

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE 2021

N°94

**THESE PRESENTEE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE :**

Diplôme d'État

Mention D.E.S de médecine interne

PAR

VOLLMER Olivier

Né le 20/11/1992 à Strasbourg

**Origine infectieuse du SAPL : un modèle « in vivo » dans
le contexte de pandémie mondiale au COVID-19 ?**

Président de thèse : Professeur Jean-Christophe Weber

Directrice de thèse : Professeure Anne-Sophie Korganow



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. DÖRNER Marc
- **(1983-1989)** : M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** : M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** : M. GERLINGER Pierre
- **(2001-2011)** : M. LUDES 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 Sélimak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héténe Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 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	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0188	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hauteierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 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 Sélimak P0005	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hauteierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépatogastro-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 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Remy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hauteierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hauteierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hauteierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hauteierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 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	NRP0 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 M0089 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hauteierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 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 Hauteierre 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 Anna 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 Mathieu 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 P0053	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 Afahin 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 P0068	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
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 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	RP0 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	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacologie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMD - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0203	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 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	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julian P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBC	44.01 Biochimie et biologie moléculaires
RÖHR Serge P0128	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 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
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 antipoisson - 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
JAULHAC Benoît P0070	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0078	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 P0095	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0198	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 Stéphanie 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 P0088	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 - SO5 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 / IGBCM	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 MASCALUX 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
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0185	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie : Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0187	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0148	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0182	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0185	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - 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

P0 : Pôle

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef 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	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD 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 M0120		• 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 Hélène 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 Vera M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLE Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Inna 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 M0026		• 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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0048	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltshheim	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 Haute-pierre	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 - NHC	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
PFAFF 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 Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVGST 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 / Haute-pierre	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 M0098		• 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 Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0689		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0370		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		- Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schilligheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	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 Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey 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	M0862	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr ZIMMER Alexis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

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

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0086	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

Dir 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)

Dir BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dir GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016)
Dir 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	M0088	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 / EhFAD / 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 PIRELLO 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 - «La 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)
 GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 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
 BIENZT 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
 BDURJAT 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
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZTEJN 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 (Biologie) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 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 Patrick (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) / 01.08.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.96
 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 : 03.68.85.35.16 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 Mollère - B.P. 40 - 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'Esau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.88

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 - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

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

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

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

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

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

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Remerciements

A M. le Professeur Jean-Christophe WEBER, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Mme la Professeure Anne-Sophie KORGANOW, d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir et de continuer à m'accompagner dans mon parcours médical, de m'avoir permis de découvrir les joies de la recherche et enfin de sa confiance.

A M. le Professeur Yves HANSMANN, d'avoir accepté de participer au jury de thèse et d'évaluer mon travail. C'est un honneur d'avoir la perspective d'un infectiologue estimé sur ce travail.

A M. le Docteur Aurélien GUFFROY, d'avoir accepté de participer au jury de thèse, et de son accompagnement en immunologie même dans les moments les plus difficiles.

A M. le Docteur Vincent POINDRON, d'avoir accepté de participer au jury de thèse, de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail sur le COVID-19 et de son amitié depuis quelques années déjà.

A M. le Docteur Yannick DIEUDONNE, de sa précieuse aide dans la rédaction, l'analyse des données, de son esprit critique me poussant à comprendre les choses dans leur globalité et à aller toujours plus loin.

A M. le Docteur Vincent GIES, de ses conseils avisés, de sa rigueur (dont je manque parfois) et de sa sympathie.

A Johanna, de son affection, de sa présence quotidienne, son réconfort et son aide non seulement pour ce travail mais tous les jours. Tu es nécessaire pour me recadrer sur les choses essentielles.

A Maïa, d'illuminer mes journées depuis son arrivée le 26.11.2020, c'est une nouvelle aventure.

A mes parents qui m'ont accompagné, (sup)porté, éduqué. A ma mère, de ses suggestions souvent pertinentes dans le domaine médical.

A mes grands-parents, à Mamo qui rêvait de pouvoir assister à ma thèse et à Mamie qui je l'espère pourra y assister.

A mes frères et sœurs, Pierre et à Flore. A Charline, Paul et Charles.

A mes amis qui m'ont conseillé, supporté, fait voyager. A Simon qui a dû me supporter durant tout l'externat et encore maintenant. A Jordan qui attend depuis longtemps maintenant de pouvoir lire cette thèse. A Arthur pour son amitié et ses découvertes littéraires. A Kelmend, répondant toujours présent pour un remontant (du moral). A Max, Laurent, Cedric et Adeline, les Coutap', Momo et Julie.

A Sarah, A Alex, une pensée à mes ami(es) internes parti(e)s trop tôt.

A toute l'équipe du service d'immunologie, aux infirmières, aux aides-soignantes, aux ASH, aux secrétaires. Une équipe rayonnante avec qui j'ai toujours pris plaisir à travailler. A tout le pôle SMOH, un havre de paix au CHU. Aux équipes des différents services qui m'ont accueilli, à tous les médecins que j'ai côtoyés et qui ont participé à ma formation.

Table des matières

Introduction	24
I. Le SARS-CoV-2	25
a) Caractéristiques du virus.....	26
- <i>Caractéristiques virologiques générales</i> :.....	26
- <i>Comparaison avec d'autres coronavirus</i> :	28
- <i>Origine animale</i> :	29
- <i>Variations génétiques</i> :.....	30
b) Épidémiologie	31
- <i>Mode de transmission, taux de reproduction et de létalité</i> :	31
- <i>Populations touchées</i> :	33
- <i>Facteurs de risque</i> :	33
c) Manifestations cliniques	35
- <i>Présentation clinique habituelle et classification de la sévérité</i> :.....	35
- <i>Une évolution bi-phasique</i> :	37
- <i>Atteinte respiratoire</i> :.....	38
- <i>Manifestations thrombotiques</i> :	40
- <i>Manifestations auto-immunes et inflammatoires</i> :.....	41
d) Manifestations paracliniques	43
- <i>Manifestations biologiques</i> :	43
- <i>Diagnostic positif</i> :	44
e) Principes de prise en charge	46
- <i>Repositionnement thérapeutique</i> :.....	46
- <i>Thérapeutiques spécifiques</i> :.....	48
- <i>Vaccins</i> :	49
- <i>Traitement anti-thrombotique</i> :	50
II. Les antiphospholipides et le syndrome des antiphospholipides	52
a) Introduction et contexte historique	52
b) Épidémiologie	53
- <i>Prévalence du SAPL et des aPLs</i> :	53
- <i>Association à d'autres pathologies</i> :	54
c) Diagnostic et classification.....	56
d) Manifestations cliniques	57
- <i>Manifestations thrombotiques</i> :	57
- <i>Manifestations obstétricales</i> :	57
- <i>Le Syndrome Catastrophique des Antiphospholipides</i> :	58
- <i>Manifestations cliniques dites non classantes</i> :.....	58
e) Les anticorps antiphospholipides et manifestations hématologiques associées au SAPL ..	60
- <i>L'anticoagulant circulant lupique</i> :.....	60
- <i>Les anticardiolipines</i> :	61
- <i>Les anti-β2GPI</i> :.....	62
- <i>Les anticorps « non classants »</i> :.....	63
- <i>Manifestations hématologiques associées au SAPL</i> :.....	66
f) Principes de prise en charge du SAPL non obstétrical	66
- <i>Prévention primaire</i> :.....	66
- <i>Prévention secondaire</i> :.....	67
- <i>Traitement du CAPS</i> :	68
- <i>Autres traitements</i> :	68
III. Mécanismes de la thrombose dans le SAPL et le COVID-19	70
a) Mécanismes des événements thrombotiques dans le SAPL	70
- <i>Mécanismes potentiels de rupture de tolérance et cibles des anticorps</i> :	71

-	<i>Contexte génétique</i> :	72
-	<i>Le rôle des vaisseaux, théorie des « hits » multiples</i> :	73
-	<i>Le rôle du microenvironnement inflammatoire</i> :	73
b)	Mécanismes potentiels de la thrombose lors de l'infection au SARS-CoV-2, rôle du système immunitaire et de la dérégulation de la réponse inflammatoire	75
-	<i>Mécanismes potentiels des thromboses induites par le SARS-CoV-2</i> :	75
-	<i>Système immunitaire et SARS-CoV-2</i> :	78
IV.	Infections et aPLs, les données de la littérature :	80
a)	COVID-19 et occurrence des aPLs : revue systématique de la littérature	80
b)	Infections et occurrence des aPLs/SAPL : tour d'horizon	90
-	<i>Microbiote</i> :	90
-	<i>Infections virales</i> :	91
-	<i>Infections bactériennes</i> :	92
-	<i>Infections parasitaires</i> :	92
-	<i>Vaccins</i> :	93
	Contexte et objectifs de l'étude	94
I.	Contexte de l'étude	94
II.	Objectifs de l'étude	95
	Matériel et méthodes	96
I.	Critères d'inclusion et recueil des données	96
II.	Données biologiques	96
III.	Méthodes statistiques	97
IV.	Éthique	97
	Résultats	98
	Discussion	113
	Conclusion	117
	Bibliographie	120
	Annexes	140
	<i>Manuscrit accepté dans Autoimmunity Reviews; Follow-up of COVID-19 patients: LA is transient but other aPLs are persistent</i>	140

Glossaire :

A ACE2, Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2 ; Ag II, Angiotensine II ; AHAI, Anémie Hémolytique Auto-immune ; AIT, Accident Ischémique Transitoire ; ALAT, Alanine Amino- Transférases ; AOD, Anticoagulant Oral Direct ; aPLs, anticorps antiphospholipides ; aCL, anticorps anticardiolipines; ANA, anticorps antinucléaires ; ANCA, anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; ARAll, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ; ARN, Acide Ribonucléique ; ARNm, Acide Ribonucléique messenger ; ASAT, Asparatate Amino-Transférases ; AV, anticorps anti-Annexine V ; AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; AVK, Anti-Vitamine K

B BNP, Brain Natriuretic Peptid

C CAM, Complexe d'Attaque Membranaire ; CFR, Case Fatality ratio ; CID, Coagulation intravasculaire Disséminée ; CIVD, Coagulation Intravasculaire Disséminée ; CMV, Cytomegalovirus ; CRP, C-Reactive Proteine

E EBV, Epstein-Barr Virus ; ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation ; EER, épuration extra rénale ; ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ; EP, Embolie Pulmonaire

F FT, Facteur Tissulaire

G GAPSS, Global Antiphospholipid Score ; GR, Globule Rouge

H HBPM, Héparine de Bas Poids Moléculaire ; HNF, Héparine Non Fractionnée ; HTA, Hypertension Artérielle ; HTAP, Hypertension Artérielle Pulmonaire

I IEC, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ; IMC, Indice de Masse Corporelle ; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis ; IgIV, Immunoglobulines Intraveineuses

L LA, Anticoagulant circulant Lupique ; LDH, Lactate Déshydrogénase ; LB, Lymphocyte B ; LES, Lupus Erythémateux Systémique ; Déshydrogénase ; LT, Lymphocyte T

M MIS-C, Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children ; MERS, Syndrome Respiratoire du Moyen Orient ou Middle East Respiratory Syndrome

N NK, Natural Killer ; eNOS, Oxyde Nitrique Synthase

O OMS, Organisation Mondiale de la Santé

P PCR, Polymerase Chain Reaction ; PE, anticorps anti-Phosphatidyl-Ethanolamine ; PNN, Polynucléaire Neutrophile ; PS, anticorps anti-Phosphatidylserine ; PT, anticorps anti-Prothrombine ; PTI, Purpura Thrombopénique Immunologique

R RBD, Receptor Binding Domain ; ROS, Espèces Réactives de l'Oxygène ; RT-PCR, Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

S SAPL, Syndrome des Antiphospholipides ; SARS, Syndrome aigu respiratoire sévère ou Severe Acute Respiratory Syndrome ; SARS-CoV-2, Syndrome aigu respiratoire sévère au coronavirus 2 ; SAM, Syndrome d'Activation Macrophagique ; SCA, Syndrome Coronarien Aigu ; SDRA, Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu ; sHLH, Lymphohistiocytose Hémophagocytaire secondaire ; SRA, Système Rénine Angiotensine

T TCA, Temps de céphaline activée ; TNF- α , Tumor-Necrosis- Factor α ; TP, temps de prothrombine ; TMPRSS2, protéase transmembranaire à sérine 2 ; TVP, Thrombose Veineuse Profonde ; TVS, Thrombose Veineuse Superficielle

V VHB, Virus de l'Hépatite B ; VHC, Virus de l'Hépatite C ; VIH, Virus de l'Immunodéficience Humaine ; vWF, Facteur Von Willebrand

W WHO, World Health Organization

Liste des figures

Figure 1. Évolution bi-phasique de l'infection au SARS-CoV-2, adapté de Cevik et al. (56)	38
Figure 2. Manifestations cliniques non obstétricales du SAPL	60
Figure 3. Mécanismes potentiels de la thrombose dans le SAPL	75
Figure 4. Mécanismes potentiels de la thrombose lors de l'infection au SARS-CoV-2	77
Figure 5. Principales données de la revue de la littérature.....	90
Figure 6. Diagramme de flux de l'étude et principaux résultats.....	98
Figure 7. Courbe de survie sans thrombose selon le statut aCL chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 avec un LA	107

Liste des Tableaux

Tableau 1. Classification de la sévérité de l'infection au SARS-CoV-2 (adapté des données du WHO)	36
Tableau 2. Maladies ou situations associées à la présence d'aPLs, adapté de Anisur Rahman (157).....	55
Tableau 3. Critères de classification révisés du SAPL. Adapté de Miyakis, S. et al. (150)	56
Tableau 4. Manifestations cliniques non classantes du SAPL	59
Tableau 5. Profils de risque de persistance des aPLs adapté de Garcia et al. (180)	62
Tableau 6. Traitements proposés dans le SAPL (hors anticoagulants) (180)	69
Tableau 7. Caractéristiques et paramètres biologiques des 79 patients infectés par le SARS-CoV-2 et avec un LA.....	99
Tableau 8. Caractéristiques et paramètres biologiques des patients avec thrombose	102
Tableau 9. Facteurs associés à la thrombose chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et avec un LA.....	105
Tableau 10. Caractéristiques cliniques et paramètres biologiques des patients suivis	108
Tableau 11. Facteurs associés à la persistance d'auto-anticorps chez les patients infectés par le SARS-CoV-2	110

Introduction

Depuis décembre 2019, un virus, le SARS-CoV-2 est responsable d'innombrables infections et de millions de décès à travers le monde, impactant profondément nos sociétés. La région Grand-Est a connu une première « vague » de patients infectés par le virus en mars-avril 2020, particulièrement importante et responsable d'une mise en tension du système hospitalier. Face à un afflux sans précédent de patients, les services de médecine interne et d'infectiologie se sont retrouvés en première ligne.

Dans ce contexte, nous avons pu observer l'atteinte clinique protéiforme de l'infection par le SARS-CoV-2 et notamment l'incidence forte d'évènements thrombotiques. Nous avons constaté des stigmates d'auto-immunité chez certains patients infectés, avec un allongement du TCA se traduisant par la présence d'un anticoagulant circulatoire lupique (LA) associé à la présence d'anticorps antiphospholipides (aPLs).

Les mécanismes à l'origine de l'apparition des aPLs et du développement du syndrome des antiphospholipides (SAPL) restent méconnus à ce jour même si plusieurs hypothèses sont avancées, impliquant à la fois des facteurs génétiques et des facteurs de risque acquis, notamment des facteurs environnementaux comme les infections.

Nous avons cherché à mieux comprendre ces stigmates d'auto-immunité associés à l'infection au SARS-CoV-2. Ainsi, nous avons constitué une cohorte de patients infectés par le SARS-CoV-2 et testés positifs pour le LA et avons recherché systématiquement la présence d'aPLs et d'autres auto-anticorps associés. Nous

avons évalué l'association des aPLs avec les évènements thrombotiques et leur persistance dans le temps.

Avant de rapporter notre travail, nous présenterons dans un premier temps l'infection au SARS-CoV-2, avant d'introduire les aPLs et le SAPL. Ensuite, nous développerons les mécanismes de la thrombose dans le COVID-19 et le SAPL et enfin nous présenterons un état de la littérature sur l'occurrence des aPLs dans le contexte de l'infection au SARS-CoV-2 et des infections plus généralement.

