep vein thrombosis; LMWH, low-molecular-weight heparin; ND, not determined; PE, pulmonary embolism.

Figure 4 : Incidence des événements thromboemboliques dans les principales études rapportant les événements thromboemboliques chez les patients atteints de la COVID-19 (96)

2.3.4 Lien entre coagulopathie et morbi-mortalité et place de l'anticoagulation

L'équipe chinoise menée par N. Tang a mis en évidence une mortalité élevée dans la COVID-19 en lien avec une coagulopathie dont l'augmentation majeure des D-dimères est le reflet. Un taux de mortalité de plus de 50 % a été observé à 28 jours pour une concentration de D-dimères supérieure ou égale à 3000ng/mL (72).

Dans une deuxième étude menée sur 449 cas, ils ont conclu qu'un traitement anticoagulant à base d'HBPM à dose prophylactique (40-60 mg d'énoxaparine par jour) semblait être associé à un meilleur pronostic chez les patients COVID-19 sévères ayant une coagulopathie avec un score SIC (Sepsis Induced Coagulopathy) ≥ 4 ou un taux de D-dimères > 3000 ng/mL (32,8% contre 52,4%, $p= 0,017$), nécessitant ainsi une sélection rigoureuse des patients éligibles à l'anticoagulation. Aucune différence de mortalité à 28 jours n'a été décelée entre les utilisateurs d'héparine et les non-utilisateurs (30,3% contre 29,7%, $p= 0,910$) (97).

Le lien entre l'augmentation des D-dimères et la gravité de l'atteinte a été mis en exergue dans la méta-analyse de 5 études réalisée par G. Lippi qui a montré un recours plus important à la ventilation mécanique et une mortalité plus élevée chez les patients ayant un taux de D-dimères élevé (98).

Dans une étude menée dans trois hôpitaux universitaires d'Indianapolis, l'équipe dirigée par K. Maatman a étudié la fréquence des événements thromboemboliques veineux chez 109 patients hospitalisés en service de soins intensifs en contexte d'infection au Sars-Cov-2 et anticoagulés et a tenté de définir un seuil de D-dimères associé au développement d'une TEV dans la COVID-19.

Un taux de D-dimères supérieur à 2600 ng/mL a été prédictif d'une TEV ($p < 0,0001$), avec une sensibilité de 89,7% et une spécificité de 59,5%. Aucune différence de mortalité n'a été détectée entre les patients ayant développé une TEV (28% de l'effectif) et les autres (99).

Une étude menée au CHU de Strasbourg sur l'analyse d'angioscanners effectués chez des patients atteints de la COVID-19 a permis de mettre en évidence un taux de 30% de sujets présentant une embolie pulmonaire aiguë (soit 32 sur 106 patients). A noter que les angioscanners ont été réalisés dans deux tiers des cas devant une suspicion d'EP. Les patients qui avaient une EP étaient le plus souvent hospitalisés en service de soins intensifs et avaient bénéficié d'un traitement anticoagulant avant la réalisation de l'imagerie. La concentration de D-dimères était significativement plus élevée chez les patients atteints d'embolie pulmonaire avec un taux médian à 6110ng/mL contre 1920 ng/mL chez les patients non atteints ($p < 0,001$). Une valeur de D-dimère supérieure à 2660ng/mL avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 67% pour prédire l'existence d'une embolie pulmonaire sur les images scanographiques (100). Par ailleurs, quatre études ont montré l'association d'un allongement du TP et du TCA à une diminution du facteur VIII et du facteur de Willebrand, chez des patients qui présentaient une dégradation de leur état avec évolution vers une forme sévère (72–74,101).

La présence de cellules endothéliales circulantes est considérée comme un marqueur pertinent de lésion endothéliale responsable d'une activation de la coagulation (102). Dans une étude portant sur 96 patients suspectés d'être infectés au Sars-Cov-2, les patients positifs avaient significativement plus de cellules endothéliales circulantes à l'admission ($p = 0,008$) que les patients négatifs, présentant ainsi un risque de coagulopathie plus élevé.

Ceux qui ont bénéficié d'un traitement anticoagulant curatif avant l'admission avaient moins de cellules endothéliales circulantes ($p= 0,02$) que ceux non traités. L'hypothèse selon laquelle l'anticoagulation curative pourrait prévenir la coagulopathie associée à la COVID-19 et les lésions endothéliales a alors été émise (103).

Une incidence aussi importante d'évènements thromboembolique artériels et veineux et en particulier d'embolie pulmonaire, chez les patients infectés par le Sars-Cov-2 ayant une anticoagulation préventive, suggère l'importance d'une prophylaxie pharmacologique de la thrombose à tous les patients atteints de la COVID-19 et pose la question de la nécessité d'augmenter la posologie de l'anticoagulation chez les patients graves. Certains cliniciens proposent d'utiliser une anticoagulation par HBPM à des doses prophylactiques plus élevées voir à une dose curative même en l'absence de preuves randomisées. La vigilance reste néanmoins primordiale quant à l'évaluation du risque hémorragique associé.

Dans une étude rétrospective de 138 cas confirmés de COVID-19 menée dans le Shanghai Public Health Clinical Center, sur des patients présentant des degrés variables de gravité, le risque thrombotique et le risque hémorragique ont été évalués respectivement à l'aide des scores de Padoue et IMPROVE. Un total de 16,67% des patients inclus, pour la plupart gravement malades, présentaient un risque élevé d'évènements thrombotiques. Parmi eux, 17,3% avaient effectivement une thrombose veineuse profonde malgré l'utilisation d'une thromboprophylaxie. Les facteurs de risque les plus fréquemment mis en évidence par le biais du score de Padoue étaient la présence d'infections aiguës (100%), l'insuffisance cardiaque ou respiratoire (39,9%), la réduction de la mobilité (15,2%) et l'âge (12,3%).

Quatre-vingt-treize virgule cinq pourcents avaient un score IMPROVE <7 (faible risque d'hémorragie) et 6,5% avaient un score IMPROVE ≥ 7 (risque hémorragique élevé). La présence d'un risque élevé d'hémorragie était plus fréquente chez les patients gravement malades et les items du score IMPROVE les plus fréquemment retrouvés étaient l'âge entre 40 et 84 ans (68,8%), le séjour aux soins intensifs (10,9%) et la présence d'un cathéter veineux central (10,1%). Les patients à haut risque de TEV et d'hémorragie ont bénéficié pour la majorité d'un traitement par héparine à faible dose. Au total, 6 des 138 patients inclus ont présenté un événement hémorragique de faible gravité. Ils avaient tous un risque hémorragique élevé (104).

Un seul essai randomisé sur un faible effectif de patient, comparant l'effet d'un traitement anticoagulant à visée préventive et curative chez des patients hospitalisés nécessitant une ventilation mécanique a été retrouvé. Cette étude comparait la qualité des échanges gazeux au cours du temps, par évaluation de la pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂) et de la fraction inspirée d'oxygène (FiO₂), ainsi que la durée avant sevrage de la ventilation mécanique dans les deux groupes. Chez les patients bénéficiant d'un traitement par énoxaparine à dose thérapeutique, les échanges gazeux étaient meilleurs et la durée de ventilation mécanique était moindre, de manière statistiquement significative, en comparaison aux patients traités à une posologie préventive (105).

Dans une autre étude parue en janvier 2021, portant sur l'évaluation de l'incidence des complications thrombotiques chez des patients atteints de formes sévères de COVID-19 hospitalisés dans des unités de soins intensifs françaises, et sur la relation entre la dose de traitement anticoagulant et l'incidence des complications thrombotiques, une anticoagulation prophylactique à haute dose (posologie intermédiaire ou équivalente à une posologie curative) était associée à une diminution des complications

thrombotiques sans majoration du risque hémorragique. On note que l'incidence des événements thrombotiques dans cette population était de 22,7%, dont plus de la moitié était des embolies pulmonaires. (106)

A l'heure actuelle, la posologie optimale chez les patients atteints de forme sévère de la COVID-19 reste néanmoins inconnue, plusieurs études prospectives sont en cours. Il existe une grande variabilité entre les différentes études concernant l'anticoagulant utilisé, les traitements associés, la posologie de l'anticoagulation, sa durée, ou notamment le seuil de D-Dimères utilisé dans l'évaluation de la coagulopathie et du risque thrombotique. De plus, ces études sont majoritairement des études rétrospectives sur de petits effectifs avec un nombre de biais important.

Il existe une nécessité fondamentale de réaliser des études prospectives afin de définir les modalités de prise en charge en termes d'anticoagulation de ces patients infectés et d'uniformiser les pratiques, compte tenu du risque majeur de TEV, qui augmente la morbi-mortalité des patients atteints de la COVID-19.

2.3.5 Parallèle avec les épidémies SRAS et MERS-Cov

Dans ce contexte, il est intéressant de voir si une incidence aussi importante d'événements thromboemboliques est retrouvée au cours des épidémies de SRAS et de MERS-Cov et si des recommandations liées à la prévention de la TEV ont été prises.

En effet, des dérégulations de la cascade de coagulation ont été mises en évidence dans les infections aux SRAS, MERS-Cov et Sars-Cov-2, avec présence de similarités

entre ces 3 coronavirus, aboutissant à la formation de caillots de fibrine intra-alvéolaires ou systémiques chez les patients présentant des formes sévères. Une thrombopénie a été mise en évidence au cours de ses 3 infections ainsi qu'une augmentation du TP et des D-dimères au cours d'infections au SRAS et Sars-Cov-2 (107).

On a dénombré plus de 8000 patients infectés et 774 décès (soit environ 10%) dans 26 pays lors de l'épidémie de SRAS en 2002. L'infection était caractérisée par une pneumopathie de progression rapide. Environ un quart des patients présentaient des formes graves nécessitant une hospitalisation en soins intensifs. Le taux de mortalité chez les patients de plus de 65 ans était supérieur à 50% (96).

Dans une étude publiée en 2004, sur les 206 cas d'infection au SRAS diagnostiqués à Singapour, 5 avaient développé des AVC ischémiques des gros vaisseaux. A noter que ces patients n'avaient peu ou pas de FDR cardiovasculaires associés. Environ un tiers des patients atteints d'une forme grave présentait une thrombose veineuse malgré un traitement par HBPM à des doses permettant d'atteindre des taux d'anti-Xa entre 0,5 et 1,0 UI / ml (108,109).

A Singapour en 2003, une série d'autopsies a été menée sur 14 patients suspectés d'avoir été infectés par le SRAS. Sur ces 14 autopsies, l'infection a été confirmée pour 8 patients dont 4 présentaient une embolie pulmonaire, 3 une thrombose veineuse profonde et 2 des infarctus multi-organes secondaires à la présence de thrombus (110).

Deux rapports de cas, respectivement dédiés à un patient ayant présenté une embolie pulmonaire et un patient ayant présenté un AVC ischémique au cours de l'infection au SRAS ont été retrouvés (108,111).

L'incidence de complications thrombotiques associée à une thromboprophylaxie par HBPM, suggérait l'existence d'un état d'hypercoagulabilité sous-jacent, prédisposant les patients atteints de formes graves aux évènements thromboemboliques artériels et veineux (108).

Le MERS-Cov a émergé en 2012 en Arabie Saoudite, responsable d'une atteinte respiratoire sévère associée à un taux de mortalité de plus de 35%. On ne retrouve pas dans la littérature d'évaluation systématique du risque thrombotique et d'incidence de la thrombose. La CIVD était l'une des complications majeures, associée notamment à une hyperkaliémie, une tachycardie ventriculaire, une péricardite et une défaillance multi viscérale (112).

Dans une étude de cas, Alghatani rapporte le cas d'une jeune patiente infectée par le MERS-Cov, ayant présenté une hémorragie intracérébrale en contexte de CIVD (113). Sur un modèle animal, les autopsies de souris infectées ont permis la mise en évidence de micro thromboses au niveau pulmonaire (114).

3 EVALUATION DE L'IMPACT D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT A POSOLOGIE CURATIVE AU COURS DE L'INFECTION AU SARS- COV-2 CHEZ DES PATIENTS GERIATRIQUES HOSPITALISES

3.1 Objectif

Une proportion élevée de cas graves associés à un taux de mortalité important a été observé chez les patients âgés atteints de la COVID-19.

Plusieurs études ont montré un sur-risque de thromboses artérielles et veineuses au cours de l'infection au Sars-Cov-2 notamment chez des patients présentant des formes graves en service de soins intensifs majorant ainsi la morbi-mortalité en lien avec cette infection (5–7).

Cependant, l'impact d'un traitement anticoagulant à dose curative au cours de l'infection au Sars-Cov-2 n'a pas encore été étudié dans une population gériatrique et plusieurs études prospectives sont actuellement en cours afin d'évaluer la posologie d'anticoagulant la plus adaptée chez des patients atteints de forme grave de la COVID-19.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet d'un traitement anticoagulant à posologie curative sur la mortalité des sujets âgés au cours de l'infection au Sars-Cov-2.

Notre étude nous a permis de :

- Comparer les molécules, les posologies et les indications des traitements antiagrégants et anticoagulants entre un groupe de patients vivants et un groupe de patients décédés de la COVID-19 à 30 jours du diagnostic de l'infection par RT-PCR sur frottis naso-pharyngé ;
- Étudier les comorbidités et les traitements des patients dans les 2 groupes ;
- Analyser l'impact d'un traitement anticoagulant à posologie curative sur la mortalité ; mais aussi d'une anticoagulation toutes doses confondues, d'une anticoagulation préventive seule, d'une anticoagulation associée à une antiagrégation et d'une antiagrégation seule.

3.2 Matériel et méthode

3.2.1 Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, longitudinale, rétrospective, mono centrique, menée au sein des services du pôle de gériatrie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Nous avons inclus dans notre étude les patients ayant eu une recherche de Sars-Cov-2 positive par RT-PCR sur les frottis naso-pharyngés réalisés au sein du pôle de gériatrie des HUS entre le 10 mars et 8 avril 2020.

Nous avons exclu les patients testés positifs hors du pôle de gériatrie pendant cette période et ceux testés positifs au sein du pôle de gériatrie des HUS qui étaient sortis de l'hôpital avant le 30^{ème} jour suivant le diagnostic de la COVID-19.

Le recueil des données a été réalisé au cours du mois de mai 2020.

Les sujets étaient ensuite repartis en 2 groupes : un groupe des patients décédés au 30^{ème} jour et un groupe de patients vivants au 30^{ème} jour du diagnostic biologique de la COVID-19. Nous avons comparé ces 2 groupes afin d'évaluer s'il existait une différence statistiquement significative liée à la prescription ou non d'anticoagulants, liée à la posologie du traitement anticoagulant utilisé, mais aussi à la prescription d'un traitement antiagrégant plaquettaire seul ou en association à une anticoagulation préventive.

Nous avons aussi analysé et comparé les traitements reçus par les patients dans les deux groupes, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels et veineux ainsi que les imageries réalisées, les causes de décès des patients et les différentes caractéristiques et comorbidités des sujets étudiés.

Les informations concernant les patients ont été extraites de leurs dossiers médicaux informatisés à l'aide du logiciel Dxcare, disponible aux HUS, après avoir consulté le registre des refus d'utilisation des données personnelles.

Les données collectées ont été anonymisées et ne correspondent pas à des données sensibles d'après la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Les dossiers médicaux ayant permis l'analyse du traitement préalable et des nouvelles prescriptions médicamenteuses en cours d'infection ont été élaborés par les différents médecins du pôle de gériatrie des HUS.

Les recommandations réglementaires en vigueur ont été respectées : recueil de l'accord du chef de service, inscription au registre des traitements de données des HUS et recherche de non opposition à l'utilisation des données médicales dans les dossiers patients.

3.2.2 Analyse des traitements d'intérêts

Nous avons enregistré et ordonné par classes thérapeutiques les différents traitements prescrits aux sujets inclus.

Une attention particulière a été portée aux traitements antihypertenseurs par sartans et IEC, aux traitements hypolipémiants par statine, aux traitements antiagrégants et anticoagulants et aux corticothérapies prescrits aux patients inclus au cours des 30 jours suivant l'obtention du diagnostic positif de COVID-19 par RT-PCR.

L'indication, le nom de la molécule, la posologie, le caractère préventif ou curatif du traitement ainsi que le respect de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication et la posologie du traitement ont été recherchés pour les antiagrégants et anticoagulants. La temporalité du traitement et le délai d'introduction après positivité du test par RT-PCR ont aussi été rapportés pour ces molécules.

Pour les traitements par corticoïde, la voie d'administration, la molécule, la posologie ainsi que le moment d'introduction par rapport à la date du test par RT-PCR (avant ou après) ont été renseignés.

3.2.3 Évènements thromboemboliques veineux, infarctus du myocarde et ischémie de membre

La survenue d'évènements thromboemboliques veineux (TVP et EP), d'infarctus du myocarde ou d'ischémie de membre au cours des 30 jours suivant la positivité du test COVID-19 par RT-PCR a été étudiée sur la base des informations présentes dans le

dossier médical informatisé. Nous avons recherché la réalisation d'imagerie par angioscanner pulmonaire ou d'échographie doppler à l'aide du logiciel Webpacs et analysé leurs comptes rendus.

3.2.4 Causes de décès

Les causes de décès des patients ont été recherchées dans les lettres d'hospitalisation et à défaut dans les observations médicales de suivies sur le logiciel Dxcare.

3.2.5 Caractéristiques de la population

Les variables descriptives recueillies, permettant la caractérisation de la population étudiée, étaient les suivantes : le sexe, l'âge au diagnostic, la date d'admission, le type d'hébergement préalable, le motif d'admission, la date du premier test RT-PCR positif au Sars-Cov-2 et la cause de décès.

3.2.6 Recueil des comorbidités

Pour chaque patient nous avons calculé le score de Charlson selon les données présentes dans le dossier à l'aide du questionnaire proposé en ligne par la Société de Réanimation de Langue Française.

Une attention particulière était portée aux antécédents cardiovasculaires (en particulier les cardiopathies post hypertensives et HTA, les cardiopathies ischémiques, valvulaires et rythmiques, mais aussi les AVC ou accidents ischémiques transitoires (AIT), le diabète traité, la dyslipidémie ainsi que l'artériopathie des membres inférieurs), aux antécédents néoplasiques (cancer de la prostate, cancer du sein, cancer du côlon, cancer pulmonaire et autres néoplasies), aux antécédents respiratoires (insuffisance respiratoire chronique et bronchopneumopathie chronique obstructive) et d'insuffisance rénale chronique.

Les antécédents étaient déterminés grâce aux comptes rendus d'hospitalisation, aux observations médicales initiales ainsi qu'aux comptes rendus d'imagerie retrouvés dans le logiciel Webpacs des HUS et aux bilans biologiques analysés via le logiciel Labonet.

L'IMC a été recherché grâce au logiciel Dxcare des HUS ou calculé grâce aux poids retrouvés dans le logiciel et à la taille présente sur les cartes d'identités des patients.

Les patients ont été répartis en 3 groupes selon leur IMC : un groupe de patients maigres avec un IMC inférieur à $18,5 \text{ kg/m}^2$, un groupe de patients dont l'IMC est compris entre $18,5 \text{ kg/m}^2$ et 30 kg/m^2 et un groupe de patients obèses avec un IMC supérieur à 30 kg/m^2 . Le seuil de dénutrition choisit dans notre étude était un IMC inférieur à $18,5 \text{ kg/m}^2$ afin de pouvoir comparer nos résultats à une population générale de sujets plus jeunes. Il est néanmoins important de noter que pour une population de sujets de plus de 70 ans, le seuil en faveur d'une dénutrition selon l'HAS correspond à un IMC inférieur à 21 kg/m^2 .

3.2.7 Analyses statistiques

Les variables continues ont été décrites en utilisant la moyenne et l'écart-type ou la médiane ainsi que le premier et troisième quartile selon la normalité de la distribution. La normalité a été évaluée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectifs et de proportions. Dans un premier temps, les caractéristiques des patients ont été comparées entre les décédés et les vivants afin de mettre en évidence de potentielles associations. Les variables continues ont été comparées en utilisant un test de Student ou un test de Mann & Whitney selon la normalité de la distribution. Les variables catégorielles ont été comparées avec un test du χ^2 de Pearson ou un test exact de Fisher selon les effectifs théoriques. Dans un second temps, les facteurs associés à la survenue d'un décès ont été évalués en utilisant un modèle de régression logistique multivarié intégrant les facteurs présentant une pertinence clinique (facteurs de risque identifiés dans la littérature) et/ou une p-valeur inférieure à 0,2 en analyse univariée. Le traitement anticoagulant a été forcé dans le modèle afin d'évaluer son effet sur la mortalité, indépendamment de la présence de facteurs de risque de décès. Les résultats sont présentés sous formes de rapports de cotes avec leur intervalle de confiance (IC) à 95%. Une p-valeur $<0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.6.0.

3.3 Résultats

Notre étude a inclus 68 des 164 patients hospitalisés sur le pôle de gériatrie des HUS et testés par RT-PCR par écouvillonnage naso-pharyngé pour le diagnostic d'infection à Sars-Cov-2 dans la période du 10 mars au 8 avril 2020.

La cohorte initiale présentait 82 patients testés positifs au Sars-Cov-2. Sur ces 82 patients, 4 ont été exclus car testés hors du pôle de gériatrie des HUS, et 10 pour être sortis de l'hôpital avant 30 jours suivant le diagnostic. A 30 jours du diagnostic biologique positif de COVID-19, 43 sujets étaient vivants et 25 décédés.

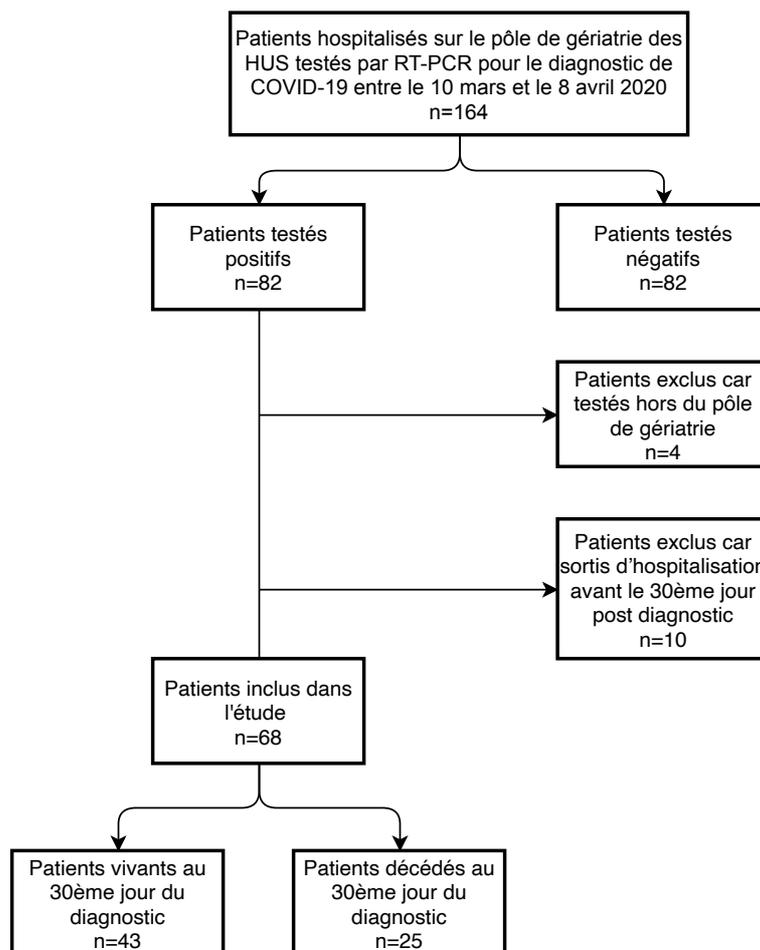


Figure 5 : Flowchart.