I. Le SARS-CoV-2

Le syndrome respiratoire aigu sévère au coronavirus-2 (SARS-CoV-2) a été identifié pour la première fois à Wuhan, Hubei en Chine, en décembre 2019. Fin décembre 2019, plusieurs établissements de santé de Wuhan ont signalé des clusters de patients atteints d'une pneumonie de cause inconnue (1). Le séquençage du virus, à partir d'échantillons des voies respiratoires, a permis d'identifier un nouveau coronavirus, nommé nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) (2–4). Le début de l'épidémie en Chine coïncidait avec le nouvel an chinois et les voyages entre les villes avant le festival ont facilité la transmission du virus. Ainsi, le virus s'est rapidement propagé à d'autres villes de la province du Hubei et à d'autres parties de la Chine. En un mois, il s'est répandu massivement dans les 34 provinces chinoises. Le 30 janvier 2020, l'OMS a déclaré l'épidémie de nouveau coronavirus, une urgence de santé publique de portée internationale (5). Le 11 février, le Comité international de taxonomie des virus a nommé le nouveau coronavirus « SARS-CoV-2 » et l'OMS a nommé la maladie « COVID-19 » (6). La transmission rapide du virus et l'abondance des voyages internationaux ont permis une propagation mondiale rapide du COVID-19 amenant à

déclarer le SARS-CoV-2 responsable de la pandémie à COVID-19 le 11 mars 2020 (5).

Le virus n'avait à priori jamais infecté les humains de manière durable, son efficacité de transmission de personne à personne et son niveau relativement élevé de morbidité et de mortalité (en particulier chez les personnes âgées et celles avec comorbidités) ont fait de lui le parfait candidat d'une maladie infectieuse émergente et d'une pandémie.

A la date du 07 avril 2021, il y avait 132 567 503 cas et 2 876 350 décès déclarés d'après les données de l'université JOHN HOPKINS (7).

a) Caractéristiques du virus

- *Caractéristiques virologiques générales :*

Membre de la famille des Coronavirus, le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN simple brin, non segmenté de polarité positive (8). Cette polarité positive, comme celle des ARN messagers, permet à l'ARN viral d'être immédiatement traduit par la cellule hôte. La famille des coronavirus peut infecter les mammifères et les espèces aviaires et est subdivisée en genres α , β , γ et δ . Les genres α et β touchent exclusivement les mammifères, alors que les coronavirus γ peuvent également toucher les espèces aviaires. Les coronavirus humains tels que 229E et NL63 sont peu pathogènes (responsables de rhinite notamment) et appartiennent au groupe des coronavirus α . Avec le SARS-CoV et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), le SARS-CoV-2 appartient au groupe des coronavirus β . Semblable au SARS-CoV, le SARS-CoV-2 se transmet principalement par gouttelettes respiratoires et par contact direct (9).

Le SARS-CoV-2 se lie aux récepteurs des cellules de l'hôte, puis pénètre dans les cellules par endocytose ou fusion membranaire. Une fois que le contenu viral est libéré à l'intérieur des cellules hôtes, l'ARN viral pénètre dans le noyau pour la réplication. Ensuite, de nouvelles particules virales sont fabriquées et relâchées en dehors de cellules hôtes (10).

Les coronavirus sont constitués de quatre protéines structurales : Spike (S), membrane (M), enveloppe (E) et nucléocapside (N), conservées dans la famille des coronavirus.

La plupart des protéines codées par SARS-CoV-2 ont une longueur similaire aux protéines correspondantes du SARS-CoV. Sur les quatre gènes structurels, le SARS-CoV-2 partage plus de 90% d'identité d'acides aminés avec le SARS-CoV, à l'exception du gène S, qui diverge (11).

La protéine Spike est composée d'une glycoprotéine trimétrique transmembranaire dépassant de la surface virale, déterminant la diversité des coronavirus et le tropisme de l'hôte. Elle comprend deux sous-unités fonctionnelles, responsables de la liaison au récepteur de la cellule hôte (sous-unité S1) et de la fusion des membranes virale et cellulaire (sous-unité S2) (12). A l'intérieur de la sous-unité S1, la région Receptor Binding Domain (RBD) est responsable de la liaison au récepteur sur la cellule cible (13).

À l'instar d'autres coronavirus, le SARS-CoV-2 a besoin d'une protéolyse de la protéine S pour activer la voie endocytaire. Il a été montré que les protéases hôtes participent au clivage de la protéine S et activent l'entrée du SARS-CoV-2, y compris la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2), la cathepsine L et la furine (10,14). La TMPRSS2 est fortement exprimée dans plusieurs tissus et est co-exprimée avec

ACE2 dans les cellules épithéliales nasales, les poumons et les bronches, ce qui pourrait expliquer une partie du tropisme tissulaire du virus (15).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) a été identifiée comme le récepteur fonctionnel du SARS-CoV (12). L'analyse structurale et fonctionnelle a montré que la protéine spike du SARS-CoV-2 comme le SARS-CoV est liée à l'ACE-2, mais avec une affinité dix fois plus élevée. Les récepteurs ACE-2 se trouvent sur les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires, les entérocytes gastro-intestinaux, les cellules endothéliales artérielles et veineuses et les cellules musculaires lisses artérielles notamment (16). Ces localisations d'ACE-2 expliquent l'excrétion du SARS-CoV-2 et la transmission potentielle par les voies respiratoire et entérique.

- *Comparaison avec d'autres coronavirus :*

Les coronavirus humains, tels que le HCoV-229E et le HCoV-OC43, sont connus depuis longtemps pour circuler dans la population et avec le HCoV-NL63 et le HCoV-HKU1, plus récemment identifiés, ils provoquent des infections saisonnières et généralement bénignes des voies respiratoires associées à des symptômes de type « rhume ». À l'opposé, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le SARS-CoV-2, apparus chez l'homme au cours des 20 dernières années, sont hautement pathogènes. Le SARS-CoV-2 partage 79% de séquence génomique avec le SARS-CoV et 50% avec le MERS-CoV. Son organisation génomique est partagée avec d'autres coronavirus β (11).

Ces trois infections se manifestent habituellement par de la fièvre et de la toux, avec une atteinte des voies respiratoires inférieures. La confirmation de l'infection requiert un test de réaction en chaîne par polymérase ou polymerase chain reaction (PCR) sur

un échantillon des voies respiratoires (de type prélèvement naso-pharyngé), mais un diagnostic clinique peut être établi selon les symptômes, l'existence d'un contage et l'imagerie thoracique. Aucune thérapie antivirale efficace spécifique de ces coronavirus n'a été identifiée et les patients sont le plus souvent traités par des soins standards.

Le taux de mortalité du SARS est évalué à 9,6%. Le MERS a un taux global de mortalité de 34,4% (17). Le SARS-CoV-2 semble cependant plus infectieux et moins virulent que le SARS-CoV, avec un taux de létalité plus faible évalué entre 0,5 et 1% des patients infectés (18,19). Le pronostic défavorable est associé à un âge avancé et à des problèmes de santé sous-jacents (9).

- *Origine animale :*

Les premiers cas de COVID-19 diagnostiqués en Chine étaient liés épidémiologiquement à un marché d'animaux à Wuhan. Le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 sont étroitement liés et pourraient provenir tous deux des chauves-souris, servant d'hôte réservoir pour ces deux virus. Alors que les civettes de palmier et les rats laveurs ont été reconnus comme hôtes intermédiaires pour la transmission zoonotique du SARS-CoV entre les chauves-souris et les humains, l'hôte intermédiaire du SARS-CoV-2 reste inconnu (8).

L'émergence fréquente de maladies liées aux coronavirus chez l'homme ainsi que la détection de nombreux coronavirus chez les chauves-souris, y compris de nombreux coronavirus liés au SARS (SARS-CoV), suggèrent que la transmission zoonotique pourrait se poursuivre entre les chauves-souris et les humains (3).

Plusieurs virus apparentés au SARS-CoV-2 ont été identifiés chez les pangolins et les souches isolées ou séquencées à partir de pangolins sont étroitement liés au SARS-

CoV-2, présentant une similitude de séquence de 92,4%. Cependant, contrairement aux chauves-souris, qui transportent sainement les coronavirus, les pangolins infectés ont montré des signes cliniques et des changements histologiques, notamment une pneumonie interstitielle et une infiltration de cellules inflammatoires dans divers organes. Ces anomalies suggèrent que les pangolins sont peu susceptibles d'être le réservoir de ces coronavirus, mais qu'ils ont plus probablement acquis les virus après le débordement des hôtes naturels (20).

- *Variations génétiques :*

Tous les virus mutent. Les virus à ARN ont généralement des taux de mutation plus élevés que les virus à ADN. Les coronavirus mutent cependant moins que la plupart des virus à ARN car ils codent une enzyme qui corrige certaines des erreurs commises lors de la réplication. Dans la plupart des cas, le devenir d'une souche mutée est déterminé par la sélection naturelle. Ainsi, les mutations conférant un avantage concernant la réplication virale, la transmissibilité ou l'échappement au système immunitaire augmenteront en fréquence (21).

Un variant du SARS-CoV-2 présentant une substitution D614G dans le gène codant pour la protéine Spike est apparu fin janvier-début février 2020. Il a remplacé la souche initiale du SARS-CoV-2 identifiée en Chine et est devenu en juin 2020 le virus dominant en circulation dans le monde. Il se traduit par une infectiosité et une transmissibilité accrues, mais n'augmente pas la sévérité de la maladie (22). En août et septembre 2020, un variant du SARS-CoV-2 lié à l'élevage de visons a été identifié au Danemark appelé « cluster 5 ». Une diminution de l'étendue et la durée de la protection immunitaire après une infection naturelle ou une vaccination a été évoquée initialement, mais la propagation de ce variant est restée limitée (23). Le 14 décembre

2020, les autorités du Royaume-Uni ont notifié à l'OMS un variant désigné B.1.1.7. Ce variant aurait une transmissibilité accrue, mais n'entraîne pas de changement dans la sévérité de la maladie (24). Le 18 décembre, les autorités nationales sud-africaines ont annoncé avoir détecté un nouveau variant du SARS-CoV-2, nommé 501Y.V2. Ce variant est associé à une charge virale plus élevée et à une capacité accrue à échapper au système immunitaire (25). Un autre variant extrêmement contagieux, dénommé P.1, circule au Brésil. Ce variant a été impliqué dans la flambée d'infections ayant frappé Manaus, en Amazonie brésilienne (25).

b) Épidémiologie

- *Mode de transmission, taux de reproduction et de létalité :*

La propagation du virus se fait surtout par gouttelettes, avec une contamination lors de la parole ou par contact avec une surface sur lesquelles les gouttelettes se sont déposées. Des particules plus petites (aérosols), qui pourraient persister dans l'air longtemps et pénétrer profondément dans les poumons lorsqu'elles sont inhalées sont également en cause (26,27). La transmission du virus à travers la surface oculaire et la présence prolongée d'ARN viral du SARS-CoV-2 dans les échantillons fécaux ont également été documentées (11,28). Les coronavirus peuvent persister sur des surfaces inanimées pendant des jours, ce qui pourrait également être le cas pour le SARS-CoV-2 et pourrait poser un risque prolongé de contamination (29).

La charge virale du SARS-CoV-2 dans les échantillons des voies respiratoires supérieures est plus élevée au cours de la première semaine de symptômes. Le risque d'excrétion du virus pharyngé est donc très élevé au début de l'infection (30). Il est par ailleurs possible que les infections non documentées représentent une bonne part des

contaminations en raison de la forte transmissibilité du virus au cours de la maladie bénigne ou de la période asymptomatique (31). Une personne peut être contagieuse 48-72h avant l'apparition des premiers symptômes et certaines études suggèrent que 44% des transmissions se feraient à la phase pré-symptomatique (32).

Le R_0 ou taux de reproduction de base est le nombre moyen de personnes qu'une personne contagieuse peut infecter. Ce taux s'applique et se calcule à partir d'une population qui est entièrement susceptible d'être infectée, donc ni vaccinée, ni immunisée contre cet agent infectieux (33). Le R_0 contribue à estimer le temps de doublement du nombre de victimes d'une épidémie et permet également de déterminer la proportion minimale au sein d'une population qui doit être immunisée par l'infection naturelle ou par vaccination pour empêcher le déclenchement ou la persistance d'une épidémie. On parle alors d'effet d'immunité collective (immunité grégaire, *herd immunity*) pour désigner le pourcentage de la population qui doit être immunisée pour que l'épidémie cesse (34). Lors de la diffusion initiale du virus en Chine, dans la courbe épidémique jusqu'au 4 janvier 2020, le taux de croissance épidémique était de 0,10 par jour (IC à 95%, 0,050 à 0,16) et le temps de doublement était de 7,4 jours (IC à 95%, 4,2 à 14). Le R_0 était estimé à 2,2 (IC à 95%, 1,4 à 3,9) (35). Il est généralement admis que le SARS-CoV-2 est plus transmissible que le SARS-CoV et le MERS-CoV. Un R_0 estimé à 2,5 (de 1,8 à 3,6) a été proposé pour le SARS-CoV-2, contre 2,0 à 3,0 pour le SARS-CoV (17).

Le taux de létalité est estimé par le Case Fatality Rate (CFR), qui rapporte le nombre de décès aux cas confirmés. Il varie donc selon les capacités de dépistage. Le taux de mortalité réel du COVID-19 n'est actuellement pas connu. Le taux de létalité est variable, selon l'existence de comorbidités et selon les capacités des structures de soins notamment. Dans une cohorte chinoise ce taux pouvait atteindre 49% pour

certaines populations avec des comorbidités préexistantes telles que le diabète, les maladies respiratoires, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension et les antécédents oncologiques. L'absence de comorbidités faisait nettement baisser le taux de létalité à 0,9% (35). Il varie également selon les capacités des système de soins (36). D'après les données de l'université JOHN HOPKINS, le Case Fatality rate en France est estimé à 2.2%, toutes populations confondues en prenant en compte les décès jusque mars 2021 (37).

- *Populations touchées :*

Toutes les tranches d'âge sont sensibles à l'infection par le SARS-CoV-2 et l'âge médian de l'infection est d'environ 50 ans (38,39). Cependant, les manifestations cliniques diffèrent avec l'âge. En général, les hommes plus âgés (> 60 ans), atteints de comorbidités sont plus susceptibles de développer une maladie respiratoire sévère nécessitant une hospitalisation ou à risque de décès, alors que la plupart des jeunes et des enfants ne souffrent que de maladies bénignes (pas de pneumonie ou pneumonie légère) ou sont asymptomatiques (40). Dans les premières cohortes chinoises, l'âge médian des patients était de 59 ans (étendue : 15 à 89 ans), et 56% étaient de sexe masculin (35).

- *Facteurs de risque :*

Concernant les facteurs de risque de formes sévère, l'âge et le sexe semblent être les facteurs de risque et de sévérité les mieux établis (41). Le Centre Chinois de Contrôle et de Prévention des Maladies a rapporté dans une étude portant sur 44 672 personnes (1 023 décès), les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le diabète, les maladies respiratoires et les cancers comme étaient associés à un risque accru de

décès (42). Une enquête transversale menée au Royaume-Uni auprès de 16 749 patients hospitalisés pour un COVID-19 a montré un risque de décès plus élevé pour les patients atteints de maladies cardiaques, pulmonaires et rénales, ainsi que de cancer, de démence et d'obésité (HR de 1,19-1,39 après correction pour l'âge et le sexe) (43).

La sensibilité à l'infection et la gravité pourraient également être liées à des variables génétiques de l'hôte associées à la réponse immunitaire innée notamment (44). Une étude d'association génétique a identifié un groupe de gènes sur le chromosome 3 comme un locus de risque d'insuffisance respiratoire lors d'une infection par le SARS-CoV-2. Cette étude, comprenant 3199 patients hospitalisés et témoins, révèle qu'il s'agit du principal facteur de risque génétique d'infection et d'hospitalisation sévère des patients infectés par le SARS-CoV-2 (45). D'autres études ont par la suite confirmé l'implication du chromosome 3 (46) et certains variants de gènes portés par le chromosome 3 pourraient jusqu'à doubler le risque de COVID-19 sévère (47). Sur ce chromosome se trouve notamment le gène IFNAR2, codant pour un récepteur cellulaire à l'Interféron.

Par ailleurs, Zhang et al. ont identifié chez 3,5% des patients atteints d'une pneumopathie sévère au COVID-19 des anomalies génétiques dans 13 loci (situés sur le chromosome 3, mais également sur d'autres chromosomes) impliqués dans l'induction et l'amplification de la réponse IFN α dépendantes du TLR3 et de l'IRF7 (48). Certains génotypes HLA de classe I et II ont déjà été associés à la sévérité de l'infection au SARS (49) et Toyoshima et al. ont pu montrer l'implication d'allèles HLA de classe I dans la sévérité de l'infection au SARS-CoV-2 (50). D'autres études ont identifié le groupe sanguin ABO (avec le type O protecteur) comme facteur de sensibilité au COVID-19, mais les résultats sont contradictoires (46).