3.3.1 Traitements

Nous avons analysé les traitements d'intérêt prescrits dans la population globale et les avons comparés entre les groupes de patients vivants et décédés à 30 jours du diagnostic d'une infection au Sars-Cov-2.

3.3.1.1 Anticoagulants

Quarante patients, soit 58,8% de la population globale, bénéficiaient d'une anticoagulation, dont 11 à une posologie préventive et 29 à une posologie curative, soit 42,6% de la population globale. Au total, sur l'ensemble des patients anticoagulés, 62,5% étaient vivants et 37,5% décédés.

Les patients bénéficiant d'une anticoagulation préventive étaient tous traités par une héparine de bas poids moléculaire, l'énoxaparine sodique, à raison de 4 000 UI par jour, prescrit en prévention de la maladie thromboembolique veineuse, dont 2 ont été débuté le jour du diagnostic de COVID-19 par RT-PCR.

Sur les 29 patients traités par une anticoagulation curative, la grande majorité d'entre eux, soit 75,86%, était anticoagulée par Apixaban, à une posologie adaptée à l'âge, à la fonction rénale et au poids, selon l'AMM. Les autres sujets anticoagulés à dose curative bénéficiaient pour 4 d'entre eux d'un traitement par anti-vitamine K avec des INR (International Normalized Ratio) en dehors de la cible dans la moitié des cas.

Deux patients bénéficiaient d'un traitement par enoxaparine sodique à 4000UI deux fois par jour et un par calciparine 15 000UI deux fois par jour.

Sur l'ensemble des anticoagulations toutes doses confondues, un traitement par Apixaban était prescrit dans 55% des cas.

Sur les 25 patients vivants ayant bénéficiés d'une anticoagulation, 60% étaient traités par Apixaban, contre 46,67% des 15 patients décédés.

L'indication principale d'une anticoagulation curative dans notre étude était la présence d'un trouble du rythme cardiaque, en particulier une arythmie cardiaque par fibrillation atriale (ACFA), chez 25 des 29 patients (86,21%). Les quatre autres sujets étaient anticoagulés dans le cadre d'une MTEV.

Aucune anticoagulation curative n'avait été introduite à seul titre préventif de la maladie thromboembolique dans le cadre d'une infection au Sars-Cov-2. Trois anticoagulations curatives ont été débutées dans les deux premiers jours suivant le diagnostic de COVID-19 suite à la découverte d'ACFA.

Aucune anticoagulation curative par AVK ou Apixaban préalable à l'infection au Sars-Cov-2 n'avait été modifiée en faveur d'un traitement curatif par héparine de bas poids moléculaires suite au diagnostic positif de COVID-19.

Tableau 1 : Caractéristiques et indications des traitements anticoagulants curatifs chez les patients en bénéficiant (n=29)

Traitements – n. (%)	
Apixaban	22 (75,86%)
Fluindione	2 (6,89 %)
Coumadine	2 (6,89 %)
Enoxaparine	2 (6,89 %)
Calciparine	1 (3,45%)
Indication – n. (%)	
ACFA/ troubles du rythme	25 (86,2 %)
Antécédents de MTEV	4 (13,8 %)
Respect de l'AMM pour la posologie – n. (%)	27 (93,1 %)

Les patients anticoagulés, quelle que soit la dose et l'association ou non à un traitement antiagrégant, représentaient 58,14% des sujets du groupe vivants et 60% des sujets du groupe décédés.

Les patients anticoagulés en curatif représentaient 39,53% des patients vivants à 30 jours du diagnostic biologique d'infection à Sars-Cov-2 et 48% des patients décédés.

Dix-huit virgule six pourcents des sujets vivants et 12% des décédés étaient traités par anticoagulation préventive. Les autres patients qui bénéficiaient d'une antiagrégation seule ou de l'absence de traitements représentaient une proportion d'environ 40% dans les 2 groupes. Ces différences de répartition entre les 2 groupes n'étaient pas statistiquement significatives en analyse univariée ($p= 0,7528$).

3.3.1.2 Antiagrégants

Sur les 68 patients, 23 bénéficiaient d'un traitement antiagrégant plaquettaire. La quasi-totalité d'entre eux étaient traités par acide acétylsalicylique (AAS), dont 19 à une posologie de 75mg par jour, deux à 100mg par jour et un à une posologie de 160mg par jour. Un seul bénéficiait d'un traitement par clopidogrel de 75mg par jour et aucun n'avait de bi-antiagrégation. Un tiers de ces patients bénéficiait du traitement dans les suites d'un AVC ischémique (34,78%) et 7 à titre préventif. Quatre d'entre eux avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et quatre autres étaient traités dans le cadre d'un artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Huit patients avaient un traitement antiagrégant plaquettaire associé à une anticoagulation préventive dans le cadre de la prévention de complications thromboemboliques. Dans un seul cas, cette anticoagulation préventive avait été débutée après le diagnostic de la COVID-19.

Tableau 2 : Caractéristiques et indications des traitements antiagrégants chez les patients en ayant bénéficié (n=23)

Traitements – n. (%)	
AAS 75mg	19 (82,61 %)
AAS 100mg	3 (13,04 %)
AAS 160mg	1 (4,35 %)
Clopidogrel 75mg	1 (4,35 %)
Bi-antiagrégation	0
Indications – n. (%)	
Prévention primaire cardiovasculaire	7 (30,43 %)
Antécédent d'IDM	4 (17,39%)
Antécédents d'AVC ischémiques/ AIT	8 (34,78%)
Artériopathie des membres inférieurs	4 (17,39%)

Dans le groupe de patients décédés, 24% avaient bénéficié d'un traitement antiagrégant plaquettaire associé ou non à une anticoagulation préventive. Chez les patients vivants à 30 jours, environ 40% des sujets étaient traités par antiagrégant plaquettaire, sans différence statistiquement significative en analyse univariée ($p=0,1917$).

Dans l'analyse en sous-groupe, nous avons évalué à un quart la proportion de patients vivants qui avait bénéficié d'un traitement antiagrégant plaquettaire seul contre 16% des patients décédés. Par ailleurs, 13,95% des sujets vivants avaient été traités par antiagrégation et anticoagulation préventive contre 8% dans le groupe décès.

Dans notre étude, nous avons évalué les proportions de patients dans chaque groupe en fonction des traitements reçus en prenant en compte l'association entre une anticoagulation préventive et une antiagrégation.

Au total, au sein du groupe de patients vivants, environ un quart avait bénéficié d'un traitement antiagrégant seul, 44,19% d'une anticoagulation seule toutes doses confondues, 13,95% d'une anticoagulation associée à une antiagrégation et 16,28% d'aucuns traitements antiagrégants ou anticoagulants.

Concernant les patients décédés, 16% étaient traités par antiagrégants plaquettaires seuls, 52% par anticoagulants seuls, 8% par une association antiagrégants/ anticoagulants et 24% ne bénéficiaient d'aucuns de ces traitements. Aucune de ces différences de répartition n'apparaissait comme statistiquement significative en analyse univariée ($p= 0,6422$).

3.3.1.3 Antihypertenseurs

Concernant les traitements antihypertenseurs, plus d'un tiers de la population globale bénéficiait d'un traitement. Environ 14% des patients vivants étaient traités par sartan contre 12% des patients décédés.

Les patients traités par IEC étaient au nombre de 16, représentant presque un quart de la population globale. Il existait une différence importante de répartition dans les 2 groupes en analyse univariée. Trente virgule vingt-trois pour cent des sujets vivants ont été traités par IEC contre 12% des patients décédés ($p= 0,152$).

3.3.1.4 Statine

La répartition des sujets traités par statine était similaire entre les 2 groupes avec 9,3% de patients traités dans le groupe vivant et 12% chez les patients décédés ($p=1$).

3.3.1.5 Corticothérapie

Dans l'ensemble de la population étudiée, 7 patients bénéficiaient d'une corticothérapie, dont 4 par voie orale, 2 par voie intraveineuse et 1 par voie inhalée.

Une corticothérapie a été initiée chez 5 patients dans les suites du diagnostic positif, majoritairement par Prednisolone et Méthylprednisolone. Seul un d'entre eux est décédé.

Au total, 12% des patients décédés avaient reçu une corticothérapie toutes voies confondues, contre 9,3% des patients vivants à 30 jours ($p= 1$).

Tableau 3 : Prévalence et caractéristiques des traitements dans les 2 groupes en analyse univariée			
Traitements – n	Vivants (n=43) n-(%)	Décédés (n=25) n-(%)	p-Value univariée
Sartan (n=9)	6 (13,95 %)	3 (12 %)	1
IEC (n=16)	13 (30,23 %)	3 (12 %)	0,152
Statine (n=7)	4 (9,30 %)	3 (12 %)	1
Anticoagulants (n=40)	25 (58,14%)	15 (60%)	.
Anticoagulant toute dose seul (n=32)	19 (44,19%)	13 (52%)	0,6422
Anticoagulant curatif (n=29)	17 (39,53 %)	12 (48 %)	0,4962
Apixaban (n=22)	15 (34,88%)	7 (28%)	0,4119
Anticoagulant préventif (n=11)	8 (18,60%)	3 (12%)	0,7528
Antiagrégant (n=23)	17 (39,53%)	6 (24%)	0,1917
Antiagrégant seul (n=15)	11 (25,58%)	4 (16%)	.
Antiagrégant/anticoagulant (n= 8)	6 (13,95%)	2 (8%)	.
Corticoïdes (n=7)	4 (9,30%)	3 (12%)	1

3.3.2 Évènements thromboemboliques et imagerie

Aucun évènement thromboembolique veineux ou infarctus du myocarde n'avait été décelé dans notre population. Un patient a présenté un épisode d'ischémie aigue du membre inférieur de diagnostic clinique au 16^{ème} jour de l'infection.

Il bénéficiait d'un traitement anticoagulant à dose curative par HBPM pour une ACFA sans traitement antiagrégant plaquettaire associé. Ce patient présentait des antécédents d'HTA, de cardiopathie rythmique, de valvulopathie et d'artériopathie des membres inférieurs. Il est décédé dans les 30 jours suivant le diagnostic positif d'infection au Sars-Cov-2.

Dans la période de l'étude, seulement 3 angioscanners pulmonaires ont été réalisés sur l'ensemble de la population. Aucun de ces angioscanners ni l'unique échographie doppler réalisés chez les patients inclus n'avaient permis de diagnostiquer une complication thromboembolique veineuse en cours d'infection.

On note que l'ensemble des imageries réalisées l'ont été dans le groupe des patients vivants.

Tableau 4 : Prévalence et caractéristiques des évènements thromboemboliques et imageries dans les 2 groupes de patients		
	Vivants (n=43) n-(%)	Décédés (n=25) n-(%)
Évènement thromboembolique	0	1 (4%)
Embolie pulmonaire	0	0
TVP	0	0
IDM	0	0
Ischémie aiguë de membre	0	1 (4%)
Angioscanner pulmonaire	3 (6,98%)	0
Échographie doppler des membres inférieurs	1 (2,32)	0
Évènement thromboembolique diagnostiqué par imagerie	0	0

3.3.3 Caractéristiques de la population et des décès

La population globale étudiée comptait 42 femmes (61,76%) et 26 hommes (38,24%). Au 30^{ème} jour suivant le diagnostic d'infection au Sars-Cov-2 par RT-PCR sur frottis naso-pharyngé, 43 patients étaient vivants, soit 63,24% de l'effectif total et 25 patients décédés (36,76%).

La cause majoritaire de décès retrouvée dans les dossiers médicaux était une pneumopathie hypoxémiante en contexte d'infection au Sars-Cov-2.

Tableau 5 : Causes des décès (n=25)	
Pneumopathie hypoxémiante	21 (84 %)
Choc cardiogénique	1 (4 %)
Altération de l'état général	2 (8 %)
Sepsis autre	1 (4 %)

Dans le groupe des patients vivants à 30 jours, il y avait 2 tiers de femmes et un tiers d'homme. Dans le groupe de patients décédés, on retrouvait environ autant d'hommes que de femmes. Le taux de mortalité au sein de la population masculine était donc plus élevé que le taux de mortalité au sein de la population féminine avec 50% de décès chez les hommes contre 28% chez les femmes.

Les patients avaient en moyenne 84,4 ans au moment du diagnostic d'infection au Sars-Cov-2 par RT-PCR. Les patients décédés à 30 jours étaient plus âgés que les patients ayant survécus. La médiane était de 85 ans (79- 88) pour les patients vivants contre une médiane de 89 ans (82- 93) pour les patients décédés ($p = 0,0413$).

Le motif d'admission principal était, pour plus d'un quart de la population, des chutes compliquées ou non de fractures avec nécessité de rééducation fonctionnelle et pour 17,65% d'entre eux d'une perte d'autonomie fonctionnelle liée à d'autres causes.

Chutes compliquées ou non de fracture(s)/ rééducation	19 (27, 94%)
Suite de prise en charge chirurgicale non orthopédique	1 (1,47 %)
Sepsis à point de départ urinaire	6 (8,82 %)
Sepsis à point de départ pulmonaire	1 (1,47 %)
AVC ischémique/ hémorragique- Autre hémorragie cérébrale	9 (13,23 %)
Cardiopathies	9 (13,23 %)
Troubles ioniques	1 (1,47 %)
Perte d'autonomie fonctionnelle	12 (17,65 %)
Troubles cognitifs évolués	2 (2,94 %)
Autres causes	8 (11,76 %)

Avant leur admission, les patients habitaient pour une majorité dans un logement individuel (46 soit 67,65%). Vingt et un vivaient en USLD soit 30,88% et un seul vivait en EHPAD. La répartition des lieux d'habitation entre les 2 groupes était à peu près similaire. De plus, 37,21% des patients du groupe des sujets ayant survécu vivaient seuls avant l'hospitalisation contre 28% des sujets décédés ($p= 0,439$).

	Vivants (n=43) n-(%)	Décédés (n=25) n-(%)	p-Value univariée
Sexe			0,07492
Féminin (n= 42)	30 (69,77 %)	12 (48 %)	.
Masculin (n= 26)	13 (30,23 %)	13 (52 %)	.
Age			0,0413
Moyenne (min- max)- ans	82,9 (60- 97)	86,9 (69- 99)	.
Médiane (Q1-Q3)- ans	85 (79- 88)	89 (82- 93)	.
Vivant seul avant l'hospitalisation (n=23)	16(37,21%)	7 (28%)	0,439
Lieu de vie préalable			0,8655
Logement individuel (n=46)	28 (65,12%)	18 (72%)	.
USLD (n=21)	14 (32,56%)	7 (28%)	.
EHPAD (n=1)	1 (2,33%)	0	.

3.3.4 Comorbidités

3.3.4.1 Score de Charlson

Le score de Charlson a été calculé, pour chaque patient, à partir de la somme de ces comorbidités, pondérée par l'âge.

La médiane du score de Charlson pour les patients vivants au 30^{ème} jour était de 7 contre 9 chez les patients décédés. En analyse univariée, les patients décédés présentaient significativement plus de comorbidités tel que calculé par le score de Charlson ($p=0,029$).

3.3.4.2 Cardiopathies

Les patients inclus présentaient de nombreuses comorbidités, notamment cardiovasculaires. Sur les 68 patients, environ 80% avaient une cardiopathie, toutes causes confondues, avec une répartition proche entre les 2 groupes. En effet, un antécédent de cardiopathie était retrouvé chez 76,74% des vivants et chez 84% des décédés ($p=0,4755$).

Plus précisément, on retrouvait une hypertension artérielle et/ou une cardiopathie post hypertensive chez deux tiers des patients, avec une répartition respective de 69,77% et de 64% au sein des groupes vivants et décédés.

Des troubles du rythme cardiaque étaient retrouvés chez plus de la moitié des sujets inclus. Il existait une différence de répartition, néanmoins non significative en analyse univariée. En effet, 46,51% de patients vivants présentaient des troubles du rythme cardiaque contre 68% des sujets décédés ($p = 0,08626$).

Un antécédent de cardiopathie ischémique était retrouvé chez environ 20% des patients, représentant 16,28% des vivants et 28% des décédés ($p= 0,2491$).

Un peu moins d'un quart de la population globale avait une valvulopathie. Il existait une différence statistiquement significative de répartition entre les 2 groupes, avec une prévalence plus élevée chez les patients morts à 30 jours du diagnostic. En effet, 40% des patients décédés avaient des antécédents de valvulopathie contre seulement 13,95% des sujets vivants ($p=0,01463$).

3.3.4.3 Artériopathie

Un peu moins d'un quart des patients présentait une artériopathie des membres inférieurs sans différence de répartition statistiquement significative entre les 2 groupes, avec respectivement 18,6% et 28% de patients atteints chez les vivants et chez les décédés ($p= 0,3676$).

3.3.4.4 Diabète traité

Sur les 22 patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insulinothérapie de notre étude, il existait une différence importante de distribution entre les 2 groupes. Ils représentaient presque 40% de l'effectif des patients vivants contre 20% des patients décédés. En analyse univariée, cette disparité était toutefois non significative ($p =0,09686$).

3.3.4.5 IMC

Les patients ayant survécus avaient un IMC plus élevé que les patients dans le groupe décédé avec une médiane à 25 (21,4- 31) pour les sujets vivants contre une médiane à 22,1 (19,9- 24,1) pour les patients décédés.

Il existait une différence de répartition significative entre les 2 groupes en analyse univariée. Dans le groupe des patients vivants, un peu moins de 60% des sujets avaient un IMC entre 18,5 et 30 kg/m² et environ un tiers des patients étaient obèses. Dans le groupe des patients décédés, la grande majorité, soit 88%, avait un IMC entre 18,5 et 30 kg/m², deux d'entre eux étaient maigres et un obèse.

Dans les analyses en sous-groupes, les patients avec un IMC supérieur à 30kg/m² présentaient un taux de mortalité significativement moindre par rapport aux autres groupes de patients (p= 0,01663).

A noter, qu'en utilisant un seuil de dénutrition correspondant à un IMC inférieur à 21 kg/m², un quart de notre population était considérée comme étant dénutrie selon l'HAS. Ces patients représentaient respectivement 20,93% et 32% au sein du groupe de patients vivants et décédés.

3.3.4.6 Dyslipidémie

Une dyslipidémie était retrouvée dans les antécédents d'environ un quart de la population. Ces patients représentaient une proportion de 27,91% de sujets vivants contre 16% des patients décédés (p= 0,2644).

3.3.4.7 Accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire

Au total, des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) et/ou d'accident ischémique transitoire (AIT) étaient retrouvés chez 26 des sujets inclus, représentant respectivement 32.56% des sujets vivants et 48% des sujets décédés. Cette différence de distribution entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significative ($p=0,2064$).

3.3.4.8 Pathologies respiratoires

Sur les 9 patients insuffisants respiratoires chroniques, seul 1 était décédé. Ils étaient répartis de telle sorte qu'ils représentaient 18,6% des sujets vivants contre 4% des patients décédés ($p= 0,17$). Il y avait donc une proportion plus importante de sujets insuffisants respiratoires au sein du groupe des patients vivants à 30 jours du diagnostic d'infection au Sars-Cov-2 mais cette différence était statistiquement non significative.

Chez les 7 patients présentant une BPCO, le taux de décès n'était pas significativement différent des patients non atteints. Ils représentaient respectivement 11,63% et 8% des patients vivants et décédés ($p= 0,6422$).

3.3.4.9 Insuffisance rénale chronique

Le nombre de patient présentant une insuffisance rénale chronique telle que définie par l'HAS (marqueurs d'atteinte rénale ou baisse du débit de filtration glomérulaire estimé au-dessous de 60 ml/min/1,73 m² pendant plus de 3 mois) était de 22, soit un tiers de notre effectif global.

Ils existaient une différence statistiquement significative de répartition de ces patients entre les 2 groupes. En effet, les patients insuffisants rénaux chroniques représentaient 56% des patients décédés dans notre étude, contre seulement 18,6% des patients vivants ($p= 0,001482$).

3.3.4.10 Cancers

Environ 16% des sujets inclus présentaient des antécédents de cancer, sans différence de répartition entre les 2 groupes ($p= 1$).

Tableau 8 : Prévalence et répartitions des comorbidités dans les 2 groupes en analyse univariée			
	Vivants (n=43) n-(%)	Décédés (n=25) n-(%)	p-Value univariée
Score de Charlson			0,02995
Moyenne (min-max)- points	7,372 (4- 12)	8,6 (5-12)	.
Médiane (Q1-Q3)- points	7(5,5-9)	9(7- 10)	.
Cardiopathies (n= 54)	33 (76,74 %)	21 (84 %)	0,4755
Post hypertensive/ HTA (n= 46)	30 (69,77 %)	16 (64 %)	0,624
Trouble du rythme (n= 37)	20 (46,51 %)	17 (68%)	0,08626
Valvulopathie (n= 16)	6 (13,95 %)	10 (40 %)	0,01463
Cardiopathie ischémique (n=14)	7 (16,28%)	7 (28 %)	0,2491
Artériopathie MI* (n= 15)	8 (18,60 %)	7 (28 %)	0,3676
Diabète traité (n= 22)	17 (39,53 %)	5 (20 %)	0,09686
IMC			0,01663
<18,5 kg/m ² (n= 7)	5 (11,63%)	2 (8 %)	.
18,5-30 kg/m ² (n= 47)	25 (58,14 %)	22 (88 %)	.
>30 kg/m ² (n= 14)	13 (30,23 %)	1 (4 %)	.
Dyslipidémie (n= 16)	12 (27,91 %)	4 (16 %)	0,2644
AVC/AIT (n= 26)	14 (32,56 %)	12 (48 %)	0,2064
I. respiratoire chronique (n= 9)	8 (18,6%)	1 (4 %)	0,17
BPCO (n= 7)	5 (11,63 %)	2 (8%)	0,9767
I. rénale chronique (n= 22)	8 (18,6 %)	14 (56 %)	0,001482
Cancer (n= 11)	7 (16,28%)	4 (16 %)	1
Cancer de la prostate	1 (2,32%)	0	.
Cancer du sein	1 (2,32%)	2 (8%)	.
Cancer du colon	0	0	.
Cancer du poumon	1 (2,32%)	0	.
Néoplasie autre	4 (9,3%)	2 (8%)	.