L'origine ethnique est aussi considérée comme facteur de risque d'infection ou de gravité. Ainsi les patients asiatiques et noirs auraient une probabilité augmentée d'infection et les patients asiatiques seraient plus à risque de faire des formes graves (51).

c) Manifestations cliniques

- *Présentation clinique habituelle et classification de la sévérité :*

Le COVID-19 se manifeste par un large spectre clinique, allant de l'absence de symptômes au choc septique et à la défaillance multi viscérale.

La période d'incubation du COVID-19 pourrait s'étendre jusqu'à 14 jours, avec un délai médian de 4 à 5 jours entre l'exposition et l'apparition des symptômes. Une étude a rapporté que 97,5% des personnes atteintes de COVID-19 présentant des symptômes, le fera dans les 11,5 jours suivant l'infection par le SARS-CoV-2. La période allant de l'apparition des symptômes du COVID-19 au décès varie de 1 à 6 semaines avec une médiane de 14 jours. Le délai dépend de l'âge du patient et de la présence d'autres comorbidités (52).

La sévérité de l'infection au SARS-CoV-2 est classée selon les symptômes présentés en légère, modérée, sévère et critique. (Tableau 1)

Dans la cohorte de Huang et al., portant sur 41 patients admis dans un hôpital de Wuhan jusqu'au 2 janvier 2020, les symptômes les plus courants au début de la maladie étaient la fièvre (98% des patients), la toux (76%) et les myalgies ou la fatigue (44%). Une dyspnée s'est développée chez 55% des patients (délai médian entre le début de la maladie et la dyspnée : 8 jours). 63% des 41 patients avaient une lymphopénie. Tous les patients avaient une pneumonie avec un scanner pathologique (53). Dans la cohorte de Guan et al., portant sur 1099 patients admis dans différents

hôpitaux de Chine jusqu'au 29 janvier, les symptômes les plus courants étaient la fièvre (43,8% à l'admission et 88,7% pendant l'hospitalisation) et la toux (67,8%). La diarrhée était peu fréquente (3,8%). La période d'incubation médiane était de 4 jours (intervalle interquartile, 2 à 7). À l'admission, l'opacité en verre dépoli était le résultat radiologique le plus courant au scanner (56,4%) (39).

Pour résumer, les symptômes les plus courants sont la fièvre, la fatigue et la toux sèche. Les symptômes moins courants comprennent les expectorations, les maux de tête, l'hémoptysie, la diarrhée, l'anorexie, les maux de gorge, les douleurs thoraciques, les frissons, les nausées et vomissements. Des troubles olfactifs et gustatifs peuvent également être présents (54).

Tableau 1.

Classification de la sévérité de l'infection au SARS-CoV-2 (adapté des données du WHO)

Sévérité	Manifestations cliniques
Légère	Fièvre, toux sèche, fatigue, expectorations, douleurs laryngées, céphalées, myalgies ou arthralgies, frissons, nausées ou vomissements, congestion nasale, anosmie, agueusie
Modérée	Fièvre persistante, dyspnée, signes précoces de pneumonie au scanner (opacités en verre dépoli multiples prédominant en périphérie des poumons et/ou épaissement vasculaire, bronchogramme aérique, ou signe du halo)
Sévère	Dyspnée et fréquence respiratoire >30c/min, saturation sanguine en O ₂ ≤93%, rapport PaO ₂ /FiO ₂ <300, infiltration pulmonaire au scanner > 50%
Critique	Défaillance respiratoire, choc septique, défaillance multi-viscérale, insuffisance rénale aigue, évènements thromboemboliques (AVC, SCA), coagulation intra vasculaire disséminée

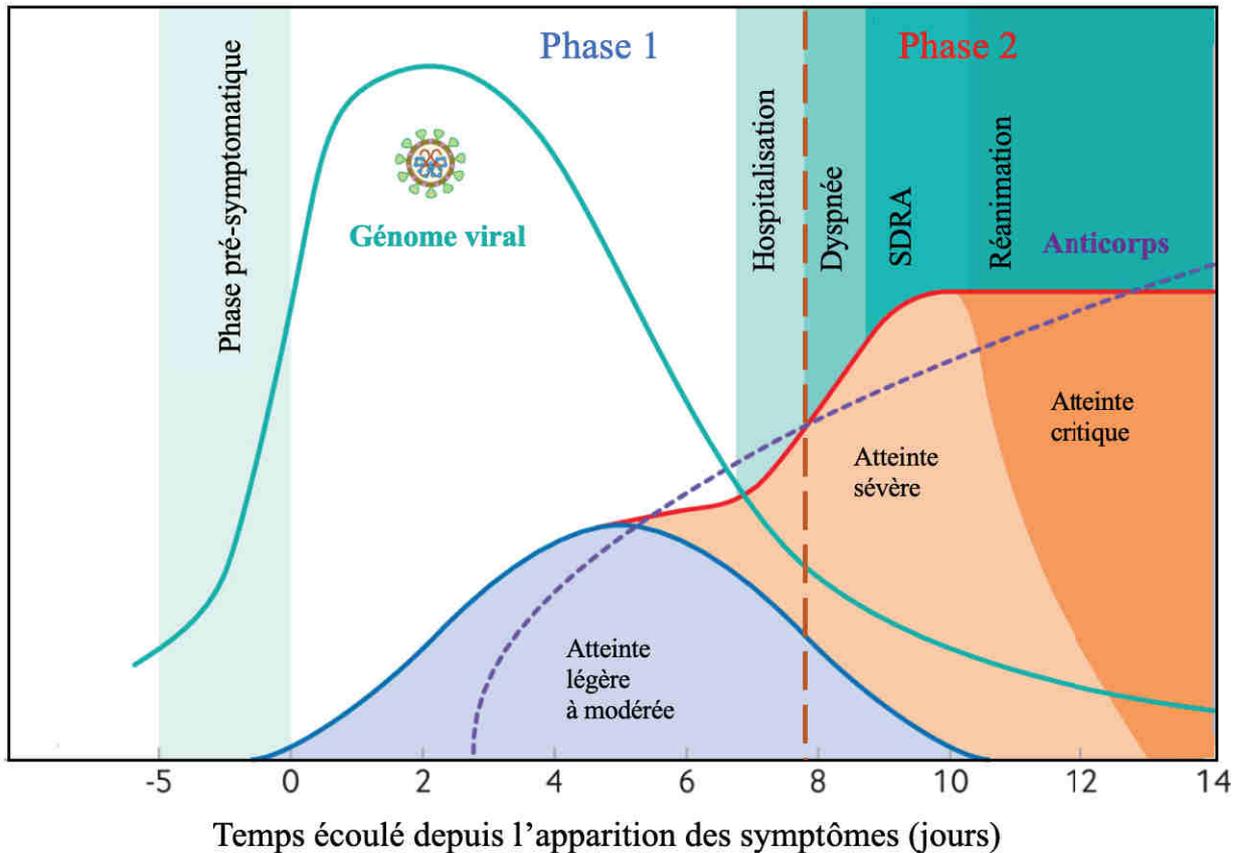
- *Une évolution bi-phasique :*

Il semble clairement se distinguer deux phases lors de l'infection (Figure 1).

Durant la première phase, les patients présentent des symptômes respiratoires et systémiques légers tels que toux sèche, malaise et fièvre, dyspnée modérée. C'est la phase où le virus se réplique le plus. Une réponse adéquate du système immunitaire inné et adaptatif peut éliminer le virus et empêcher la progression de la maladie. La deuxième phase de la maladie débute généralement dans un délai de 8 à 10 jours après le début des symptômes et correspond à un emballement du système immunitaire avec syndrome inflammatoire systémique, parfois appelé syndrome de tempête cytokinique ou orage cytokinique. Les patients ont alors des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL) -2, IL-6, IL-7 et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et peuvent développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et une défaillance multi viscérale, principales causes de mortalité du COVID-19. La réplication virale décroît et les patients développent des anticorps dirigés contre le virus (55).

Figure 1.

Évolution bi-phasique de l'infection au SARS-CoV-2, adapté de Cevik et al. (55)



Abréviations : SDRA, Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

- *Atteinte respiratoire* :

L'atteinte respiratoire est centrale dans l'infection au SARS-CoV-2 et peut avoir différents degrés de gravité. La dyspnée et la pneumonie se développent avec un délai médian de 8 jours après le début de la maladie. Aux premiers jours de l'infection virale les patients peuvent avoir une dyspnée légère à modérée et de la toux traduisant l'inflammation locale. Des signes précoces de pneumopathie peuvent alors être visibles au scanner, mais sont inconstants (56). Les cellules pulmonaires et notamment les pneumocytes de type II ont des récepteurs ACE-2, permettant au virus de pénétrer dans le poumon après être descendu le long des voies respiratoires. L'antigène du SARS-CoV-2 a pu être détecté dans les voies respiratoires supérieures,

l'épithélium des bronchioles, l'épithélium de la glande sous-muqueuse, ainsi que dans les pneumocytes de type I et de type II, les macrophages alvéolaires et les membranes hyalines des poumons (57). Suite à la réplication virale, le système immunitaire va intervenir et participer à l'inflammation locale.

L'évolution péjorative sur le plan pulmonaire est associée à une inflammation locale et systémique marquée.

La forme la plus sévère correspond au Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA), qui est caractérisé par une détresse respiratoire associée à une hypoxémie et la présence d'infiltrats bilatéraux à l'imagerie thoracique (58). La proportion de patients atteints de COVID-19 qui ont un SDRA diagnostiqué sur la base de critères d'oxygénation varie entre 20% et 67% chez les patients admis à l'hôpital et est de 100% chez les patients ventilés mécaniquement (59). Le SDRA correspond à des lésions inflammatoires aiguës et diffuses dans la barrière alvéolaire-capillaire associées à une augmentation de la perméabilité vasculaire et à une compliance réduite, compromettant les échanges gazeux et provoquant une hypoxémie (60). Sur le plan histologique, ce tableau clinique correspond à des dommages alvéolaires diffus. Il s'agit d'un dommage permanent des cellules endothéliales capillaires et des cellules épithéliales des alvéoles, avec une fuite conséquente de liquide riche en protéines dans l'espace interstitiel et alvéolaire, aboutissant finalement à la formation de membranes hyalines (61). Par la suite, la prolifération de fibroblastes et myofibroblastes peut être responsable de l'organisation de la pneumonie puis de l'évolution vers la fibrose pulmonaire (59). L'atteinte vasculaire associée (l'endothélium a aussi des récepteur ACE-2) participe à la gravité de l'atteinte respiratoire et se traduit histologiquement par des thromboses intra-capillaires.

- *Manifestations thrombotiques :*

Une forte tendance thrombotique parmi les patients atteints de COVID-19 sévère a rapidement été observée. Parmi les atteintes macro-vasculaires, il s'agit non seulement de thromboses veineuses, mais aussi de thromboses artérielles, de filtres d'hémodialyse, d'équipements d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). Dans une méta-analyse de 42 études portant sur les taux d'incidence des thromboses chez des patients hospitalisés pour un COVID-19, le taux global de thromboses veineuses était de 21%, le taux global de thromboses veineuses profondes était de 20%, le taux global d'embolies pulmonaires était de 13% et le taux global de thromboses artérielles était de 2%. Ces évènements thrombotiques étaient associés à la mortalité, ainsi le taux de mortalité parmi les patients avec thrombose était de 23% vs 13% chez les patients sans thrombose (62). A titre de comparaison, le taux d'incidence des thromboses veineuses lors d'infections aiguës a pu être estimé jusqu'à 15.5% (63).

La coagulopathie touche aussi les micro-vaisseaux et plusieurs équipes ont pu mettre en évidence l'existence de micro-thrombi sur des autopsies de poumon ou de cœur de patients décédés du COVID-19 (64,65), ainsi qu'au niveau cérébral (66).

Cette coagulopathie est caractérisée sur le plan biologique essentiellement par une augmentation des produits de la dégradation de la fibrine tels que les D-dimères. Dans la cohorte de Guan et al, 43,2% (195/451) des patients non sévèrement atteints et 59,6% (65/109) des patients présentant une maladie sévère avaient un taux de D-dimères supérieur à 500 ng/ml à l'admission. Le taux basal des D-dimères et/ou leur évolution au cours de la maladie étaient associés à un mauvais pronostic (39). Dans l'étude rétrospective de Tang et al, portant sur 449 patients présentant un COVID-19

sévère en Chine, le taux de D-dimères était fortement corrélé à la mortalité à 28 jours (67).

Les premières descriptions de la coagulopathie associée au COVID-19 l'ont identifiée comme une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (68). Cependant, la plupart des patients maintiennent des niveaux normaux de fibrinogène et de plaquettes, suggérant une coagulopathie unique, distincte des descriptions traditionnelles de la coagulopathie induite par le sepsis (67). Un allongement du TCA a été identifié chez de nombreux patients, surtout ceux présentant une infection sévère. Bowles et al. ont mis en évidence cet allongement chez 20% des patients sévères (69) et Helms et al. chez près de 88% des patients (70). L'incidence de la thrombocytopénie est relativement faible dans le COVID-19 (39). L'allongement du temps de prothrombine (TP) a été associé avec la sévérité du COVID-19 (71). La Société internationale sur la thrombose et l'hémostase (ISTH) a publié les lignes directrices pour la prise en charge de la coagulopathie dans le COVID-19 et a recommandé le dépistage et la surveillance des marqueurs d'hémostase de routine précédemment cités (72). Les mécanismes de l'atteinte thrombotique dans l'infection au SARS-CoV-2 seront développés dans un paragraphe dédié (III.b).

- *Manifestations auto-immunes et inflammatoires :*

Des manifestations auto-immunes ou inflammatoires imputées à l'infection par le SARS-CoV-2, bien que rares, ont été rapportées. Ces manifestations cliniques peuvent se développer au cours ou au décours de l'infection. L'atteinte neurologique auto-immune supporte l'idée d'une imputabilité directe du virus dans la rupture de tolérance immunitaire. En effet, des neuropathies inflammatoires aiguës ressemblant au syndrome de Guillain-Barré ainsi que des encéphalites ont été rapportées chez des

patients atteints de COVID-19 (73). Plusieurs études suggèrent que des anticorps auto-réactifs sont présents chez certains patients atteints de COVID-19 et peuvent atteindre le cerveau (74,75). Par ailleurs, Kreye et al. ont identifié des anticorps neutralisant le SARS-CoV-2 de haute affinité réagissant de manière croisée avec les auto-antigènes de mammifères, y compris les auto-antigènes trouvés dans le système nerveux central (76).

Plusieurs cas pédiatriques d'infection au SARS-CoV-2, se traduisant par de la fièvre et des signes d'inflammation systémique avec des caractéristiques communes à la maladie de Kawasaki, ont été rapportés. Un rôle des agents infectieux a déjà été proposé dans la pathogenèse de la maladie de Kawasaki (77). Ce syndrome apparenté à la maladie de Kawasaki a été nommé syndrome inflammatoire multi-systémique chez l'enfant (MIS-C). Par rapport à la maladie de Kawasaki, les patients sont souvent plus âgés et présentent plus de signes d'atteinte cardiaque, de choc, de syndrome d'activation macrophagique (SAM) et nécessitent plus fréquemment une corticothérapie (78,79).

Des cas de lupus érythémateux systémique (LES) de novo ont été rapportés (80,81) ainsi que quelques cas de vascularites à ANCA (82,83), mais dans ces situations, l'imputabilité du virus n'a pas pu être prouvée. Plusieurs cas d'arthrites ont été rapportés, mais l'imputabilité du COVID-19 est difficile à prouver, les recherches de virus dans le liquide synovial étaient négatives (84,85). Plusieurs types de manifestations cutanées ont été décrits suite au COVID-19 avec entre autre des engelures acrales, des éruptions urticariennes, des érythèmes diffus, que l'on peut retrouver dans certaines pathologies auto-immunes (86).

d) Manifestations paracliniques

- *Manifestations biologiques :*

Les manifestations biologiques les plus évocatrices du diagnostic de COVID-19 sont une élévation des neutrophiles, une lymphopénie, une augmentation de la Lactate Déshydrogénase (LDH), une augmentation des alanine aminotransférases (ALAT), une augmentation des aspartate aminotransférases (ASAT), une augmentation de la C-Reactive Protein (CRP), une élévation de la troponine, un allongement du TCA, une augmentation des D-Dimères (87).