*membres inférieurs

3.3.4.11 Analyse multivariée

3.3.4.11.1 Traitements

Nous avons évalué l'effet des traitements d'intérêt et des facteurs associés à la survenue de décès à l'aide d'analyses multivariées, avec ajustement en fonction du sexe, de l'âge, de l'IMC, du score de Charlson, de l'existence d'un trouble du rythme cardiaque, d'une valvulopathie, d'une insuffisance rénale chronique, d'un diabète traité et d'un traitement par IEC.

Dans notre étude, sur l'ensemble des patients bénéficiant d'un traitement anticoagulant à posologie curative, 58,62% étaient vivants à 30 jours et 41,38% décédés.

Néanmoins, un traitement anticoagulant curatif, en comparaison à l'absence de tout traitement anticoagulant à dose préventive ou antiagrégant, ne semblait pas avoir d'effet significatif sur la mortalité 30 jours après le diagnostic d'une infection au Sars-Cov-2 chez les patients gériatriques inclus dans notre étude (OR 0,575 IC95% [0,065 ; 4,432], $p= 0,600$).

Concernant l'anticoagulation à dose préventive, 72,73% des patients traités étaient vivants et 27,27% décédés à 30 jours du diagnostic de la COVID-19. L'analyse multivariée n'a pas permis de conclure sur l'effet de ce traitement sur la mortalité (OR 0,712 IC95% [0,064 ; 6,703], $p= 0,769$).

De la même façon, l'effet sur la mortalité d'une anticoagulation, toutes doses confondues, en comparaison à l'absence de tout traitement (antiagrégant et

anticoagulant), n'a pu être défini dans ce travail (OR 0,462 IC95% [0,040 ; 4,307], p=0,509).

Aussi, l'effet d'une anticoagulation curative sur la mortalité, en comparaison à une anticoagulation préventive a été étudié. Nous n'avons pas pu conclure au bénéfice d'une posologie curative par rapport à une posologie préventive (OR 0,807 IC95% [0,053 ; 13,084], p=0,876).

De la même manière, l'effet d'un traitement antiagrégant plaquettaire seul sur la mortalité, en comparaison à l'absence de tout traitement, n'a pu être défini (OR 0,377 IC95% [0,034- 3,730], p= 0,405). Les analyses concernant l'effet de l'association d'un antiagrégant plaquettaire à une anticoagulation préventive n'avait pas permis de conclure sur l'effet de cette association de traitements sur la mortalité (OR 0,130 IC95% [0,002 ; 3,298] p= 0,260).

Concernant les traitements évalués dans ce travail, les analyses multivariées n'ont permis de tirer aucune conclusion quant à leurs effets sur mortalité dans le cadre de la COVID-19 chez des patients âgés.

Au sujet du traitement par IEC, l'effet protecteur suggéré de manière non significative en analyse univariée, n'a pu être confirmé en analyse multivariée (OR 0,218 IC 95% [0,023 ; 1,235], p= 0,119).

3.3.4.11.2 *Caractéristiques de la population et comorbidités*

La différence d'âge entre les 2 groupes de patients était non significative en analyse multivariée (OR 1,063 IC95% [0,939 ; 1,216], $p=0,345$).

En analyse univariée, il existait une différence de mortalité entre les hommes et les femmes, non statistiquement significative. Le sexe masculin n'est cependant pas apparu comme un facteur péjorant le pronostic dans notre étude en analyse multivariée (OR 1.487 IC95% [0.281 ; 8.227], $p=0,637$).

De la même façon, l'effet des comorbidités évalué à l'aide score de Charlson n'était pas prépondérant (OR 0,929 IC95% [0,526 ; 1,603], $p=0,792$).

L'analyse des antécédents, notamment cardiovasculaires, avait permis de mettre en évidence l'importance de leur prévalence au sein de la population étudiée.

La valvulopathie semblait être un facteur péjorant le pronostic vital en analyse univariée, néanmoins non statistiquement significatif en analyse multivariée (OR 4,882 IC95% [0,911 ; 33,862] $p=0,077$). Pareillement, l'effet péjoratif des troubles du rythme cardiaque sur le pronostic vital suggéré de manière statistiquement non significative en analyse univariée n'a pu être confirmé en analyse multivariée (OR 1,070 IC95% [0,128 ; 8,717], $p=0,949$).

Il n'a pas été possible de conclure à un effet significatif du diabète traité sur la mortalité dans ce travail (OR 0,556 IC95% [0,090 ; 3,084], $p=0,503$).

Quant à l'obésité, elle est apparue comme un facteur protecteur statistiquement significatif (OR 0,051 IC95% [0,002 ; 0.531], $p=0,031$).

L'effet délétère de l'insuffisance rénale chronique sur la mortalité des patients gériatriques hospitalisés atteint de la COVID-19 a été confirmé (OR 7,655 IC95% [1,202; 73,919], p= 0,047).

Tableau 9 : Prévalence et caractéristiques des sujets inclus dans le groupe de patients vivants et décédés en analyse multivariée				
	Vivants (n=43) n-(%)	Décédés (n=25) n-(%)	OR [IC 95%]	p-Value multivariée
Sexe masculin (n=26)	13 (30,23 %)	13 (52%)	1.487 [0.281 ; 8.227]	0,637
Age de contamination médian	85 ans	89 ans	1.063 [0.939 ; 1.216]	0,345
Score de Charlson médian	7	9	0.929 [0.526 ; 1.603]	0,792
Trouble du rythme (n= 37)	20 (46,51 %)	17 (68%)	1.070[0.128 ; 8.717]	0,949
Valvulopathie (n=16)	6 (13,95 %)	10 (40 %)	4.882 [0.911 ; 33.862]	0,077
Diabète traité (n=22)	17 (39,53 %)	5 (20 %)	0.556 [0.090 ; 3.084]	0,503
IMC >30 kg/m ² (n=14)	13 (30,23 %)	1 (4 %)	0.051 [0.002 ; 0.531]	0,031
I. rénale chronique (n=22)	8 (18,6 %)	14 (56 %)	7.655 [1.202 ; 73.919]	0,047
IEC (n=16)	13 (30,23 %)	3 (12%)	0.218 [0.023 ; 1.235]	0,119
Anticoagulant toutes doses seul * (n=32)	19 (44,19%)	13 (52%)	0,462 [0,040 ; 4,307]	0,509
Anticoagulant curatif * (n=29)	17 (39,53 %)	12 (48%)	0.575 [0.065 ; 4.432]	0,600
Anticoagulant curatif ° (n=29)	17 (39,53 %)	12 (48%)	0,807 [0.053 ; 13.084]	0,876
Apixaban **(n=22)	15 (34,88%)	7 (28%)	0.090 [0.004 ; 1.039]	0,079
Anticoagulant préventif* (n=11)	8 (18,60%)	3 (12%)	0,712 [0,064 ; 6,703]	0,769
Antiagrégant/anticoagulant * (n=8)	6 (13,95%)	2 (8%)	0,130 [0,002 ; 3,298]	0,260
Antiagrégant seul * (n=15)	11 (25,58%)	4 (16%)	0,377 [0,034- 3,730]	0,405

* en comparaison l'absence de tout traitement antiagrégant ou anticoagulant

** en comparaison à d'autres molécules anticoagulantes

° en comparaison à une anticoagulation préventive

3.4 Discussion

3.4.1 Caractéristiques de la population

La population incluse dans notre étude avait une moyenne d'âge de 84,4 ans. Elle était majoritairement d'âge gériatrique. L'étude de cette population est particulièrement intéressante puisqu'elle représente la classe d'âge la plus vulnérable dans le cadre de la COVID-19.

Elle était représentative de la population générale gériatrique concernant la répartition homme/femme. En effet, dans notre étude, la population comptait 61,76% de femmes et 38,24% d'hommes. Selon les données de l'Insee de 2020, les femmes représentaient 61,09% et les hommes 38,91% de la population des sujets de plus 75ans (115).

Le taux de décès de nos sujets était de 36,8%. Il était comme attendu plus élevé que celui de patients plus jeunes atteint de la COVID-19, et même supérieur à celui retrouvé dans la littérature chez une population âgée hospitalisée dans le cadre d'une infection au Sars-Cov-2 avec une létalité avoisinant les 25%. On note néanmoins que notre moyenne d'âge était plus élevée que dans la plupart des études, et que les patients étudiés n'ont pas été classés en fonction de leur gravité (1-3).

Par ailleurs, le taux de mortalité était plus important chez les hommes que chez les femmes dans la population étudiée, bien que cette différence n'ait pas été statistiquement significative. Le sexe masculin apparaît dans la littérature comme un facteur de risque de forme sévère de la COVID-19 chez les patients hospitalisés. (26)

3.4.2 Comorbidités

3.4.2.1 Score de Charlson

La population étudiée présentait de nombreuses comorbidités, notamment d'ordre cardiovasculaire. Le score de Charlson médian était plus élevé chez les patients décédés en comparaison aux patients vivants au 30^{ème} jour. Néanmoins, la probabilité de survie moyenne de notre population globale était nulle à 10 ans, devant un score moyen à 7.

Dans notre étude, un cinquième des patients était obèse, deux tiers présentaient une cardiopathie post hypertensive ou une HTA, environ un tiers avait un diabète traité et un tiers une insuffisance rénale chronique. Plus d'un dixième des sujets inclus présentait une pathologie respiratoire. Ces comorbidités ont été mises en évidence comme étant les principales comorbidités affectant des patients ayant des formes sévères voir mortelles de la COVID-19 (25).

De la même façon il existait une proportion significativement plus importante de sujets présentant une insuffisance rénale chronique au sein du groupe des patients décédés. Cette prévalence élevée de la polypathologie peut participer à expliquer la vulnérabilité de cette population dans le cadre de la COVID-19.

Dans la population que nous avons étudiée, il existait effectivement une différence significative en analyse univariée concernant la prévalence des comorbidités dans les deux groupes, avec un score de Charlson plus élevé chez les patients décédés à 30 jours d'évolution de l'infection.

3.4.2.2 Cardiopathies et pathologies vasculaires

La présence de pathologie cardiovasculaire et notamment de cardiopathie toutes causes confondues était importante dans la population étudiée, et représentait un facteur de risque d'évolution défavorable dans de nombreuses études (25).

Dans notre étude, la valvulopathie apparaissait comme un facteur péjorant le pronostic vital des patients de manière significative en analyse univariée. Un effet similaire mais non significatif était retrouvé pour les cardiopathies rythmiques.

Bien que la différence de répartition entre les groupes de patients vivants et décédés était souvent non significative dans notre étude, la proportion de sujets atteints de cardiopathie toutes causes confondues à l'exclusion de la cardiopathie post hypertensive était plus élevée dans le groupe de patients décédés à 30 jours d'évolution d'une infection par le Sars-Cov-2. On note par ailleurs que la proportion de patients présentant une artériopathie des membres inférieurs ou un antécédent d'AVC ou d'AIT était elle aussi plus élevée chez les sujets décédés.