Concernant la lymphopénie : dans la cohorte de Guan et al., la lymphocytopenie était présente chez 83,2% des patients à l'admission (39). Elle représenterait un biomarqueur prédictif de la morbidité et de la mortalité (53). Chez certains patients, il a été rapporté que la lymphopénie affectait les lymphocytes T (LT) CD4 + et LT CD8 +, les lymphocytes B (LB) et les Natural Killers (NK). Certaines études suggèrent que l'infection par le SARS-CoV-2 a un impact préférentiel sur les LT CD8+. La lymphopénie transitoire est une caractéristique commune de nombreuses infections virales respiratoires, comme la grippe A ou le virus respiratoire syncytial, mais la lymphopénie dans ces autres infections survient généralement pendant 2 à 4 jours autour de l'apparition des symptômes et se rétablit rapidement. La lymphopénie associée au COVID-19 peut être plus sévère ou persistante que dans ces autres infections et semble être plus sélective pour les lignées de LT. De plus, les LT CD8+ et NK présentent souvent un phénotype dit « épuisé » (88).

Quelques cas d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) ont été rapportés, associés à une infection par le SARS-CoV-2, à anticorps chaud et froids (89) et une thrombopénie peut survenir dans près de 30% des cas d'infections à coronavirus (90).

- *Diagnostic positif :*

Le diagnostic positif de COVID-19 est généralement basé sur la détection du virus au moyen d'un test par Reverse-Transcriptase PCR (RT-PCR) (91). De nombreux kits de détection d'acide nucléique viral ciblant les gènes ORF1b, N, E ou S sont disponibles dans le commerce. Le temps de détection varie de quelques minutes à quelques heures selon la technologie (92). La sensibilité du test est variable, notamment en fonction du délai par rapport au début des symptômes et de la technique employée (93). Bien que le SARS-CoV-2 ait été détecté à partir de diverses sources respiratoires, y compris des prélèvements de gorge, de la salive oro-pharyngée postérieure, des prélèvements naso-pharyngés, des expectorations et du liquide bronchique, la charge virale est plus élevée dans les échantillons des voies respiratoires inférieures. La technique de prélèvement actuellement privilégiée est naso-pharyngée postérieure. Par ailleurs, de l'acide nucléique viral a également été trouvé dans des échantillons du tractus intestinal ou du sang même lorsque les échantillons respiratoires étaient négatifs (94).

Le scanner thoracique peut se substituer dans certains cas au frottis naso-pharyngé pour le diagnostic du COVID-19. Sa sensibilité a été évaluée jusqu'à 98% (95) et sa spécificité à 43% (96). L'atteinte radiologique typique consiste en des images bilatérales en verre dépoli pendant la phase initiale, suivies de l'apparition de condensations (97). Plus de deux lobes sont fréquemment affectés. Les condensations sont généralement arrondies et présentes à la périphérie de la région sous-pleurale. Les cas les plus graves présentent plus de condensations avec modifications architecturales et broncheectasies de traction, ainsi qu'une hypertrophie des ganglions lymphatiques et des épanchements pleuraux (98). A noter que l'imagerie peut être normale surtout dans les formes les moins sévères. Dans la

cohorte de Guan et al., les radiographies ou scanners étaient normaux chez 157 des 877 patients (17,9%) avec une maladie non sévère et chez 5 des 173 patients (2,9%) avec une maladie grave (39).

Les tests antigéniques pour le COVID-19 diagnostiquent une infection active en détectant les protéines virales du SARS-CoV-2 dans différents types d'échantillons. Ils sont disponibles sous forme de tests de diagnostic rapide de détection d'antigène à usage unique qui peuvent être lus visuellement ou traités et lus à l'aide d'un petit appareil portable. Ils emploient des techniques immuno-enzymatiques ou immuno-fluorescentes en « sandwich » le plus souvent. Ils peuvent être effectués en dehors du laboratoire et fournir un résultat dans un délai de 15 à 20 minutes. Ces tests rapides peuvent être produits beaucoup plus rapidement et moins cher. Bien que ces tests puissent être très spécifiques, ils ne sont généralement pas aussi sensibles que les tests moléculaires. L'OMS recommande un minimum de 80% de sensibilité et de 97% de spécificité (99).

Les tests sérologiques détectent les anticorps dirigés contre la protéine N ou S et peuvent compléter le diagnostic, en particulier dans les phases tardives ou dans le cadre d'études rétrospectives. Cependant, l'étendue et la durée des réponses immunitaires ne sont pas encore claires. Par ailleurs, les tests sérologiques disponibles diffèrent dans leur sensibilité et leur spécificité. Enfin ces tests ne prennent pas en compte ou partiellement la réponse immunitaire T qui semble importante dans la réponse « mémoire » au virus (100).

e) Principes de prise en charge

- *Repositionnement thérapeutique* :

Au début de la pandémie, le repositionnement thérapeutique de molécules déjà existantes était prévalant. Des traitements antiviraux et immuno-modulateurs ont été essayés avec plus ou moins de succès sur la base des premières découvertes sur la physiopathologie du virus *in vitro* et *in vivo*. Hormis la dexaméthasone et les traitements anticoagulants, la plupart des traitements « repositionnés » n'ont pu montrer une balance bénéfice-risque favorable.

Le traitement par chloroquine ou hydroxychloroquine (associés ou non à l'azithromycine) reste sans doute le traitement le plus controversé. Des études préliminaires *in vitro* avaient montré une efficacité dans le contrôle de l'infection par le SARS-CoV-2 des cellules hôtes (101,102). Cependant les études observationnelles cliniques n'ont pas montré de bénéfice (103,104) et le traitement peut se solder par un allongement de l'intervalle QT potentiellement délétère.

Le Lopinavir, est un inhibiteur de l'aspartate protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), utilisé depuis longtemps dans le traitement de l'infection par le VIH. Le Ritonavir peut augmenter la concentration de Lopinavir en inhibant le cytochrome P450. Le traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité clinique, notamment sur la mortalité (105,106).

Le Remdesivir, un inhibiteur de l'ARN polymérase, est un promédicament monophosphate qui se métabolise en un analogue de nucléoside triphosphate C- adénosine actif et montre une activité contre les virus à ARN. Des études ont montré son efficacité *in vitro* contre le SARS-CoV-2 (101). Une étude publiée dans le NEJM a mis en évidence un effet sur la vitesse de récupération (107). Cependant, l'étude européenne Discovery n'a pas montré de bénéfice, en termes de survie notamment,

aussi l'OMS ne recommande pas son utilisation (108). Le traitement peut par ailleurs de compliquer de cytolyse, d'éruptions cutanées, et d'insuffisance rénale.

Le Tocilizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur à l'interleukine-6 (IL-6R) a été utilisé sur le rationnel de l'hyperproduction d'IL-6 lors de la seconde phase de la maladie (orage cytokinique). Il a pu montrer son efficacité pour atténuer l'inflammation (109), mais n'a pas montré de bénéfices nets en termes de mortalité notamment chez les patients avec une forme modérée (110) ou sévère (111), aussi son utilisation n'est pas recommandée.

Les interférons de type I (interférons α et β) font partie des premières cytokines induites par les infections virales et constituent l'un des principaux moteurs des réponses immunitaires innées dans le poumon (112). L'interféron- β a pu montrer une efficacité in vitro dans l'infection au MERS-CoV et au SARS-CoV et in vivo dans l'infection au MERS-CoV (113,114), il apparaissait donc comme un traitement prometteur pour le COVID-19. L'interféron- β sous forme nébulisée a pu montrer un effet sur la rapidité d'amélioration clinique, sans différence significative en termes de mortalité, mais l'étude ne portait que sur 100 patients (115). Sous forme sous-cutanée (la forme la plus fréquemment administrée), il n'a pas fait la preuve de son efficacité sur la mortalité, la réduction des hospitalisations ou sur la nécessité d'intubation (106). Son utilisation n'est actuellement pas recommandée.

Les échanges plasmatiques pourraient également constituer une thérapeutique utile. Des études rétrospectives ont montré un bénéfice en termes de survie chez les patients atteints de COVID-19 sévère. L'épuration des cytokines inflammatoires et le « reset » du système de coagulation pourraient participer à ces effets (116).

Les corticoïdes, déjà utilisés dans les chocs septiques en réanimation (117), ont été testés pour le COVID-19 dans l'idée qu'ils puissent lutter contre l'inflammation majeure

et potentiellement délétère présentée par certains patients infectés. Dans l'étude RECOVERY, 2104 patients hospitalisés pour un COVID-19 ont été randomisés pour recevoir de la Dexaméthasone, a révélé que leur utilisation réduisait les décès d'un tiers chez les patients ventilés mécaniquement et d'un cinquième des patients sous oxygénothérapie (118) justifiant sa recommandation par la Haute Autorité de Santé (HAS) à 6mg/j. Dans cette même étude, la Dexaméthasone augmentait la mortalité chez les sujets ne requérant pas d'oxygène, incitant à la prudence lors de son emploi. A côté des traitements pharmacologiques, les mesures d'hygiène comme le port du masque (119), l'emploi de solution hydro alcoolique (120) et les mesures de contrôle comme le confinement ou le couvre-feu ont permis une forte réduction des contaminations intra et extrahospitalières (121,122).

- *Thérapeutiques spécifiques :*

L'utilisation du plasma de patients convalescents, dits plasma hyper-immuns, a pu montrer un bénéfice dans l'infection à la grippe A H1N1 et le SARS. Cependant les études n'étaient pas randomisées et en double aveugle (123,124). Un essai multicentrique non randomisé portant sur des patients avec une infection critique au SARS-CoV-2 a pu montrer une effet sur la mortalité à 7 jours ainsi que sur certains paramètres cliniques (125). Néanmoins, un essai randomisé contre placebo portant sur 333 patients avec une infection sévère n'a pas pu mettre en évidence d'efficacité sur la réduction mortalité ou l'amélioration clinique (126).

Des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine S du SARS-CoV-2 ont été développés. La plupart sont spécifiques de la RBD, ils entrent en compétition avec le récepteur ACE-2, empêchant ainsi l'entrée du virus dans les cellules. D'autres anticorps neutralisants ciblent les régions non RBD de la protéine S (127). Weinreich

et al. ont pu montrer dans un essai portant sur une combinaison de deux anticorps monoclonaux, le Casirivimab et l'Imdevimab (appelés ensemble REGN-COV2), un bénéfice sur la diminution de la charge virale et la nécessité d'un second contact médical chez les patients présentant une infection précoce et non sévère (128). Chen et al., dans une étude portant sur 452 patients ambulatoires infectés par le SARS-CoV-2, ont évalué le Bamlanivimab (LY-CoV555). Le traitement a permis de réduire la charge virale sur les échantillons naso-pharyngés et les symptômes infectieux par rapport au placebo. Le Bamlanivimab est aussi disponible en bithérapie avec l'Etesevimab afin de limiter les pertes d'efficacité liées aux immunisations (129). Ces études n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire à traiter des patients plus graves. En effet, ces traitements limitent surtout la réplication virale, or lors de phases plus tardives de l'infection, l'inflammation et la coagulopathie sont des facteurs de gravité plus importants. Ces anticorps monoclonaux sont disponibles en ATU en France pour les patients à risque de forme grave, comme les patients immunodéprimés, les patients avec des comorbidités cardiorespiratoires ou métaboliques et les patients de plus de 80 ans.

- *Vaccins :*

La mise à disposition gratuite des données scientifiques a permis de créer des vaccins innovants et orientés vers des cibles bien définies. Un soutien financier important tant de la part de consortiums privés que des gouvernements de plusieurs pays a permis de développer ces nouveaux vaccins très rapidement. La production et la distribution de milliards de doses de vaccins COVID-19 restent un défi. L'apparition de nouveaux variants du virus risque de mitiger l'efficacité vaccinale, une adaptation rapide des laboratoires pharmaceutiques sera donc nécessaire.

Plus de 150 projets de vaccins ont été déclarés et environ 50 ont atteint les phases d'expérimentation humaine (130). Parmi ceux-ci 6 ont passé les essais de phase III et seront disponibles en France.

Les données présentées ci-après concernant l'efficacité des vaccins ne prennent pas en compte les nouveaux variants. Tous les vaccins disponibles en France ont une efficacité de 100% pour prévenir les formes graves (131).

AstraZeneca : L'université d'Oxford et Astra-Zeneca ont développé un vaccin vectorisé par un adénovirus de chimpanzé codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2. Il aurait une efficacité de 70.4% sur un schéma d'administration à deux doses contre les formes symptomatiques (132).

Moderna : Moderna et le National Institutes of Health ont développé un vaccin à ARNm codant pour la protéine Spike, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Il aurait une efficacité de 94,1% pour prévenir les formes symptomatiques (133).

Pfizer et BioNtech : Pfizer et BioNtech ont développé un vaccin à ARNm codant pour la protéine Spike. Il aurait une efficacité de 95% pour prévenir les formes symptomatiques (134).

Johnson & Johnson : Johnson & Johnson a développé un vaccin vectorisé par un adénovirus humain codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2. Il aurait une efficacité de 66% pour prévenir les formes modérées à sévères (135).

Novavax : Novavax a développé un vaccin recombinant. Il aurait une efficacité de 95.6% pour prévenir les formes symptomatiques (136).

- *Traitement anti-thrombotique* :

Au vu de l'incidence élevée des événements thrombotiques (137,138), surtout chez les patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 et considérant le fait que

l'anticoagulation a pu montrer une baisse de la mortalité dans plusieurs études (139,140), différents groupes d'experts ont statué sur l'anticoagulation (141). En l'absence de thrombose prouvée, l'ISTH recommande une thromboprophylaxie avec une HNF ou HBPM, pour tous les patients hospitalisés pour un COVID-19, sauf en cas de contre-indication absolue (141).

La stratégie optimale de thromboprophylaxie dans la population de patients hospitalisés en phase critique de COVID-19 est incertaine. Des données cliniques suggèrent que l'utilisation de doses prophylactiques à intermédiaires d'HBPM chez les patients atteints de COVID-19 sévère serait associée à un meilleur pronostic (142). L'ASH recommande cependant une dose prophylactique chez tous les patients.

Par ailleurs, en cas de dégradation clinique sans thrombose prouvée, l'ISTH recommande d'augmenter la dose d'anticoagulant (141).

L'anticoagulation doit être poursuivie en sortie d'hospitalisation. Des données sur les infections non COVID-19 révèlent que dans certaines populations à haut risque de thrombose et à faible risque de saignement, une thromboprophylaxie prolongée pendant environ 4 semaines avec une HBPM à dose prophylactique ou un anticoagulant oral direct (AOD) pourrait réduire le risque de thrombose sans entraîner une augmentation significative du risque de saignement majeur (143,144). Par extension, il est recommandé de poursuivre l'anticoagulation 4 à 6 semaines en l'absence d'autres motifs d'anticoagulation dans le cas d'une infection au SARS-CoV-2.

En cas de thrombose prouvée, l'anticoagulation parentérale avec HNF ou HBPM peut présenter des avantages par rapport à d'autres stratégies en raison de l'absence d'interactions médicamenteuses connues avec des agents antiviraux ou les thérapies expérimentales utilisées pour traiter le COVID-19. De plus, l'utilisation de l'HBPM peut

présenter d'autres avantages dans ce contexte, nécessitant moins de surveillance biologique de routine, elle permet de diminuer l'exposition des agents de santé à l'infection. Par ailleurs, dans le contexte inflammatoire, l'adaptation de l'héparinothérapie au TCA peut être complexe. Le traitement doit être poursuivi en sortie d'hospitalisation pendant au moins 3 mois (141).

II. Les antiphospholipides et le syndrome des antiphospholipides

a) Introduction et contexte historique

La sérologie syphilitique a été mise au point par Bordet et Wassermann en 1906 et on a pu observer lors de son utilisation des situations de faux positifs, avec des réactions de fixation du complément positives (utilisant des antigènes lipidiques) et des réactions tréponémiques négatives (TPHA, Nelson) (145). Ces sérologies dissociées étaient surtout observées chez de jeunes femmes lupiques. En 1963, Bowie et al. découvrent la présence d'un anticoagulant circulant dit lupique (encore appelé anti-prothrombinase), détecté par un test fonctionnel de la coagulation et associé à la survenue de thromboses veineuses ou artérielles (146). Soulier et Boffa mettent en évidence en 1980 l'association de fausses couches répétées, de thromboses et du loup anticoagulant (LA). En 1983, Harris et Hugues, en cherchant à comprendre le mécanisme des sérologies syphilitiques dissociées, mettent en évidence des anticorps anticardiolipines (aCL) à l'aide d'un test radio-immunologique. Cette découverte mène à l'individualisation du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (147).

Le SAPL a été défini comme l'association de thromboses (artérielles, veineuses ou micro-vasculaires) et/ou de pertes embryo-fœtales répétées et d'anticorps anti-phospholipides (aPLs).

Les veines profondes des membres inférieurs et la circulation artérielle cérébrale sont les sites les plus fréquents de thromboses, mais le lit vasculaire de tout tissu ou organe peut être touché. Une forme particulière du SAPL, le Syndrome Catastrophique des Anti-phospholipides (CAPS) est caractérisé par des caillots dans plusieurs petits lits vasculaires et conduit à une défaillance multi-organes avec une mortalité élevée (148). La persistance des anticorps au long terme revêt une importance fondamentale étant donné la fréquente apparition d'aPLs chez des sujets sains ou suivant une infection, avec un caractère transitoire.

Le SAPL est souvent associé à des maladies auto-immunes systémiques telles que le lupus érythémateux systémique (LES). Il peut aussi survenir sans autre manifestation auto-immune.

Le diagnostic du SAPL est basé sur des critères de classification élaborés en 1999 (critères de Sapporo) (149) puis révisés en 2006 (critères de Sidney) (150). Les critères de classification présentés sont souvent utilisés comme outils de diagnostic, mais d'autres éléments cliniques ou biologiques (thrombopénie, lésions valvulaires cardiaques, néphropathie) peuvent également survenir dans le spectre du SAPL.

b) Épidémiologie

- *Prévalence du SAPL et des aPLs :*

La prévalence globale des aPLs et du SAPL dans la population générale n'est pas bien déterminée, en l'absence d'étude épidémiologique solide et aussi parce que les techniques de détection des anticorps ne sont pas bien homogénéisées.

Durcan, Petri et al. ont estimé l'incidence du SAPL à ~ 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an et la prévalence à environ 40 à 50 cas pour 100 000 individus (151). Des résultats similaires ont été obtenus par Duarte-Garcia et al. avec un taux d'incidence à 2.1 pour 100000 et une prévalence estimée à 50 pour 100000 (152). La prévalence du CAPS a été estimée à moins de 1% de tous les cas de SAPL (153). Les aPLs sont positifs chez 13% à 17% des patients ayant subi un AVC, 11% avec un infarctus du myocarde, 9,5% à 10% des patients atteints de thrombose veineuse profonde et 6% des patients atteints de morbidité pendant la grossesse (154). Une augmentation de la prévalence du LA a été rapportée avec le vieillissement (155).

- *Association à d'autres pathologies :*

Les termes de forme « primitive » et « secondaire » de SAPL pour différencier les cas de SAPL associés à d'autres pathologies auto-immunes et ceux survenant indépendamment, tendent à ne plus être utilisés. En effet, les patients atteints de SAPL développent souvent une auto-immunité au cours de leur histoire et il n'est pas établi que le SAPL soit secondaire aux pathologies auto-immunes (156).

Les aPLs peuvent être détectés en association avec d'autres maladies auto-immunes systémiques, le plus souvent le lupus érythémateux systémique (LES). La prévalence des aPLs chez les patients lupiques va de 15% à 34% pour le LA, de 12% à 44% pour les anticardiolipines et de 10% à 19% pour les anti- β 2GPI (151). Si le LES est particulièrement associé à la présence d'aPLs et au SAPL, d'autres maladies et situations peuvent être concernées par la présence d'aPLs (tableau 2).

Tableau 2.

Maladies ou situations associées à la présence d'aPLs, adapté de Anisur Rahman *et al.* (157)

Maladies auto-immunes	Lupus érythémateux systémique, lupus discoïde, connectivite mixte, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermie, polychondrite atrophiante, vascularite à ANCA, thyroïdite auto-immune, diabète insulino-dépendant, myasthénie, sclérose en plaques, purpura thrombopénique immunologique
Affections malignes	Thymomes, cancers solides, syndromes myéloprolifératifs, leucémies, lymphomes, maladie de Waldenström
Maladies infectieuses (Voir chapitre IV.b)	Syphilis, maladie de Lyme, typhus, fièvre Q, leptospirose, infections à mycoplasme et à chlamydia, infections à : staphylocoque doré, streptocoques, salmonelles, E. Coli, tuberculose, lèpre, endocardites bactériennes, VIH, VHA, VHB, VHC, CMV, EBV, parvovirus B 19, adénovirus, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, paludisme, toxoplasmose
Médicaments	Phénothiazines, hydantoïnes, éthosuximide, pénicillines, streptomycine, quinine, β -bloquants, hydralazine, quinidine, hydrochlorothiazide, œstroprogestatifs- interféron α , procaïnamide, anti-TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab), vaccins
Maladies inflammatoires chroniques	Maladies de Horton et de Takayasu, périartérite noueuse, spondylarthropathies, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Behcet
Autres	Déficits immunitaires primitifs, cirrhose, insuffisance rénale terminale, hémodialyse, intoxication éthylique

Abréviations : VIH, Virus de l'Immunodéficience Humaine ; VHB, Virus de l'Hépatite B ; VHC, Virus de l'Hépatite C ; CMV, Cytomégalovirus ; EBV, Epstein-Barr Virus ; TNF α , Tumor Necrosis Factor α

c) Diagnostic et classification

Le diagnostic du SAPL se fonde sur les critères de classification révisés de Sidney. Ces critères de classification incluent des composantes cliniques et biologiques.

Tableau 3.

Critères de classification révisés du SAPL. Adapté de Miyakis, S. *et al.* (150)

Le patient doit remplir au moins un critère clinique et un critère biologique

Critères cliniques :

- ≥ 1 épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux. La thrombose doit être confirmée par un examen radiologique ou histologique. Si la confirmation est histologique, la thrombose doit être présente sans inflammation de la paroi vasculaire.
- Morbidité grossesse
 - ≥ 1 décès inexpliqué d'un fœtus morphologiquement normal ≥ 10 semaines de gestation
 - ≥ 1 accouchement prématuré d'un fœtus morphologiquement normal < 34 semaines de gestation, causé par une pré-éclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire
 - ≥ 3 fausses couches consécutives inexpliquées à < 10 semaines de gestation, facteurs paternels (tels des anomalies anatomiques, hormonales ou chromosomiques) exclus

Critères biologiques :

La présence d'anticorps anti-phospholipides à ≥ 2 occasions à au moins 12 semaines d'intervalle et < 5 ans avant les manifestations cliniques

Au moins un des éléments suivants :

- Présence d'anticoagulant lupique dans le plasma (détecté selon les recommandations de l'ISTH)
- Titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99 ème percentile) d'anticorps anti-cardiolipines (aCL) d'isotype IgG ou IgM mesurés par ELISA standardisé
- Anticorps anti- $\beta 2$ -glycoprotéine I (anti- $\beta 2$ GP1) d'isotype IgG ou IgM présents (titre > 99 ème percentile), mesurés par ELISA standardisé

d) Manifestations cliniques

Les différentes manifestations cliniques non obstétricales sont rappelées dans la figure 2.

- *Manifestations thrombotiques :*

Les manifestations thrombotiques du SAPL concernent les veines, les artères et la micro-vascularisation et l'intervalle de temps entre ces manifestations peut varier de quelques jours à plusieurs années. La variabilité de la localisation des thrombus est responsable d'un spectre large de présentations cliniques (158). La thrombose des membres inférieurs est la manifestation la plus fréquente du SAPL. Bien que la thrombose artérielle soit moins fréquente que la thrombo-embolie veineuse, elle est généralement plus sévère et potentiellement mortelle. Dans une cohorte européenne de 1000 patients avec un SAPL (projet Euro-phospholipid) les thromboses veineuses profondes étaient retrouvées dans 38,9% des cas, les embolies pulmonaires dans 14,1% des cas, les AVC dans 19,8% des et les AIT dans 11,1% des cas. L'atteinte ischémique cardiaque était estimée à 5.5% des SAPL dans la cohorte Euro-phospholipid (159). Le taux de récurrence des événements thrombotiques chez les individus non traités après les premiers événements non provoqués est élevé et varie de 19% à 29% par an (160).

- *Manifestations obstétricales :*

Le SAPL obstétrical peut se manifester de différentes manières. Les fausses couches récurrentes à <10 semaines de gestation surviennent le plus fréquemment. Il se complique également de pré-éclampsie, d'éclampsie et de troubles de la perfusion placentaire. Les aPLs peuvent franchir la barrière placentaire, mais les bébés nés de mères atteintes de SAPL ne semblent pas avoir de thrombose. Plusieurs facteurs de

risque de morbidité de la grossesse ont été identifiés au cours du SAPL : une maladie auto-immune systémique associée, en particulier le LES, des antécédents d'événements thrombotiques, une réduction des niveaux de complément et la positivité du LA ou triple positivité des anti-phospholipides (156).

- *Le Syndrome Catastrophique des Antiphospholipides :*

Le CAPS constitue une entité à part, c'est une forme rare du SAPL, survenant chez moins de 1% des patients. Il est défini par des thromboses intravasculaires touchant ≥ 3 organes, systèmes et / ou tissus simultanément ou dans un délai d'une semaine avec confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux (148). De tous les individus qui développent un CAPS, 60% ont un SAPL primitif et 40% ont un SAPL associé à une autre maladie auto-immune. Les infections sont les facteurs précipitants du CAPS les plus fréquents. En effet 49% des personnes qui développent un CAPS auraient eu une infection (161). Les organes les plus couramment touchés dans le CAPS sont les reins (73%), suivis du système pulmonaire (60%), du cerveau (56%), du système cardiaque (50%) et enfin de la peau (47%). La mortalité sur 12 ans est évaluée à 37% dans le registre international CAPS (153).

- *Manifestations cliniques dites non classantes :*

A côté des manifestations thrombotiques et des manifestations obstétricales entrant dans les critères de classification, d'autres événements cliniques peuvent survenir. Même s'ils ne sont pas inclus dans les critères, ils peuvent jouer un rôle important dans le diagnostic (Tableau 4)

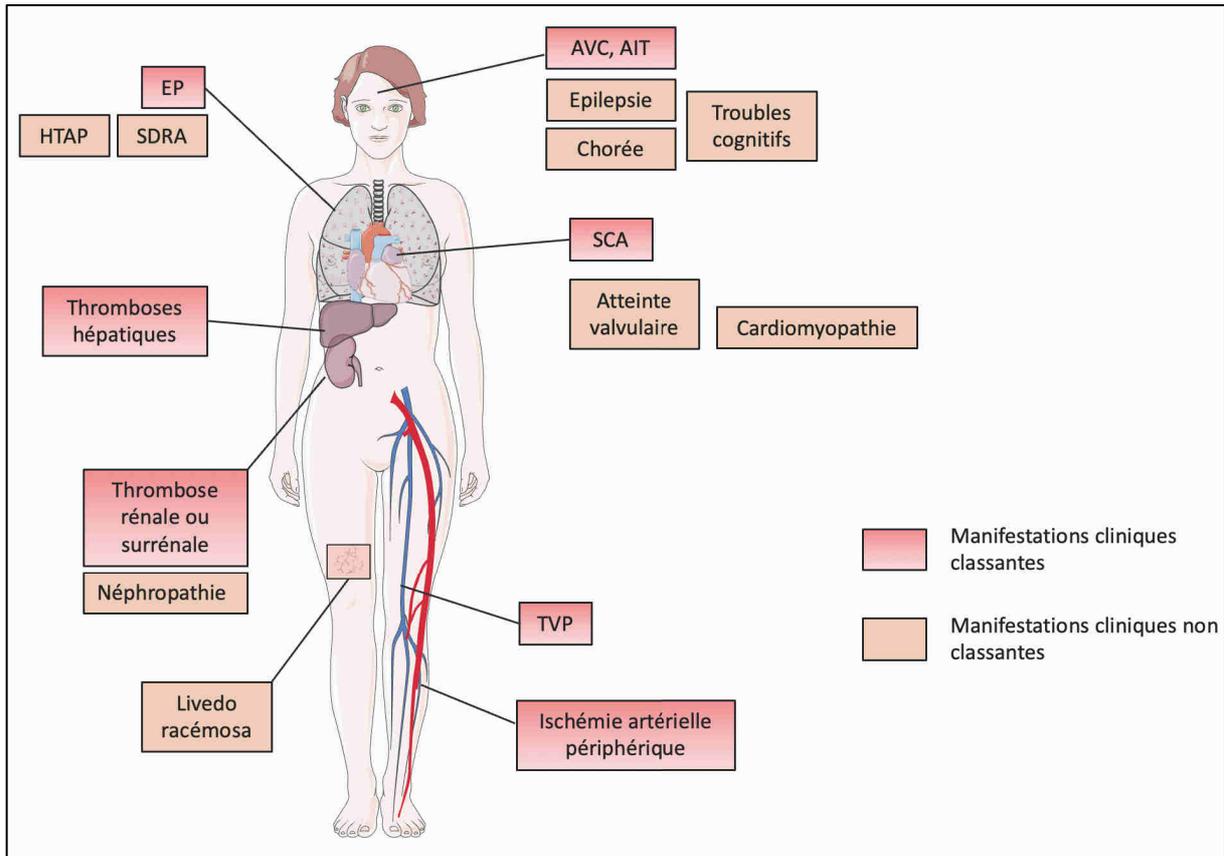
Tableau 4.

Manifestations cliniques non classantes du SAPL

Manifestations neurologiques	Dysfonction cognitive (pouvant être due à des thromboses de micro-vaisseaux cérébraux), céphalées réfractaires, migraine, épilepsie, chorée (162)
Manifestations cardiologiques	Lésions valvulaires, hypertension artérielle pulmonaire, cardiomyopathie, dysfonction diastolique (163)
Manifestations pulmonaires	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, hémorragie intra-alvéolaires (164)
Manifestations dermatologiques	Livedo racémosa (16 à 25% des patients), gangrène digitale, ulcérations cutanées, nécrose cutanée superficielle, lésions de pseudo-vasculite, lésions de type pyoderma gangrenosum (165)
Manifestations rénales	Lésions vaso-occlusives chroniques (ischémie corticale ou infarctus avec artériosclérose, artériolosclérose, hyperplasie intimale, ischémie glomérulaire, fibrose interstitielle, atrophie tubulaire), micro-angiopathie thrombotique aigue (166)

Figure 2.

Manifestations cliniques non obstétricales du SAPL



Abréviations : EP, Embolie Pulmonaire ; HTAP, Hypertension Artérielle Pulmonaire ; SDRA, Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu ; AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; AIT, Accident Ischémique Transitoire ; SCA, Syndrome Coronarien Aigu ; TVP ; Thrombose Veineuse Profonde.

e) Les anticorps antiphospholipides et manifestations hématologiques associées au SAPL

Les anticorps dits classants, c'est-à-dire entrant dans les critères de Miyakis correspondent aux aCL, aux anti- β 2GPI et au LA.

- *L'anticoagulant circulant lupique :*

La positivité pour l'anticoagulant circulant lupique reflète la capacité de l'aPL à prolonger les tests de coagulation dépendant des phospholipides. L'activité du LA est souvent liée aux anti- β 2GPI, en particulier ceux dirigés contre le domaine I de la β 2GPI, mais également aux anticorps anti-prothrombine (PT) (167). Pour sa détection,

deux tests doivent être utilisés : le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT), qui évalue la voie extrinsèque de la coagulation [en lien avec l'expression du facteur tissulaire (FT)] et le temps de céphaline activée (TCA), qui évalue la voie intrasèque de la coagulation. La détection est divisée en trois étapes. Dans la première étape, les deux tests de la coagulation sont réalisés en présence d'une faible concentration de phospholipides. La deuxième étape correspond au mélange au ratio 1:1 avec du sérum de sujets sains, permettant de corriger d'éventuels déficits en facteur de la coagulation. Enfin la première étape est répétée avec une forte concentration de phospholipides, qui doit normaliser les tests. La positivité d'un ou des deux tests avec les 3 étapes permet de confirmer la positivité du LA (168). La positivité du LA est associée au risque le plus élevé d'évènements thrombotiques artériels et veineux (169).

- *Les anticardiolipines :*

Les aCLs sont dirigés contre la cardiolipine, un phospholipide présent dans les membranes cellulaires et notamment la membrane mitochondriale interne (170). Les anticorps qui se lient aux cardiolipines peuvent survenir de manière transitoire, en particulier après les infections. Ceux-ci sont souvent d'isotype IgM et se lient directement aux cardiolipines. Cependant, les anticorps pathogènes, responsables du SAPL sont plus souvent d'isotype IgG et dépendent de la présence de la β 2GPI (169,171,172). La relocalisation des mitochondries à la surface cellulaire pendant l'apoptose pourrait être à l'origine des autoanticorps (173).