3.4.2.3 Diabète traité

Environ un tiers des sujets inclus dans notre étude était traité pour un diabète. On note que le taux de mortalité entre les patients diabétiques traités et les autres était différent, avec un taux de mortalité plus élevé chez les patients non diabétiques, néanmoins non significatif sur le plan statistique. Ces données sont discordantes avec les données de la littérature, sans que l'on puisse l'expliquer. Dans une revue de littérature de 27 études réalisées par Abdi *et al.*, 14,5% des sujets étaient des patients diabétiques et

présentaient un moins bon pronostic, des symptômes plus sévères et un taux de mortalité augmenté en comparaison aux autres patients (116).

3.4.2.4 IMC

Dans notre population, environ 10% des patients étaient dénutris (avec un seuil d'IMC choisi à 18,5 kg/m²) et 20% obèses. Dans les analyses multivariées en sous-groupes, l'obésité apparaissait comme un facteur protecteur dans le cadre de l'infection au Sars-Cov-2, avec un taux plus élevé de patients obèses dans le groupe vivant. Ces résultats vont à l'encontre des données retrouvées dans la méta-analyse de Hussain *et al.*, qui inclut une analyse qualitative de 43 études et quantitative de 14 études, dans laquelle les patients obèses présentaient un sur risque de décès en comparaison au reste de la population. (117)

L'analyse complémentaire de l'état nutritionnel des patients par le biais d'un examen des albuminémies aurait pu être intéressante dans notre étude, afin d'évaluer l'impact de la dénutrition sur la mortalité des patients atteints de la COVID-19, le poids des patients ne préjugant pas seul de leur état nutritionnel. L'hypoalbuminémie était en effet associée à la survenue d'un SDRA et une mortalité plus importante (30). De plus, compte tenu de la moyenne d'âge de notre population et malgré la présence de quelques patients d'âge inférieurs à 70 ans, il aurait pu être judicieux de choisir un seuil de dénutrition pour un IMC inférieur à 21 kg/m², plus juste compte tenu de la classe d'âge étudiée.

3.4.2.5 Pathologies respiratoires

Dans notre étude, environ 13% des patients étaient insuffisants respiratoires et 10% des patients présentaient une BPCO. Le taux de patients présentant une insuffisance respiratoire et une BPCO était plus élevé chez les patients vivants, mais cette différence de répartition entre les deux groupes n'était pas significative. Dans les études menées par Guan et Wu portant respectivement sur 1099 et 201 patients, la BPCO n'était pas un facteur majorant la mortalité des patients atteints de la COVID-19. Ils représentaient d'ailleurs une faible proportion des sujets infectés, toujours inférieure à 3% de la population malade (30). A l'inverse, dans la méta-analyse de 34 études réalisée par Zhou *et al.*, l'existence d'une pathologie respiratoire apparaissait comme le facteur le plus prédictif d'une évolution défavorable. (25)

3.4.2.6 Insuffisance rénale chronique

Un tiers de la population étudiée présentait une insuffisance rénale chronique tel que définie par l'HAS. Le taux de mortalité de ces patients était significativement plus élevé en comparaison aux autres patients. En effet les patients ayant une insuffisance rénale chronique représentaient plus de la moitié des sujets décédés contre seulement 18,6% des patients vivants. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études (118).

3.4.3 Traitements

3.4.3.1 Antihypertenseurs

Dans notre population, plus d'un tiers des sujets bénéficiait d'un traitement antihypertenseur par sartan ou IEC avec une répartition similaire du traitement par sartan entre les 2 groupes mais une proportion plus importante de traitement par IEC dans le groupe vivant. Le traitement par IEC semblait être un facteur protecteur, néanmoins non significatif dans notre étude en analyse uni- et multivariée. Le traitement par ARA 2 n'avait pas d'effet particulier sur la mortalité dans notre étude.

Compte tenu du mode d'entrée du Sars-Cov-2 dans la cellule via le récepteur de l'ECA 2, il était suspecté qu'un traitement par IEC ou ARA 2 préalable à l'infection puisse majorer le risque de développer un SDRA en facilitant l'entrée du Sars-Cov-2 dans la cellule par augmentation de l'expression du récepteur de l'ECA 2 à sa surface. Les IEC n'inhibent pas l'ECA 2. Concernant l'effet des ARA II, bien qu'il semblerait qu'ils augmentent l'expression de l'ECA 2 in vitro, les études in vivo ne sont pas concordantes. D'autres études soutiennent l'hypothèse qu'une expression élevée de l'ECA 2 et l'administration d'un traitement par ARA 2 pourraient avoir un effet protecteur dans le cadre d'une infection au Sars-Cov-2 (119,120).

3.4.3.2 Corticothérapie

Une corticothérapie a été initiée chez 5 des sujets inclus après obtention du diagnostic positif dans notre étude et un seul décès a été répertorié chez ces patients. Les molécules utilisées étaient la prednisolone et la méthylprednisolone. Dans les essais cliniques réalisés jusqu'à ce jour, l'efficacité et la sécurité d'un glucocorticoïde, la dexaméthasone ont été étudiées, avec mise en évidence d'une efficacité en terme de

survie à 28 jours chez les patients oxygénodépendants et en particulier sous ventilation invasive (121).

3.4.3.3 Anticoagulants

Nous avons voulu évaluer l'effet d'un traitement anticoagulant à dose curative sur la mortalité de patients gériatriques hospitalisés dans le cadre d'une infection au Sars-Cov-2. Compte tenu de la prévalence des événements thromboemboliques chez les patients présentant une forme grave de la COVID-19 malgré une anticoagulation préventive, il persiste de nombreux questionnements sur la posologie de l'anticoagulation la plus adaptée.

Dans notre étude, il n'a pas été possible de conclure sur l'effet d'une anticoagulation curative sur la mortalité des patients malades de la COVID-19 en comparaison à l'absence de tout traitement ou à un traitement anticoagulant préventif.

Dans un premier temps, il existait un biais de sélection majeur des patients étudiés. En effet nos patients étaient des patients polyopathologiques et la grande majorité bénéficiait d'une anticoagulation curative débutée avant le début de l'infection majoritairement dans le cadre d'un trouble du rythme cardiaque. De plus, la plupart des patients bénéficiait d'une anticoagulation par Apixaban, et un relais en faveur d'une anticoagulation par HBPM n'avait jamais été réalisé après obtention du diagnostic positif, en inadéquation avec les recommandations du GIHP et du GFHT (83).

L'évaluation de l'effet d'une anticoagulation toute dose confondue sur la mortalité en comparaison à l'absence de traitement, n'a pas non plus permis de conclure à un bénéfice de l'anticoagulation dans notre étude.

Dans une étude de cohorte observationnelle, menée par Paranipe *et al.*, sur 2773 patients atteints de la COVID-19, 28% avaient reçu une anticoagulation par voie sous cutanée, intraveineuse ou par voie orale, avec un délai d'introduction médian de 2 jours après le début d'hospitalisation. Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les patients ayant reçu un traitement anticoagulant et les autres (22,5% chez les patients anticoagulés, contre 22,8% chez les patients non anticoagulés). Par contre, il existait un risque significativement plus important d'intubation chez les patients anticoagulés. Le taux d'hémorragies graves était faible et ne différait pas entre les 2 groupes de patients. Ces résultats étaient intéressants, mais l'étude présentait un certain nombre de biais, notamment une imprécision concernant les molécules anticoagulantes utilisées, l'absence de classification des patients selon la gravité de la maladie et l'absence de données expliquant la décision d'introduction de l'anticoagulation (122). On retrouvait des conclusions similaires dans l'étude menée par Tang *et al.* qui ne montrait pas de différence de mortalité à 28 jours entre les patients qui avaient bénéficié d'un traitement par héparine et les autres. Une différence significative de mortalité avait uniquement été retrouvée chez les patients présentant des formes sévères avec des critères biologiques en faveur d'une coagulopathie associée (97). Les critères biologiques de coagulopathie associée à la COVID-19 n'avaient pas été recherchés dans notre étude.

Dans le cadre d'une revue systématique de la base de données Cochrane publiée en octobre 2020, les effets des traitements anticoagulants à dose prophylactique sur la mortalité et le recours à une assistance ventilatoire chez des patients hospitalisés dans le cadre de la COVID-19, ont été évalués en comparaison à un traitement actif, à un placebo ou à l'absence de traitements. Les auteurs n'avaient alors trouvé aucun essai clinique randomisé sur le sujet.

Sept études rétrospectives non randomisées menées en Chine, en Europe et aux États-Unis et comprenant 5929 patients avaient été incluses. Les patients étudiés avaient un âge moyen entre 59 et 72 ans et étaient hospitalisés en unité de soins intensifs, dans des services conventionnels ou aux urgences pour une infection au Sars-Cov-2 avec une période de suivi variant de 8 à 35 jours. Sur les études concernant l'évaluation d'un traitement anticoagulant en comparaison à l'absence de traitement, trois études ne montraient pas de différence en terme de mortalité globale (97,123,124), une rapportait une baisse de mortalité uniquement chez les patients anticoagulés bénéficiant d'une ventilation mécanique (122) et une autre rapportait une baisse de la mortalité toutes causes confondues chez les patients anticoagulés (125). Concernant l'évaluation de l'effet d'anticoagulants à dose curative en comparaison à un traitement à dose prophylactique, une étude sur 244 patients a permis de mettre en évidence une diminution de la mortalité toutes causes confondues chez les patients anticoagulés à dose curative. A noter dans cette étude que le traitement anticoagulant utilisé était l'apixaban. La prévalence des événements hémorragiques associés était importante avec un taux de 31,7% dans le groupe de patients traités à posologie curative contre 20,5% chez les patients traités en préventif (126).

Dans une autre étude rétrospective publiée en octobre 2020 dans le Journal of the American College of Cardiology menée sur 4 389 patients hospitalisés infectés par le Sars-Cov-2, l'association entre l'anticoagulation à différente dose et la mortalité, l'intubation et les saignements majeurs était étudiée. Cette étude a montré que l'anticoagulation toutes doses confondues était associée à une mortalité et un risque d'intubation plus faibles. Dans les analyses en sous-groupes, l'anticoagulation à posologie curative était associée à une mortalité moindre en comparaison à une posologie préventive, bien que statistiquement non significative. (127)

Comme pour notre étude, le niveau de preuves de ces études est bas, avec de nombreux biais.

Dans ce contexte, il semble fondamental de pouvoir définir clairement à partir d'études prospectives la posologie d'anticoagulant adaptée, en termes de bénéfice sur la mortalité et de recours à la ventilation mécanique. Vingt essais cliniques randomisés sont actuellement en cours dans le monde dont 2 en France visant à définir les risques et les bénéfices d'une anticoagulation à différentes posologies dans le cadre de la COVID-19 (128).

3.4.4 Prévalence des événements thromboemboliques

La cause de décès la plus souvent objectivée dans notre étude était la pneumopathie hypoxémiante dans le cadre d'une infection à Sars-Cov-2. Néanmoins la faible accessibilité des patients à la réalisation d'imagerie notamment d'angioscanners au cours de leur hospitalisation, en lien notamment avec la spécificité du pôle de gériatrie étudié (qui se trouve à distance des services de radiologie), mais aussi de la gravité des patients ne permettant pas toujours un transport, peut expliquer une éventuelle méconnaissance d'événements thromboemboliques et notamment d'embolies pulmonaires sous-jacentes, pouvant être responsables d'une symptomatologie similaire.

Il est donc possible que la TEV ait été sous-estimée dans notre étude, puisqu'aucun événement thromboembolique veineux n'avait été diagnostiqué et qu'elle soit sous-diagnostiquée chez les patients atteints de formes sévères de la COVID-19, de manière générale.