- *Les anti-β2GPI :*

Les anti-β2GPI sont dirigés contre la β2-glycoprotéine-1, une protéine de liaison à la cardiolipine. En effet, la liaison de l'aPL à la cardiolipine requiert la β2GPI comme cofacteur (174). Leur rôle pathogène central dans le SAPL est bien établi dans des modèles expérimentaux murins (175). Les IgG anti-β2GPI semblent conférer une augmentation modérée du risque de thrombose, avec un odds ratio de 1,6 à 2,4 pour les thromboses veineuses et de 2,3 pour les AVC ischémiques. Le rôle des IgM anti-β2GPI n'est pas univoque, mais ils pourraient être plus impliqués dans la morbidité maternelle (176,177).

Les patients dits triple positifs c'est-à-dire positifs pour le LA, les aCLs et les anti-β2GPI sont les plus à risque de thrombose. Le risque de premier évènement thrombotique chez les patients triple positifs asymptomatiques est estimé à 5,3% par an (178).

Selon le profil d'anticorps classants mis en évidence, il est possible d'établir un risque de positivité à plusieurs semaines d'intervalle ou risque de persistance (179). Un profil d'aPLs à haut risque est plus susceptible de rester positif lorsque la recherche est répétée dans le temps, quel que soit le moment choisi. Par ailleurs, un profil à haut risque augmente la certitude diagnostique (Tableau 5).

Tableau 5.

Profils de risque de persistance des aPLs adapté de Garcia *et al.* (179)

Risque élevé : test LA positif

Risque modéré : test LA négatif avec un titre modéré à élevé d'aCL ou d'IgG ou d'IgM anti-β2GPI

Faible risque : test LA négatif avec un faible titre d'aCL ou d'IgG ou d'IgM anti-β2GPI

- *Les anticorps « non classants » :*

Certains patients ont des manifestations cliniques fortement évocatrices de SAPL (thromboses récurrentes sans autre facteur de risque identifié, thrombopénie, livedo), mais pour lesquels le dosage du LA, des aCLs et des anti- β 2GPI reste négatif. Pour ces patients, la définition de SAPL séronégatif a été proposée (180). Dans ce cadre, le potentiel thrombogène de plusieurs aPLs dits non-classants selon les critères révisés a été étudié. Actuellement, plus de 30 aPLs différents ont été identifiés. Les anticorps les plus étudiés à ce jour sont ceux dirigés contre :

- Un phospholipide zwitterionique, la phosphatidyléthanolamine : PE
- Des phospholipides chargés négativement autres que la cardiolipine, y compris l'acide phosphatidique, la phosphatidylsérine, le phosphatidylinositol : PA, PS, PI
- La vimentine, formant un complexe avec la cardiolipine
- La prothrombine, formant un complexe avec la phosphatidylsérine : PT, PS / PT
- La protéine anticoagulante Annexine A5 : AV

La phosphatidyléthanolamine se trouve principalement dans les feuillettes internes des membranes plasmiques et représente 20 à 50% des phospholipides totaux. Elle agit comme un anticoagulant en augmentant l'activité de la protéine C activée ou en interférant avec le système facteur Xa-prothrombine (181). Plusieurs études ont rapporté que les anticorps contre la phosphatidyléthanolamine (PE) sont significativement associés à des événements cliniques majeurs tels que la perte fœtale et / ou la thrombose et sont principalement présents en l'absence d'aPLs classants (182). Dans une vaste étude multicentrique portant sur 317 patients atteints de thrombose veineuse profonde et 52 avec événements artériels, les PE ont été retrouvés chez 15% des patients thrombotiques (183).

Des anticorps sont également dirigés contre l'acide phosphatidique (PA), la phosphatidylsérine (PS) et le phosphatidylinositol (PI), qui entrent dans la catégorie des phospholipides anioniques. Leur implication dans les thromboses ou les complications obstétricales n'est pas claire (184).

La prothrombine est une glycoprotéine plasmatique impliquée dans la cascade de coagulation convertie en thrombine par la thromboplastine extrinsèque au cours de la deuxième étape de la coagulation sanguine (185). L'association des anticorps anti-prothrombine (PT) aux événements thrombotiques n'est pas univoque. Plusieurs équipes ont pu constater une association entre la thrombose et les PT (186,187). Inversement, Atsumi *et al.* n'ont trouvé aucune corrélation entre la présence de PT et la thrombose dans une évaluation de 265 patients avec un SAPL (188). Les PT sont généralement détectés par ELISA. Pour être reconnue, la prothrombine humaine doit être soit revêtue sur des plaques activées, soit immobilisée via des ions calcium sur des plaques traitées à la phosphatidylsérine. Il a été démontré que la liaison de la prothrombine à la phosphatidylsérine augmente la sensibilité de l'ELISA, grâce à une formation accrue d'immunocomplexes trimoléculaires bivalents (189). Les IgG et IgM antiphosphatidylsérine / prothrombine (PS / PT) sont fortement corrélés avec la présence d'anticorps classants (190). Le taux d'incidence cumulé des événements thrombotiques est significativement plus élevé chez les sujets positifs pour IgG PS / PT mais pas chez les sujets positifs pour IgM PS / PT (191).

L'annexine A5 est une glycoprotéine qui se lie aux phospholipides négatifs tels que la phosphatidylsérine. Dans une comparaison de 112 patients SAPL avec 40 témoins sains, Singh *et al.* ont trouvé une positivité des anticorps anti Annexine V (AV) chez 69 patients SAPL versus 3 chez les sujets contrôles (192).

Un certain nombre d'articles suggèrent une utilité potentielle de la recherche des isotypes IgA des différents aPLS. Les isotypes IgG / M reconnaissent un épitope dans le domaine 1, alors que les épitopes reconnus par l'IgA sont les domaines 3, 4 et 5 (193). Dans une vaste étude portant sur 5892 patients, la positivité des IgA anti-β2GPI était associée à un risque accru de thrombose artérielle ($p < 0,001$), de thrombose veineuse ($p = 0,015$) et de toutes les thromboses ($p < 0,001$) (194). Une étude cas-témoins incluant 244 patients asymptomatiques dépistés pour les aPLs et positifs uniquement pour les IgA anti-β2GPI et 221 patients négatifs suivis pendant cinq ans a montré que la présence d'IgA anti-β2GPI était associée à un risque accru de développer des événements thrombotiques cliniques (OR 5,15; $p < 0,001$) (195).

- *La stratification du risque thrombotique*

Plusieurs scores comme le aPL-S ou le GAPSS, qui stratifient le risque d'évènement clinique selon la positivité des autoanticorps, ont été développés (196). L'étude ayant validé le score aPL-S comprenait 3 tests pour l'anticoagulant lupique (TCA, temps de coagulation du kaolin et dRVVT) et 6 tests pour les aPLs (aPLs classants et non classants). Un score aPL-S ≥ 30 était un facteur de risque indépendant de thrombose ($p = 0,006$) (197). Le Global Antiphospholipid Score ou GAPSS combine quant à lui des aPLs (aCL, anti-β2GPI, anti-PS / PT et LA) et des facteurs de risque cardiovasculaires indépendants (hyperlipidémie et hypertension artérielle). Un score GAPSS de 10 ou plus était statistiquement significatif. Les niveaux les plus élevés de GAPSS étaient retrouvés chez les patients atteints de thrombose artérielle (198). L'EULAR recommande actuellement de stratifier le risque d'évènement clinique, selon le profil d'aPLs. Le profil à haut risque correspond à la présence (à 2 reprises ou plus et à au moins 12 semaines d'intervalle) d'un LA (mesuré selon les recommandations

de l'ISTH), ou d'une positivité double (toute combinaison de LA, d'anticorps aCL ou anti-β2GPI) ou triple (les trois sous-types), ou la présence de titres d'aPLs constamment élevés. Le profil aPL à faible risque correspond à des anticorps isolés aCL ou anti-β2GPI à des titres faibles à moyens, en particulier en cas de positivité transitoire (199).

- *Manifestations hématologiques associées au SAPL :*

Une thrombocytopénie est présente chez environ 30% des patients avec un SAPL (158). Celle-ci est plus fréquente chez les patients avec une maladie lupique associée (200). Le plus souvent elle est modérée et n'est donc pas associée à des saignements. Des anémies hémolytiques sont également possibles et un test de Coombs positif est retrouvé chez 10% des patients avec un SAPL, mais est rarement associé avec une hémolyse (201). En cas de présence de schizocytes, il faut suspecter une micro-angiopathie thrombotique associée.

f) Principes de prise en charge du SAPL non obstétrical

La gestion du SAPL a fait l'objet de multiples controverses récemment, mais l'EULAR a édité des recommandations de traitement en 2019 (199). Le traitement anticoagulant est considéré comme la pierre angulaire du traitement, mais l'intensité et le moment de l'anticoagulation restent débattus. Par ailleurs, l'utilisation de traitements immuno-modulateurs est discutée.

- *Prévention primaire :*

La décision finale de traitement dépend des manifestations cliniques, du profil d'aPLs et des facteurs de risque cardiovasculaires concomitants, notamment le tabagisme, l'hypertension, l'obésité et la dyslipidémie. Comme dans la population générale, les

événements thrombotiques artériels et veineux chez les patients porteurs d'anticorps anti-phospholipides sont souvent multifactoriels (202).

L'utilisation d'aspirine à faible dose pour la prévention de la thrombose primaire est recommandée en prévention primaire de la thrombose, si le sujet est à risque cardiovasculaire suivant les recommandations générales d'anti agrégation en prévention primaire (179), en cas de profil d'anticorps à bas risque. Son utilisation est cependant recommandée chez tous les patients avec un profil d'aPLs à haut risque, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires (199).

Bien qu'il existe des preuves expérimentales et une réduction du risque de thrombose chez les patients atteints de LES traités par hydroxychloroquine, des études contrôlées supplémentaires sont nécessaires pour déterminer son efficacité en prophylaxie primaire chez les patients avec des aPLs sans maladie auto-immune systémique associée (203).

- *Prévention secondaire :*

Pour les patients ayant un SAPL et ayant fait une première thrombose veineuse, un traitement initial par HNF ou HBPM, suivi d'un traitement anticoagulant à long terme avec un antagoniste de la vitamine K (AVK) tel que la warfarine (INR cible à 2-3), est recommandé. Un traitement par AVK de plus haute intensité (INR cible à 3-4) peut être discuté en cas de thromboses récurrentes malgré une anticoagulation bien menée (199). L'arrêt du traitement anticoagulant serait associé à un risque inacceptable de thrombose récurrente (204).

Concernant la prévention secondaire de la thrombose artérielle, de nombreux experts recommandent les AVK pour les thromboses artérielles survenant en dehors du système vasculaire cérébral, avec une cible d'INR entre 2 et 3. En cas de récurrence

malgré une anticoagulation bien menée, une cible de l'INR entre 3 et 4 peut être envisagée, ou l'ajout d'aspirine à faible dose (199). Pour les patients âgés ayant subi un accident vasculaire cérébral et un seul test montrant un faible titre d'aCL, l'aspirine seule peut être aussi efficace que les AVK (205).

Les AOD ne sont pas recommandés dans le traitement du SAPL pour les manifestations veineuses et artérielles. Plusieurs études ont montré un risque de récurrence thrombotique et un risque hémorragique augmentés et l'EULAR s'est prononcée à l'encontre de leur utilisation (206–208).

Concernant la durée du traitement anticoagulant, si le diagnostic de SAPL est posé, le traitement doit être poursuivi à vie en cas de thrombose non provoquée. En cas de thrombose provoquée, l'EULAR recommande de suivre les indications de durée d'anticoagulation des patients sans SAPL (199).

- Traitement du CAPS :

L'insuffisance rénale aiguë, le syndrome de détresse respiratoire aigu, l'hémorragie alvéolaire diffuse, l'encéphalopathie et l'hémorragie surrénale sont fréquents chez les patients atteints d'un syndrome catastrophique des anti-phospholipides ou CAPS. Le diagnostic peut être difficile, surtout s'il n'y a pas d'antécédent de positivité des aPLs. Un traitement précoce est essentiel chez les patients atteints de CAPS avec généralement une association d'anticoagulants, de glucocorticoïdes, d'immunoglobulines intraveineuses et d'échanges plasmatiques (148,161).

- Autres traitements :

L'anticoagulation n'est généralement pas efficace contre les manifestations non thrombotiques du SAPL, comme la néphropathie et la thrombopénie (209). Il est par

ailleurs intéressant de noter que le SAPL est la seule pathologie auto-immune dont la pierre angulaire de traitement ne soit pas un traitement immunosuppresseur (Tableau 6).

Tableau 6.

Traitements proposés dans le SAPL (hors anticoagulants) (179)

○ <i>Traitements déjà utilisés dans certaines indications</i>	
Glucocorticoïdes	Traitement de 1 ^{ère} intention du PTI associé au SAPL et de l'AHAI à anticorps chauds
IgIV	Traitement de 1 ^{ère} intention du PTI associé au SAPL
Échanges plasmatiques	En cas d'atteinte rénale avec micro-angiopathie thrombotique ou de CAPS
Mycophénolate mofétil	En 2 ^{nde} intention en cas de PTI ou AHAH
Cyclophosphamide	En 2 ^{nde} intention en cas de PTI ou AHAH
Azathioprine	En 2 ^{nde} intention en cas de PTI ou AHAH
Rituximab	L'inhibition des LB serait efficace sur les manifestations du SAPL dans des modèles murins (210). Le Rituximab pouvait contrôler certaines des manifestations non classantes du SAPL (211). Sur la base d'une étude rétrospective, son utilisation est recommandée dans le CAPS (212)
Eculizumab	Efficace pour la prévention des complications obstétricales et de la thrombose médiées par les aPLs dans des case reports (213). Utilisé pour traiter le CAPS, avec des résultats encourageants (214,215)
○ <i>Traitements à l'essai</i>	
Statines	Réduiraient l'activation des cellules endothéliales et l'expression des facteurs tissulaires induits par les aPLs, diminueraient de manière significative les biomarqueurs inflammatoires et pro-

	thrombotiques tels que l'IL-6 et le FT soluble (216,217)
Agonistes des récepteurs de l'adénosine	Augmenteraient la formation d'AMP cyclique et réduiraient la NETose et ainsi le risque thrombotique médié par les aPLs dans un modèle murin (218)
Inhibiteurs de mTor	Bloqueraient la prolifération endothéliale médiée par les aPLs, l'infiltration cellulaire et réduiraient la fibrose de l'intima vasculaire et des médias (179)

Abréviations : PTI, Purpura Thrompénique Immunologique ; AHAI, Anémie Hémolytique Auto-Immune ; IgIV, Immunoglobulines Intraveineuses ; IL-6, Interleukine-6

III. Mécanismes de la thrombose dans le SAPL et le COVID-19

Nous développerons dans un premier temps les mécanismes de la thrombose dans le SAPL avant d'aborder la physiopathologie des manifestations thrombotiques associées à l'infection par le SARS-CoV-2.

a) Mécanismes des évènements thrombotiques dans le SAPL

Les paragraphes suivants font l'état des lieux des hypothèses mécanistiques retenues ou étudiées à l'heure actuelle. Les différents mécanismes potentiellement impliqués sont illustrés dans la figure 3.

Le rôle pathogène des aPLs et surtout de l'anti- β 2GPI a été démontré dans des études animales (175). Chez la souris, le transfert passif d'anti- β 2GPI reproduit les caractéristiques du SAPL humain, c'est-à-dire une perte fœtale et des évènements thrombotiques (219). L'élimination des autoanticorps par échange plasmatique permet une amélioration clinique nette (220). Le rôle important de la β 2GPI est par ailleurs

souligné par l'absence de thrombose chez les patients avec un déficit héréditaire en β 2GPI (221).

- *Mécanismes potentiels de rupture de tolérance et cibles des anticorps :*

Différents mécanismes ont été suggérés pour expliquer l'apparition des aPLs. Les agents infectieux ont souvent été désignés comme à l'origine de la rupture de tolérance dans le SAPL. Ils pourraient être responsables de l'apparition d'aPLs par des mécanismes dépendants de l'antigène comme le mimétisme moléculaire ou par révélation d'un épitope masqué en contexte inflammatoire et/ou par des mécanismes indépendants de l'antigène, par diminution de la tolérance immunitaire due à l'inflammation (156).

Le mimétisme moléculaire est considéré comme la cause principale de l'association fréquente d'infections et de SAPL. Il existe des preuves solides d'une homologie significative entre les structures bactériennes et virales et les peptides dérivés de la β 2GPI (222). Des souris immunisées avec des peptides synthétiques d'origine bactérienne ou virale (adénovirus, CMV, *Bacillus subtilis*) partageant une séquence et une similitude fonctionnelle avec un peptide dans la région majeure de liaison aux phospholipides de β 2GPI développent des aPLs (223).

La β 2-glycoprotéine I, composée de 5 domaines, se trouve habituellement sous une forme circulaire, le domaine I interagissant avec le domaine V. Sous cette forme, l'épitope critique pour les lymphocytes B est caché du système immunitaire. Lors de la liaison à un phospholipide anionique par le domaine V, la forme circulaire de la β 2GPI s'ouvre à une configuration en hameçon, exposant l'épitope du domaine I et permettant aux anti- β 2GPI du domaine I de se lier (224). Des événements infectieux pourraient également induire ce changement de configuration et des anti- β 2GPI dirigés contre le

domaine I ont été induits chez des souris auxquelles la protéine H (dérivée de *Streptococcus pyogenes*) avait été administrée (225). Par ailleurs, dans des conditions de stress oxydatifs, la conformation de la β 2GPI change avec la formation de ponts disulfures. Cette forme oxydée serait plus immunogène, et associée aux manifestations cliniques du SAPL (226).

Bien que les aPLs soient centraux dans la pathogénèse du SAPL, on en sait peu sur la perturbation des lymphocytes B (LB) et les caractéristiques des clones producteurs d'aPLs. Des LB producteurs d'aPLs peuvent être présents chez l'être humain sans caractère pathologique (227,228). Ce pool de LB est maintenu dans un état d'ignorance immunologique, probablement en raison de l'affinité faible des aPLs. Un travail évaluant les anomalies phénotypiques des LB dans les SAPL obstétricaux a décrit une réduction des LB mémoires et une augmentation du pourcentage et du nombre absolu de cellules B naïves CD27-IgM + chez les patients ayant des antécédents d'évènement thrombotique. Ce nombre plus élevé de LB naïfs était associé à des taux plus élevés d'IgG aCL et anti- β 2GPI et au développement de complications thrombotiques au cours du suivi (229). Les auteurs ont supposé que la différenciation et l'activation modifiées des LB périphériques pourraient conduire à un biais vers la maturation de cellules plasmatisques.

- *Contexte génétique :*

La constitution génétique du patient pourrait également être une variable critique dans le développement des manifestations du SAPL. Des études familiales suggèrent une prédisposition génétique au SAPL, en lien avec le système HLA (surtout HLA-DR4 et HLA-DRw53) De plus, la présence du LA et des aCLs semble être associée à ces génotypes HLA (230). D'autres gènes en dehors du système HLA pourraient

également prédisposer au développement du SAPL, notamment pour les gènes codants pour les facteurs de transcription IRF5 et STAT4 (230).

- *Le rôle des vaisseaux, théorie des « hits » multiples :*

Bien que les aPLs soient directement impliqués dans la physiopathologie du SAPL et qu'ils soient corrélés avec le risque thrombotique, les événements thrombotiques ne surviennent qu'occasionnellement. Ceci suggère que l'état pro-coagulant induit par l'aPL (premier «hit») ne conduit à des événements thrombotiques qu'en présence d'un facteur déclenchant (second «hit») tels que la réponse inflammatoire, les infections, les tumeurs malignes ou d'autres conditions pro-coagulantes (231). La théorie des « hits » multiples de Knudson développée dans le contexte de la cancérologie (232,233) adaptée aux maladies auto-immunes par Goodnow (234) fait le lien entre l'apparition d'anticorps et leur pathogénicité. Les modèles murins appuient cette théorie. En effet, des autoanticorps de patients atteints de SAPL (1^{er} « hit »), perfusés à des souris ne favorisent pas la formation de thrombus en l'absence de lésion de la paroi vasculaire (2nd « hit ») (235). Par ailleurs, la β 2-GPI ne se lie pas à l'endothélium non stimulé in vivo (236). En cas de CAPS, les infections et la chirurgie sont des facteurs reconnus des lésions endothéliales avec déclenchement d'une cascade thrombotique (237).

- *Le rôle du microenvironnement inflammatoire :*

La liaison des anti- β 2GPI à la surface cellulaire entraîne l'activation de cellules endothéliales, de plaquettes, de monocytes, neutrophiles, fibroblastes et trophoblastes et l'expression et la libération de différents médiateurs selon le type cellulaire impliqué (238). Les modèles animaux ont confirmé que la perfusion d'anti- β 2GPI augmentait

l'expression du FT, responsable de l'activation de la cascade de coagulation (239). Les mécanismes sous-jacents à l'activation cellulaire sont complexes. L'activation des cellules implique probablement la liaison du complexe anti- β 2GPI/ β 2GPI avec les Toll-like récepteurs (TLR2, TLR4) et l'activation de leur voie de transduction de signal intracellulaire (240).

Les aPLs interfèrent également avec l'activation du complément. En effet, les souris déficientes en facteurs du complément C3, C5 et C6 ont montré une réponse thrombotique réduite suite à l'administration d'aPLs par rapport aux souris témoins (241).

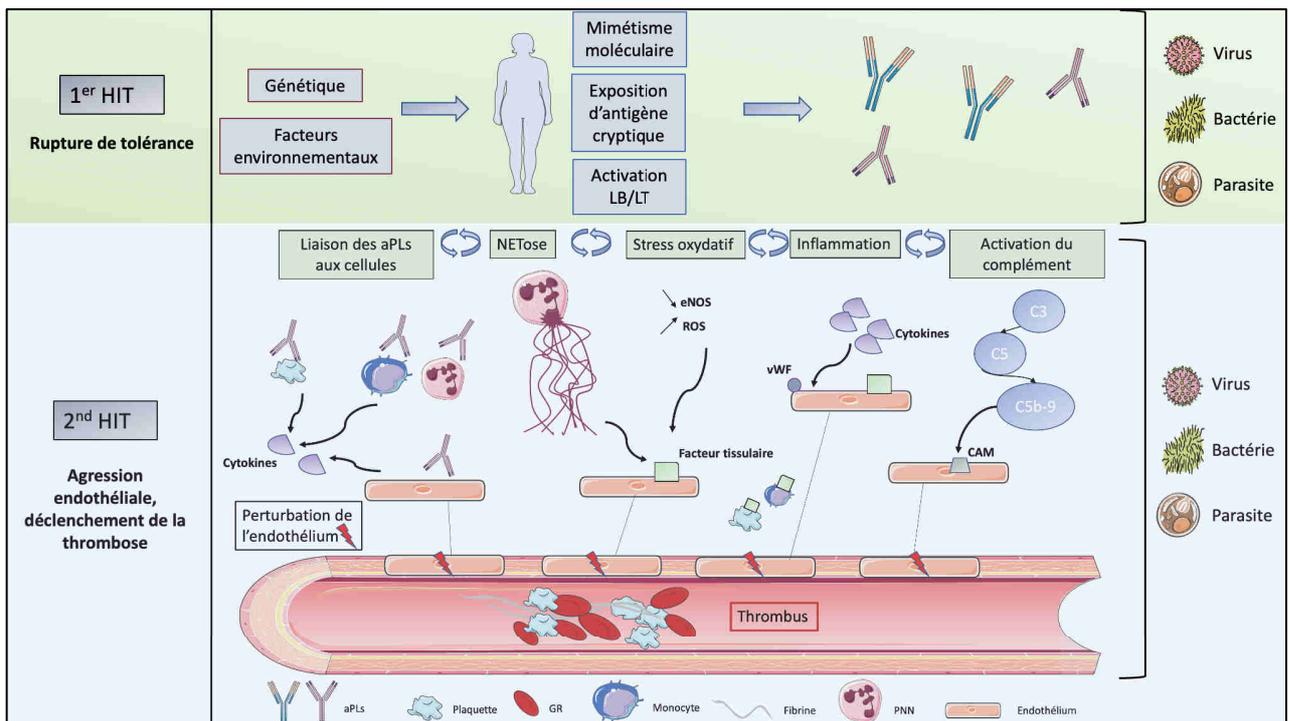
Les neutrophiles des patients atteints de SAPL ont une propension élevée à la NETose. La NETose correspond à la formation de Neutrophile Extracellular Trap (NET) par les neutrophiles activés lors d'infections bactériennes notamment et la libération de contenus nucléaire (ADN et histones) et granulaire (myéloperoxydase). Les neutrophiles altérés avec cette substance libérée vont former un réseau (Net) piégeant l'agent infectieux. La Netose est connue pour activer la coagulation par la présentation du FT, l'activation du facteur XII, la liaison et l'activation directe des plaquettes et l'interaction avec le complément (242). Les neutrophiles affichent à leur surface la β 2GPI et la libération de NET suite à l'exposition à des anti- β 2GPI serait dépendante de TLR4 (243). Dans un modèle murin de SAPL, il a été montré l'importance de la NETose pour la thrombose veineuse (244). Par ailleurs, l'analyse du profil transcriptomique des neutrophiles de patients SAPL a mis en évidence une signature d'activation par rapport aux témoins (245).

Un certain nombre de données suggèrent que le SAPL est caractérisé par un stress oxydatif accru. Les patients atteints du syndrome des anti-phospholipides ont des taux de nitrite plasmatique réduits par rapport aux témoins compatibles avec une activité

oxyde nitrique synthase réduite (246). L'oxyde nitrique dérivé de l'endothélium joue un rôle important dans la fonction endothéliale (247). Une expression et une activité réduites de l'oxyde nitrique synthase endothéliale peuvent entraîner la génération de radicaux libres superoxyde et peroxyde (248) impliqués dans la dysfonction endothéliale et la coagulation (249,250).

Figure 3.

Mécanismes potentiels de la thrombose dans le SAPL



Abréviations : aPLs, anti-phospholipides ; eNOS, Oxyde Nitrique Synthase ; ROS, Espèces réactives de l'oxygène ; vWF, Facteur von Willebrand ; CAM, Complexe d'attaque membranaire ; GR, Globule Rouge ; PNN, Polynucléaire Neutrophile.

b) Mécanismes potentiels de la thrombose lors de l'infection au SARS-CoV-

2, rôle du système immunitaire et de la dérégulation de la réponse

inflammatoire

- *Mécanismes potentiels des thromboses induites par le SARS-CoV-2 :*

L'analyse histologique d'échantillons pulmonaires de patients atteints de formes sévères montre non seulement des signes caractéristiques du SDRA, mais également

des signes d'occlusion des petits vaisseaux. Différents mécanismes (éventuellement synergiques) pourraient expliquer la thrombose micro et macro-vasculaire (Figure 2) : Le SARS-CoV-2 pourrait infecter directement les cellules endothéliales via le récepteur de l'ACE-2 et ainsi entraîner des lésions endothéliales (251). La liaison du virus à l'ACE-2 est responsable de l'internalisation du récepteur, entraînant une diminution de sa disponibilité pour le métabolisme de l'angiotensine I (Agl) et II (AglI). L'augmentation de l'AglI est responsable d'une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), toxiques pour l'endothélium, et d'une diminution de l'activité de l'oxyde nitrique synthase (eNOS), puissant vasodilatateur (252).

Les neutrophiles, généralement augmentés chez les patients atteints de COVID-19 pourraient contribuer à l'inflammation systémique et à la thrombose par le biais du processus de NETose (253). Des autopsies de patients décédés de COVID-19 sévère ont mis en évidence de la NETose dans les micro-thrombi et des marqueurs sériques de NETose (myeloperoxydase-DNA et histone H3 citrulliné) ont été mis en évidence chez des patients infectés (253,254). Le processus de NETose joue également un rôle crucial dans la pathogenèse de certaines maladies auto-immunes, comme le SAPL et la vascularite associée aux anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (ANCA) (245,255).

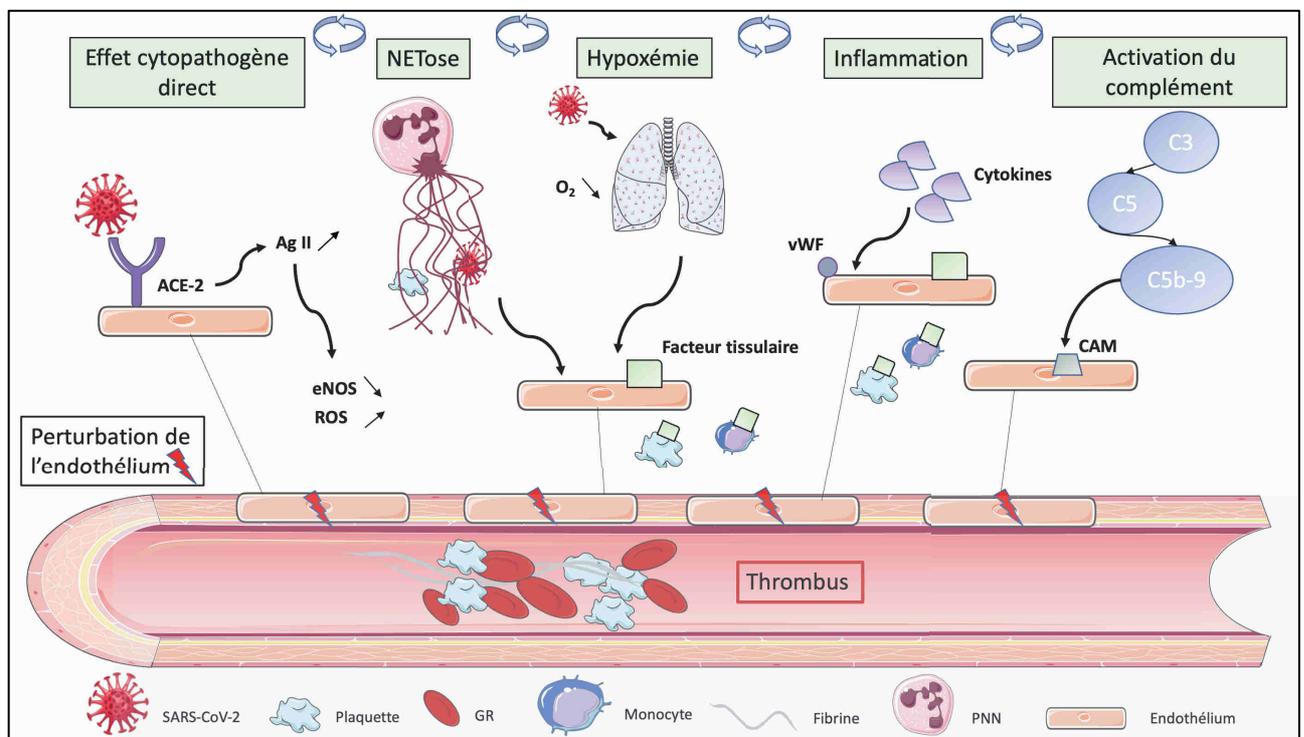
L'hypoxémie en lien avec l'atteinte respiratoire de l'infection pourrait induire l'expression de facteurs de transcription régulant à la hausse l'expression du FT sur les monocytes, les cellules endothéliales vasculaires et les plaquettes (256). Le FT peut ensuite assurer la transformation de prothrombine en thrombine, qui convertit le fibrinogène en fibrine.

Les cytokines, potentiellement massivement libérées durant la seconde phase de l'infection peuvent perturber la fonction et l'intégrité endothéliale, conduisant à la libération de facteur Von Willebrand (vWF) et le recrutement des plaquettes et des leucocytes. De plus, les cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine-6, peuvent également favoriser l'expression du FT (257,258).

L'activation de la cascade du complément pourrait favoriser la coagulation. Le complexe d'attaque membranaire, voie effectrice du système du complément peut activer les plaquettes, endommager l'endothélium et ensuite activer la voie de coagulation. Des dépôts du complexe d'attaque membranaire dans les vaisseaux, les poumons ou la peau ont été identifiés suite à l'infection par le SARS-CoV-2 (259).

Figure 4.

Mécanismes potentiels de la thrombose lors de l'infection au SARS-CoV-2



Abréviations : ACE-2, Enzyme de conversion de l'Angiotensine 2 ; Ag II, Angiotensine II ; eNOS, Oxyde Nitrique Synthase ; ROS, Espèces Réactives de l'Oxygène ; vWF, Facteur Von Willebrand ; CAM, Complexe d'attaque membranaire ; PNN, Polynucléaire neutrophile

Par ailleurs, dans le contexte de l'infection au SARS-CoV-2, un TCA allongé a été mis en évidence chez un nombre significatif de patients, associé à la présence d'un anticoagulant circulant lupique (LA) (69,260). D'autres études ont montré une prévalence accrue d'autres aPLs avec différentes cibles et / ou isotypes chez les patients infectés. L'association de ces autoanticorps avec les événements thrombotiques ne semble pas univoque.