En effet la symptomatologie chez les patients qui présentent un SDRA au cours de la COVID-19 est très similaire à celle de l'embolie pulmonaire, avec mise en évidence d'une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, d'une hypertension pulmonaire et d'une insuffisance ventriculaire droite, montrant ainsi l'importance de l'imagerie thoracique (76).

La réalisation d'images scannographiques et d'autopsies systématiques, à la demande de l'état fédéral de Hambourg sur les 12 premiers cas connus de Sars-CoV-2 décédés à Hambourg, avait permis de mettre en évidence une thrombose veineuse profonde chez 7 des 12 patients (58%) chez lesquels une TEV n'était pas suspectée avant le décès et qui avaient un âge médian de 73ans. L'embolie pulmonaire était la cause directe de la mort pour un tiers d'entre eux. Cette étude montrait une prévalence importante de l'embolie pulmonaire, mais aussi un sous diagnostic majeur dans le cadre de l'infection à Sars-Cov-2 (129).

3.4.5 Limites de l'étude et points forts

Notre étude présente certaines limites. Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique avec un échantillon de patients relativement faible.

Il existait dans notre étude un manque de puissance statistique, en lien avec le faible effectif.

De plus cette étude a été menée dans un seul pôle de gériatrie. Il existe un biais de sélection majeur des patients.

Premièrement, la grande majorité des patients anticoagulés de manière curative dans notre étude l'était avant l'infection en raison de comorbidités associées, deuxièmement

l'utilisation d'Apixaban qui était le traitement anticoagulant majoritairement utilisé, peut correspondre à des habitudes de prescription locales.

De plus les patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés au cours de la première vague de Sars-Cov-2 en France n'étaient pas forcément représentatifs de la population gériatrique générale atteinte de la COVID-19, et l'absence de classification des patients selon leur gravité dans notre étude ne permet pas de comparatif. Les sujets inclus présentaient souvent de nombreuses comorbidités, pour lesquels un contrôle systématique n'avait pas été réalisé. En effet, environ un tiers des patients de notre étude était issu de l'USLD, représentant une catégorie de sujets particulièrement fragiles, et polyopathologiques, avec une instabilité médicale ou nécessitant des soins médicotехniques importants.

Il existait aussi une limite de suivi temporel dans notre étude. En effet, nous ne savons pas à l'heure actuelle pendant combien de temps les événements thromboemboliques secondaires à la COVID-19 peuvent survenir. Dans une population gériatrique parfois altérée à distance de l'infection, on peut supposer que la persistance d'une immobilisation, ou l'apparition d'une dénutrition associée pourrait favoriser l'apparition d'événements thromboemboliques tardifs. Néanmoins, le fait d'avoir inclus des patients initialement diagnostiqués au sein du pôle gériatrie et d'avoir exclus les patients sortis d'hospitalisation avant 30 jours d'évolution de l'infection permettait quand même un suivi précoce et prolongé, s'approchant des délais de suivi les plus longs retrouvés dans les autres études rétrospectives réalisées à ce jour.

Cette étude nous a permis d'étudier une population très âgée et présentant de nombreuses comorbidités, peu fréquente dans la littérature et d'intérêt compte tenu de sa vulnérabilité dans le cadre de l'infection au Sars-Cov-2.

Elle a été réalisée par un investigateur unique, permettant ainsi la reproductibilité du recueil des données.

Il existait des différences entre le groupe de patients vivants et décédés. En effet, l'existence d'une valvulopathie, d'une insuffisance rénale chronique sont apparus comme des facteurs péjorant le pronostic vital, plus souvent mis en évidence dans le groupe de patients décédés. A l'inverse, un traitement par IEC ou l'utilisation d'apixaban chez les patients bénéficiant d'une anticoagulation curative semblaient être des facteurs protecteurs, plus souvent retrouvés au sein du groupe de patients vivants. D'autres différences de répartition concernant des facteurs d'intérêts dans la littérature existaient dans notre étude. Néanmoins, compte tenu du faible effectif étudié, ces différences étaient souvent non significatives. En comparaison au groupe de patients vivants, nous retrouvions dans le groupe des patients décédés plus d'hommes, plus âgés, avec un score de Charlson plus élevé, et un taux de cardiopathie toutes causes confondues et d'insuffisance rénale chronique supérieur. La proportion de patients anticoagulés toutes doses confondues et en curatif était plus importante dans le groupe des patients décédés reflétant une proportion de comorbidités majorée au sein de cette population.

4 CONCLUSION

Cette étude rétrospective monocentrique observationnelle portant sur l'impact de l'anticoagulation chez des patients gériatriques hospitalisés dans le cadre d'une infection au Sars-Cov-2, nous a permis d'analyser les différentes comorbidités et traitements pouvant être en lien avec la morbi-mortalité dans les 30 premiers jours du diagnostic de COVID-19 chez des patients âgés.

L'existence d'une insuffisance rénale chronique et d'une valvulopathie est apparue comme un facteur péjorant le pronostic vital des patients dans notre étude.

A l'inverse l'obésité et un traitement par IEC semblaient être des facteurs protecteurs. Nous n'avons pas pu conclure à un effet des traitements anticoagulants à posologie curative ou toutes doses confondues sur la mortalité des patients hospitalisés et atteints de la COVID-19 dans ce travail.

L'analyse de la prévalence des évènements thromboemboliques a permis de détecter un unique évènement, de diagnostic clinique. De plus nous avons pu constater que le nombre d'imageries par angioscanner et échographie doppler réalisé en cours d'hospitalisation était faible, avec un risque de sous diagnostic des évènements thromboemboliques et notamment de l'embolie pulmonaire.

Une grande partie des études menées jusqu'à ce jour sur le sujet étaient des études rétrospectives observationnelles, non contrôlées, avec souvent un nombre de sujets restreints.

Il semble fondamental à l'heure actuelle de réussir à définir la posologie d'anticoagulant adaptée au profil de chaque patient, afin de réduire la morbi-mortalité en lien avec la COVID-19 et en particulier chez les patients âgés, compte tenu de la prévalence importante des évènements thromboemboliques malgré une anticoagulation à posologie préventive chez les patients présentant des formes grave.

De nombreux essais cliniques randomisés sont actuellement en cours et de premiers résultats sont attendus dès le début de l'année 2021.

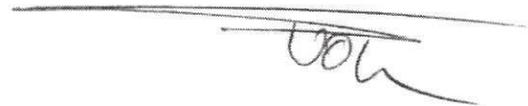
En conclusion, cette étude nous apporte des données intéressantes sur une population de patients gériatriques hospitalisés dans le cadre d'une infection au Sars-Cov-2. Elle ne nous permet néanmoins pas de conclure sur le caractère protecteur d'une anticoagulation toutes doses confondues dans une pathologie à fort potentiel thromboembolique.

VU

Strasbourg, le...24/02/2021

Le président du Jury de Thèse

Professeur Thomas VOGEL



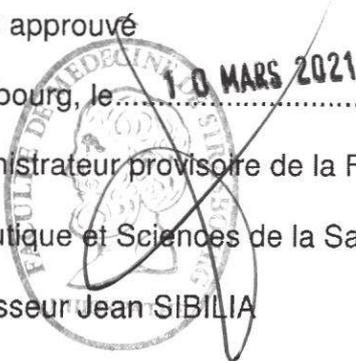
VU et approuvé

Strasbourg, le...10 MARS 2021

Administrateur provisoire de la Faculté de Médecine,

Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



5 ANNEXES

Annexe 1 :

Score SIC (Sepsis- Induced Coagulopathy): coagulopathie liée au sepsis si score ≥ 4

Table 3 Scoring for the diagnosis of sepsis-induced coagulopathy				
Category	Parameter	0 point	1 point	2 points
Prothrombin time	PT-INR	≤ 1.2	>1.2	>1.4
Coagulation	Platelet count ($\times 10^9/L$)	≥ 150	<150	<100
Total SOFA	SOFA four items	0	1	≥ 2

De : Tang et al, Coagulation tests in COVID-19

Annexe 2 :

Score de Padoue : score prédictif de maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients hospitalisés en médecine

Score de Padoue
<ul style="list-style-type: none"> • Cancer (+ 3 points) • Antécédent de TVP et/ou EP (+ 3 points) • Réduction de la mobilité (+ 3 points) • Thrombophilie persistante (+ 3 points) • Chirurgie ou traumatisme ≤ 1 mois (+ 2 points) • Age ≥ 70 ans (+ 1 point) • Insuffisance cardiaque ou respiratoire (+ 1 point) • Infarctus du myocarde ou AVC ischémique aigu (+ 1 point) • Infection ou pathologie rhumatologique aiguë (+ 1 point) • Obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) (+ 1 point) • Traitement hormonal en cours (+ 1 point)
<i>Un score ≥ 4 indique un haut risque de thrombose</i>

Annexe 3 :

Score IMPROVE : score de risque hémorragique pour patients médicaux aigus hospitalisés

Risk factors	Point
Moderate renal failure (CrCl 30 - 50 ml/min.)	1
Male Sex	1
Age 40 - 84 years	1.5
Active Cancer	2
Rheumatic disease	2
Central venous catheters	2
Admissions in Intensive Care	2.5
Severe Renal Failure (CrCl < 30 ml/min.)	2.5
Liver insufficiency (INR > 1.5)	2.5
Age ≥ 85	3.5
Thrombocytopenia ($<50 \times 10^9$ cell/L)	4
Recent (3 months) bleeding	4
Active gastro-intestinal ulcer	
High bleeding risk when total score ≥ 7	

Annexe 4 :**Index de comorbidités de Charlson****INDEX DE COMORBIDITE CHARLSON**

Items	Pondération	Score
Infarctus du myocarde	1 point	
Insuffisance cardiaque congestive	1 point	
Maladies vasculaires périphériques	1 point	
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplégie)	1 point	
Démence	1 point	
Maladies pulmonaires chroniques	1 point	
Maladies du tissu conjonctif	1 point	
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1 point	
Diabète sans complication	1 point	
Maladies hépatiques légères	1 point	
Hémiplégie	2 points	
Maladies rénales modérées ou sévères	2 points	
Diabète avec atteinte d'organe cible	2 points	
Cancer	2 points	
Leucémie	2 points	
Lymphome	2 points	
Myélome Multiple	2 points	
Maladie hépatique modérée ou sévère	3 points	
Tumeur métastasée	6 points	
SIDA	6 points	

From : Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83

Total	Probabilité de survie à 10 ans
0	99%
1	96%
2	90%
3	77%
4	53%
5	21%
6	2%
>6	0%

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. April 2020; 323(13):1239-1242.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. March 2020; 395(10229):1054-1062.
3. Bousquet G , Falgarone G , Deutsch D , Derolez S , Lopez-Sublet M , François- Goudot FX ,Amari K , Uzunhan Y, Bouchau O ,Pamoukdjian O. ADL-dependency, D-Dimers, LDH and absence of anticoagulation are independently associated with one-month mortality in older inpatients with Covid-19. *Aging*. 2020.
4. Centers of Disease Control and Prevention. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020; 69(12):343-346. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>. Consulté le 5 juillet 2020.
5. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. July 2020; 191:9-14.
6. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. July 2020; 191:145-147.
7. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. May 2020.
8. Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J*. May 2020; 133(9):1015-1024.
9. Conti P, Caraffa A, Gallenga CE, Kritas SK, Frydas I, Younes A, et al. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. *J Biol Regul Homeost Agents*. February 2021; 35(1).
10. Wikipédia. Pandémie de Covid-19. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pand%C3%A9mie_de_Covid-19&oldid=178501396. Consulté 12 janvier 2021.
11. Wikipédia. Pandémie de Covid-19 en Europe. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pand%C3%A9mie_de_Covid-19_en_Europe&oldid=178647747. Consulté le 12 janvier 2021.

12. Wikipédia. Chronologie de la pandémie de Covid-19 en France. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chronologie_de_la_pand%C3%A9mie_de_Covid-19_en_France&oldid=178683310. Consulté 12 janvier 2021.
13. Santé publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. Disponible sur: /dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde. Consulté le 30 janvier 2021.
14. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res*. September 2020.
15. Vabret A. Chapitre 38: Coronavirus. *Traité de Virologie Médicale*. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf. p. 547-562. Consulté le 9 mai 2020.
16. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). *Pathol Biol*. March 2009; 57(2):149-160.
17. Belouzard S. Mécanismes d'entrée des coronavirus. *Virologie*. 1 juillet 2010;14(4):285-299.
18. Museum de Toulouse. Morphologie et génome du SARS-CoV-2. Disponible sur: <https://www.museum.toulouse.fr/documents/10180/175430362/morpho+genome+cycle+de+vie+virus+Article+3Cap+et+Morello-JP280620.pdf/a75f3fbe-4506-4516-a66a-0028140a06dd>. Consulté le 21 octobre 2020.
19. Birgand G, Peiffer-Smadja N, Fournier S, Kerneis S, Lescure F-X, Lucet J-C. Assessment of Air Contamination by SARS-CoV-2 in Hospital Settings. *JAMA*. December 2020; 3(12).
20. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. April 2020.
21. Arslan M, Xu B, Gamal El-Din M. Transmission of SARS-CoV-2 via fecal-oral and aerosols-borne routes: Environmental dynamics and implications for wastewater management in underprivileged societies. *Sci Total Environ*. November 2020.
22. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol*. November 2020.
23. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. March 2020.

24. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases*. May 2020.
25. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. October 2020; 99:47-56.
26. Kaeuffer C, Le hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Ruch Y, Zhu Y, et al. Caractéristiques cliniques et facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 : analyse prospective multicentrique de 1045 cas. *Med Mal Infect*. Septembre 2020; 50(6):S27.
27. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. June 2020; 20(6):669-677.
28. Zhu W, Xie K, Lu H, Xu L, Zhou S, Fang S. Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J Med Virol*. March 2020.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. January 2020; 395(10223):497-506.
30. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne*. Mai 2020; 41(5):308-318.
31. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. April 2020; 77(6):683-690.
32. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. April 2020; 92(7):903-908.
33. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. May 2020; 173(4):262-7.
34. Haute Autorité de Santé. COVID-19 : les tests salivaires peuvent compléter les tests nasopharyngés chez les personnes symptomatiques. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202317/fr/covid-19-les-tests-salivaires-peuvent-completer-les-tests-nasopharynges-chez-les-personnes-symptomatiques. Consulté le 9 octobre 2020.
35. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of

SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. September 2020; 383(13):1283-6.

36. Caulley L, Corsten M, Eapen L, Whelan J, Angel JB, Antonation K, et al. Salivary Detection of COVID-19. *Ann Intern Med*. August 2020.

37. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020; 214(5):1072-7.

38. Revel M-P, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, Gleeson F, et al. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. April 2020; 1-7.

39. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. April 2020.

40. Haute Autorité de Santé. Suzie D. Rapport d'évaluation : place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. Mai 2020; 1-34. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202005/rapport_tests_serologiques_rapides_covid-19_vd.pdf. Consulté le 9 octobre 2020.

41. Haute Autorité de Santé. COVID-19 : les tests antigéniques sont performants chez les patients symptomatiques. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203094/fr/covid-19-les-tests-antigeniques-sont-performants-chez-les-patients-symptomatiques. Consulté le 9 octobre 2020.

42. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, Boccia M, Aronne L, D'Agnano V, et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res*. June 2020; 1-10.

43. Svartengren M, Falk R, Philipson K. Long-term clearance from small airways decreases with age. *Eur Respir J*. October 2005; 26(4):609-615.

44. Levitzky MG. Effects of aging on the respiratory system. *The Physiologist*. Avril 1984; 27(2):102-107.

45. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. April 2020; 323(16):1612-4.

46. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc*. May 2020; 68(5):926-929.

47. Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Chojnicki M, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K. COVID 19 - Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. *Aging and Disease*. July 2020; 11(4):988-1008.

48. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. May 2020; 17(5):259-260.
49. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019. Disponible sur: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Consulté le 5 juillet 2020.
50. Dehning J, Zierenberg J, Spitzner FP, Wibral M, Neto JP, Wilczek M, et al. Inferring change points in the spread of COVID-19 reveals the effectiveness of interventions. *Science*. July 2020 ;369(6500).
51. Matusik É, Ayadi M, Picard N. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actual Pharm*. Octobre 2020; 59(599):27-33.
52. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. August 2005 ; 2.
53. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). Mars 2020; 1-23.
54. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. March 2020; 30(3):269-271.
55. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. November 2020; 383(19):1813-1826.
56. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. January 2020; 11(1):222.
57. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng C-TK. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*. April 2009; 83(7):3039-48.
58. Johnson RM, Vinetz JM. Dexamethasone in the management of covid -19. *BMJ*. July 2020 ;370.
59. Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Restrepo AMH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim WHO SOLIDARITY trial results. *N. Engl. J. Med*. February 2021; 384:497-511.
60. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre la Covid-19 : la HAS définit la stratégie d'utilisation du vaccin Comirnaty®. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/jcms/p_3227179/fr/vaccination-contre-la-covid-19-la-has-definit-la-strategie-d-utilisation-du-vaccin-comirnaty. Consulté le 5 janvier 2021.

61. Amin AN, Varker H, Prinic N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med*. March 2012; 7(3):231-8.
62. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. September 1999; 341(11):793-800.
63. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama M-M, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. July 2010; 153(1):8-18.
64. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. January 2019; 9(1):19.
65. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. January 2017; 149:38-44.
66. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. January 2020; 395(10223):507-13.
67. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). February 2020. Disponible sur: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0407/v1>. Consulté le 19 juillet 2020.
68. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. May 2020.
69. INESS. COVID-19 et risques thrombotiques. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Risques_Thrombotiques.pdf. Consulté le 22 octobre 2020.
70. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. May 2020; 395(10234):1417-1418.
71. Rahi MS, Jindal V, Reyes S-P, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol*. January 2021; 1-12.
72. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are

associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* April 2020; 18(4):844-847.

73. 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.* July 2020; 18(7):1738-1742.

74. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* July 2020; 506:145-148.

75. Lin J, Yan H, Chen H, He C, Lin C, He H, et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* August 2020.

76. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* April 2020; 75(23):2950-2973.

77. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* September 2019; 181:77-83.

78. Khider L, Soudet S, Laneelle D, Boge G, Bura-Riviere A, Constans J, et al. Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 19 non hospitalisés. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/actualites/fichiers/propositions_sfmv_covid_mtev.pdf

79. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* May 2020; 75(18):2352-2371.

80. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* March 2020.

81. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* April 2020.

82. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. *Pediatr Med Rodz.* May 2020;16(1):9-26.

83. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Nguyen P, Godier A, et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase - Proposition du GIHP et

du GFHT. Avril 2020. Disponible sur: <https://sfar.org/download/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase/?wpdmdl=25834&refresh=604520958db9e1615143061>

84. Khider L, Soudet S, Laneelle D, Boge G, Bura-Rivière A, Constans J, et al. Proposal of the French Society of Vascular Medicine for the prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolic disease in outpatients with COVID-19. *J Med Vasc*. July 2020; 45(4):210-213.

85. Satre Buisson L. Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *Prat En Anesth Reanim*. Septembre 2020; 24(4):190-195.

86. 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*. May 2020; 18(5):1023-1026.

87. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. May 2020; 18(5):1020-1022.

88. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. February 2017; 117(3):437-444.

89. Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2018; 11(2):414-422.

90. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv*. October 2020.

91. Lang J, Yang N, Deng J, Liu K, Yang P, Zhang G, et al. Inhibition of SARS Pseudovirus Cell Entry by Lactoferrin Binding to Heparan Sulfate Proteoglycans. *Plos One*. August 2011.

92. 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*. May 2020;1-10.

93. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. April 2020.

94. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. July 2020; 56(1).

95. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA,

et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* August 2020; 18(8):1995-2002.

96. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb.* July 2020.

97. 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.* May 2020;18(5):1094-1099.

98. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* May 2020; 120(5):876-878.

99. Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, Douglas A, McGuire SP, Kinnaman G, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* June 2020 .

100. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology.* April 2020.

101. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* April 2020; 1-4.

102. Goon PKY, Boos CJ, Lip GYH. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. *Clin Lab.* 2005; 51(9-10):531-538.

103. Khider L, Gendron N, Goudot G, Chocron R, Hauw-Berlemont C, Cheng C, et al. Curative anticoagulation prevents endothelial lesion in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH.* June 2020.

104. Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. March 2020. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18340/v1>. Consulté le 7 octobre 2020.

105. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* December 2020; 196:359-366.

106. 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.* January 2021.

107. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* June 2020.

108. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CCT, Pang BC, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol*. October 2004.
109. Lew TWK. Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *JAMA*. July 2003.
110. Chong PY, Chui P, Ling AE, Franks TJ, Tai DYH, Leo YS, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. February 2004; 128(2):195-204.
111. Ng KHL, Wu AKL, Cheng VCC, Tang BSF, Chan CY, Yung CY, et al. Pulmonary artery thrombosis in a patient with severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. June 2005; 81(956).
112. Singh SK. Middle East Respiratory Syndrome Virus Pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med*. August 2016; 37(4):572-7.
113. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case Rep Neurol Med*. 2016.
114. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis*. March 2016; 213(5):712-22.
115. Insee. Population par sexe et groupe d'âges. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>. Consulté le 17 novembre 2020.
116. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*. August 2020.
117. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, EL-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. July 2020; 14(4):295-300.
118. Martinot M, Eyriey M, Gravier S, Bonijoly T, Mohseni-Zadeh M, Braumeisen C, et al. Facteur de risque d'évolution défavorable et manifestations extra-pulmonaires au cours du COVID-19. *Med Mal Infect*. Septembre 2020; 50(6):S81.
119. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone et infections à COVID-19. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/covid-19/IEC-ARA2-et-COVID19-22-mars-2020.pdf>. Consulté le 29 septembre 2020.
120. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA*. March 2020.
121. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham

M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. July 2020;

122. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. July 2020; 76(1):122-124.

123. Russo V, Di Maio M, Attena E, Silverio A, Scudiero F, Celentani D, et al. Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Pharmacol Res*. May 2020.

124. Liu X, Zhang X, Xiao Y, Gao T, Wang G, Wang Z, et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *MedRxiv*. April 2020.

125. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. August 2020; 50(2):298-301.

126. Trinh M, Chang DR, Govindarajulu US, Kane E, Fuster V, Kohli-Seth R, et al. Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *MedRxiv*. June 2020.

127. Nadkarni Girish N, Anuradha L, Bagiella E, Chang Helena L, Moreno Pedro R, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. October 2020; 76(16):1815-1826.

128. Flumignan RL, Tinôco JD de S, Pascoal PI, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MI, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013739/full/fr>. Consulté le 24 novembre 2020.

129. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. May 2020.

DECLARATION SUR L'HONNEUR

A joindre au dossier de présentation du mémoire de spécialité ou au dossier de soutenance de la thèse de docteur en médecine

Ayant été informé(e) 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(e) 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(e) 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.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

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

A Strasbourg, le 02/03/12

Signature du postulant