- *Système immunitaire et SARS-CoV-2 :*

Le système immunitaire joue un double rôle dans le COVID-19, étant impliqué à la fois dans la réponse antivirale initiale et dans la progression de la maladie, avec une réponse dérégulée représentée par le syndrome de libération des cytokines ou orage cytokinique. Cette réponse du système immunitaire participerait à l'atteinte respiratoire sévère et aux phénomènes thrombotiques.

Dans les premières phases de la maladie, l'infection virale déclenche une forte réponse immunitaire qui est nécessaire à la clairance virale, impliquant à la fois une immunité innée et adaptative (261). Lorsque cette réponse est dérégulée avec une libération majeure de cytokines elle est parfois nommée « orage cytokinique ». Ce type de réponse immunitaire a déjà été observé avec d'autres coronavirus (MERS et SARS) (262). L'orage cytokinique participe au syndrome de détresse respiratoire aiguë et à l'insuffisance respiratoire par la libération de médiateurs inflammatoires dans les poumons. Il survient surtout chez les patients atteints de forme sévère à critique de la maladie et participe à la sévérité de l'infection. Cet état d'hyper-inflammation est associé à la défaillance multi viscérale, et à la coagulopathie sévère. Il se traduit par l'élévation marquée de marqueurs non cytokiniques comme la CRP ou la ferritine. Les

cytokines libérées comprennent l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-18, l'IL-33, les IFN de type I et II et le TNF- α (53,263) qui ont un effet à la fois local et systémique et sont sécrétées par un large panel de cellules immunitaires et non immunitaires activées (lymphocytes B et T, cellules NK, macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, monocytes, cellules épithéliales et endothéliales). Néanmoins, la production de certaines cytokines comme l'IL-6 reste moins élevée que dans certains SDRA d'autres causes (263). La charge virale a été corrélée à l'intensité de cet orage cytokinique (264). La libération massive pulmonaire et systémique de médiateurs de l'inflammation a été signalée après un intervalle de 10 à 21 jours après le début de la maladie.

Ce profil de cytokines a amené à comparer l'infection sévère au SARS-CoV-2 avec la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire (sHLH) (265). En effet, la sHLH est également caractérisée par une hyperproduction de cytokines (telles que IL-2, IL-7, G-CSF, IFN- γ -induced protein 10 [IP-10], monocyte chemo-attractant protein 1 [MCP-1], macrophage inflammatory protein [MIP] 1- α , et le TNF- α), responsable d'une défaillance multi-viscérale (266). Chez les adultes, la sHLH est le plus souvent déclenchée par des infections virales et peut survenir dans 4 à 7 % des cas de septicémie (267). Comme dans l'infection sévère par le SARS-CoV-2, on retrouve dans la sHLH une fièvre prolongée, des cytopénies, une hyperferritinémie et une atteinte pulmonaire (y compris le SDRA) (268). Néanmoins l'hypofibrinogénémié et l'hypertriglycémie ne sont habituellement pas retrouvées dans le COVID-19 et les cytopénies sont moins marquées. Il n'est pas exclu que dans certains cas une sHLH complique l'infection ou bien que l'atteinte sévère de l'infection au SARS-CoV-2 constitue un syndrome apparenté au sHLH (269).

Dans le parenchyme pulmonaire, l'orage cytokinique aboutit finalement à une fibrose interstitielle, favorisée par l'hyperactivation des macrophages et des lymphocytes. Cet

événement survient dans les cas les plus graves de COVID-19 et est associé à une morbidité et une mortalité élevée (270). L'hyper-activation des monocytes et macrophages est également à la base de la libération aberrante du FT qui active la cascade de coagulation par la voie extrinsèque et peut déclencher une CIVD (271). La réponse immuno-inflammatoire locale déclenchée par ces cytokines peut conduire à une activation du complément susceptible d'amplifier l'inflammation (272).

Paradoxalement, des déficits en certains médiateurs de l'inflammation et de la réponse immunitaire ont été associés à des formes sévères de la maladie. C'est notamment le cas pour les interférons. En tant que composants clés de la réponse antivirale immédiate, les interférons de type I sont essentiels pour limiter la réplication et la propagation virale, par le biais de la signalisation des récepteurs IFN de type I (IFNAR) autocrine et paracrine. Hadjadj *et al.* ont observé une diminution des interférons de type I chez les patients avec une infection sévère à critique (273). Par ailleurs, des mutations génétiques à type de perte de fonction impliquant les interférons de type I ainsi que des auto-anticorps ciblant les interférons ont été associées à la sévérité de l'infection (48,274).

IV. Infections et aPLs, les données de la littérature :

a) COVID-19 et occurrence des aPLs : revue systématique de la littérature

Les articles ont été recherchés via PUBMED en utilisant les mots clés suivants : « COVID-19 » AND « ANTIPHOSPHOLIPID », « COVID-19 » AND « LUPUS ANTICOAGULANT” ». Parmi tous les articles proposés, seules les études de cohorte ont été sélectionnées, publiées jusqu'au 1^{er} avril 2021. Nous avons identifié 29 publications d'intérêt sur ces critères.

Plusieurs études mettent en évidence une prévalence élevée du LA chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, associés à la présence d'autres aPLs classants et non classants.

Harzallah *et al.*, dans une étude portant sur 56 patients avec un diagnostic confirmé de COVID-19, ont mis en évidence la présence de LA chez 25 patients (45%) et des aCL ou anti- β 2GP1 chez 5 patients (10%) (260).

Dans une cohorte de 216 patients positifs pour le SARS-CoV-2, Bowles *et al.* ont identifié 44 patients (20%) avec un TCA allongé. Sur 35 patients testés, le LA était positif chez 18 patients (51,4%). Les auteurs ont ensuite comparé la prévalence du LA avec une cohorte historique de 540 patients testés pour le LA et ont retrouvé une prévalence significativement plus élevée de LA chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 (69).

Helms *et al.* ont évalué une cohorte de 150 patients avec un SDRA lié à une infection par le SARS-CoV-2. Soixante-quatre évènements thrombotiques ont été identifiés. Le LA, testé chez 57 patients, était positif chez 50 patients (87.7%). Un patient était positif pour les aCLs IgM (70).

Karahan *et al.* ont comparé 31 patients avec un COVID-19 critique et 28 patients non infectés hospitalisés en réanimation, pour la présence d'aPLs. Le LA était significativement plus fréquent dans le groupe COVID-19. L'occurrence des autres aPLs était similaire dans les deux groupes (275).

Galleano-Valle *et al.* ont étudié la présence d'aPLs chez 24 patients avec un diagnostic de COVID-19 et une TVP ou une EP prouvées. Ils ont identifié 2 patients (8.3%) faiblement positifs pour aCL IgM et anti- β 2GPI IgM (276).

A. Cristiano *et al.*, dans une cohorte de 44 patients infectés par le SARS-CoV-2 à la phase précoce du diagnostic, 48 patients à une phase plus tardive du diagnostic (19 à

41j du 1^{er} contact médical) et 44 patients contrôle non infectés, ont évalué la présence d'aPLs. Deux patients étaient positifs pour aCL IgM ou IgG ou anti-β2GPI dans le groupe phase précoce et 3 patients étaient positifs dans le groupe phase tardive. Deux patients étaient positifs pour les aPLs dans le groupe contrôle. Les auteurs ont également mis en évidence une présence statistiquement significative d'AV et PT par rapport au groupe contrôle (277).

Previtali *et al.* ont analysé une cohorte de 75 patients décédés suite au COVID-19. Des sérums avaient été prélevés 24h avant le décès pour 35 patients. Les autopsies réalisées ont mis en évidence une atteinte vasculaire avec de multiples thromboses sur les micro et macro-vaisseaux chez tous les patients. Parmi les patients avec une atteinte vasculaire des poumons, du cœur, du foie, et des reins, 3/35 (8.6%) étaient positifs pour les aPLs, 1 pour aCL IgG et 2 pour aCL IgM mais à titre faible. Par ailleurs 3/35 (8.6%) étaient positifs pour PS/PT, mais encore une fois à titre faible. Il n'y avait pas de co-positivité PS/PT et aCL (278).

La présence d'aPLs semble associée à la sévérité de l'infection et au pronostic négatif. Bertin *et al.*, dans une cohorte de 56 patients avec un COVID-19, ont identifié 16 patients positifs pour aCL IgG, 3 patients pour aCL IgM, 1 patient pour anti-β2GPI en IgM et 4 pour anti-β2GPI en IgG. Les aCL IgG étaient significativement associés à la sévérité de l'infection (279).

Hamadé *et al.* ont évalué prospectivement 41 patients atteints par une forme non grave de COVID-19 pour la présence d'aPLs. Neuf patients de la cohorte ont développé une TVP. Sept patients étaient positifs pour des aPLs dont 5 pour le LA. Les aPLs étaient associés au transfert en soins intensifs mais pas à la thrombose (280).

Hasan Ali *et al.* ont évalué une cohorte de 64 patients avec un diagnostic confirmé de COVID-19 séparée en 3 groupes de sévérité différente. Ils ont mis en évidence une association statistique entre gravité de l'infection et la présence d'aCL IgM et anti- β 2GPI IgA. De plus, 13 patients (34%) dans le groupe sévère avaient une thrombose (281).

Pascolini *et al.* ont évalué la présence d'ANA et d'aPLs dans une cohorte de 33 patients infectés par le SARS-CoV-2. Quinze patients (45%) avaient au moins un autoanticorps : 11 positifs pour les ANAs (33%), 8 pour les aCL (IgG et/ou IgM) (24%), et 3 positifs pour les anti- β 2GPI (IgG et/ou IgM) (9%). Les patients positifs pour les autoanticorps avaient un pronostic plus sévère : 6 sur 15 (40%) des patients avec autoanticorps sont décédés des complications de l'infection durant l'hospitalisation vs 1 sur 18 (5.5%) des patients sans anticorps ($p = 0.03$) (282).

Gazzaruso *et al.*, dans une cohorte de 45 patients admis pour un COVID-19 sévère, ont évalué différents marqueurs d'auto-immunité. Les ANAs étaient positifs chez 35.6 % des patients, les ENA positifs chez 4.4% des patients, les pANCA et cANCA positifs chez 6.6 % des patients. Les aCL IgM étaient positifs chez 2.2 % des patients, les anti- β 2GPI IgG positifs chez 4.4% des patients. Enfin le LA était retrouvé chez 11.1% des patients. Par ailleurs, les auteurs ont mis en évidence une association entre la saturation en oxygène, l'élévation des troponines et la présence du LA (283).

Laurence Camoin-Jau *et al.*, dans un article en pré-print, ont évalué une cohorte de 1149 patients infectés par une forme non sévère et ambulatoire de COVID-19 et 45 patients hospitalisés pour le COVID-19. Ils ont identifié 293 patients (25.5%) avec un LA positif dans le groupe ambulatoire et 28 patients (62%) dans le groupe hospitalisation. L'hospitalisation était associée à une proportion significativement plus élevée de positivité du LA (284).

Anaya *et al.* ont évalué une cohorte de 120 patients hospitalisés pour un COVID-19 pour la présence d'aPLs et d'autres autoanticorps (ANA, Ac anti TPO, Facteur rhumatoïde, ANCA notamment). Ils ont comparé cette cohorte à une cohorte de 100 sujets sains. Les aPLs d'isotype IgM faisaient partie des anticorps les plus fréquents suite à l'infection au SARS-CoV-2. Le titre des aCLs IgG et la présence d'autoanticorps étaient associés à la sévérité de l'infection (285).

L'association des aPLs à la sévérité de l'infection n'est cependant pas retrouvée dans toutes les études. En effet, Gazzaruso *et al.* ont évalué une cohorte de 192 patients infectés par le COVID-19 pour la présence de LA. Le LA était positif chez 95 patients (49.5%) et n'était pas associé au décès ni à la nécessité de ventilation mécanique (286).

Plusieurs études sont en faveur d'une association de l'occurrence des aPLs avec les évènements thrombotiques artériels et veineux et ces anticorps apparaissent pathogènes dans des modèles murins.

Xiao *et al.* ont étudié 66 seras de patients COVID-19 graves et 13 seras de patients COVID-19 non graves, pour les aPLs. Ils ont mis en évidence des aPLs chez 47.0% des patients graves (31/66), absents chez les patients non graves. Les IgA anti- β 2GPI étaient les plus fréquents (28.8% des patients graves), suivis des IgA aCL (25.8%) puis des IgG anti- β 2GPI (18.2%). Les patients avec plusieurs aPLs et à un titre modéré à élevé avaient une incidence significativement plus importante d'AVC ($p=0.023$). Par ailleurs, pour 3 patients avec des taux d'aPLs élevés, un suivi sur une cinquantaine de jours a été réalisé, mettant en évidence une baisse progressive des taux d'anticorps (287).

Zhang *et al.*, dans une cohorte de 19 patients hospitalisés en réanimation pour un COVID-19, ont retrouvé une thrombose chez 9 patients (47.4%), dont 7 ischémies des extrémités, 4 infarctus cérébraux et 1 thrombose veineuse jugulaire. Dix patients (52.6%) étaient positifs pour les aCL et/ou anti- β 2GPI, et 7/10 avec plusieurs isotypes d'aPLs. Les aCL IgA, anti- β 2GPI IgA et anti- β 2GPI IgG étaient les plus fréquents dans l'étude. Les 4 patients ayant fait un AVC avaient des aPLs de plusieurs isotypes. Ils n'ont pas rapporté d'évènement thrombotique chez les 9 patients négatifs pour les aPLs (288).

Dans une cohorte de 86 patients atteints de COVID-19 sévère à critique, Siyuan Fan *et al.* ont testé la présence d'aPLs (LA, aCL IgG/IgM/IgA, anti- β 2GPI IgG/IgM/IgA). Les aPLs étaient positifs pour 12/86 patients (13.9%). Six patients avaient fait un AVC (7%) et 1 patient une hémorragie intracérébrale. Les patients avec un AVC avaient une prévalence plus élevée d'aPLs que ceux sans AVC (83.3 vs. 26.9%, $p < 0.05$) (289).

Reyes Gil *et al.*, ont testé la présence du LA chez 187 patients admis dans un centre hospitalier, également testés pour le COVID-19. Parmi ces patients, 119 ont été testés positifs pour le COVID-19. Le LA était positif chez 22% des patients non COVID (27/119) et 44% des patients COVID (30/68), la différence était significative ($p = 0.02$). Sur les 30 patients infectés et avec une détection de LA positive, 19 (63%) avaient un évènement thrombotique (artériel ou veineux). Après ajustement à la CRP, le LA était significativement associé à la thrombose. Par ailleurs, seulement 1 patient sur les 30 infectés et positifs pour le LA était positif pour anti- β 2GPI IgM (290).

Pineton de Chambrun *et al.* ont recherché la présence d'aPLs chez 25 patients avec une infection critique à COVID-19, admis en réanimation. Le LA, les aCLs IgG et IgM et les anti- β 2GPI IgG et IgM étaient positifs respectivement pour 23 (92%), 13 (52%),

3 (12%), et 18 (72%) patients. Six patients avaient présenté des thromboses, tous avec des aPLs positifs (291).

Alexandre le Joncour *et al.* ont constitué une cohorte de 104 patients infectés par les SARS-CoV-2 et hospitalisés en médecine conventionnelle. Dans leur cohorte, 11 patients avaient une thrombose (dont 9 EP, 1 TVP et 1 thrombus aortique). Ils ont identifié des aCL chez 35/104 patients (33.7%), surtout aCL IgA. Des anti- β 2GPI IgG (8.7%) IgM (2.9) IgA (5.8) ont été retrouvés chez respectivement 8.7, 2.9 et 5.8 % des patients. Le LA était positif chez 21/53 (39.6%). Au total 49/104 patients (47.1%) avaient au moins un aPL positif, dont 26 à un titre modéré à élevé. Les aCL IgM et IgG étaient associés à la survenue de thrombose, ainsi que les anti- β 2GPI IgA. La triple positivité des aPLs était associée à la thrombose (292).

Jan van der Linden *et al.*, dans une cohorte de 26 patients atteints d'une forme critique de COVID-19, divisée en 2 groupes selon l'intensité de l'anticoagulation, ont testé la présence d'aPLs de type aCL et anti- β 2GPI en IgM/G/A. Les patients anticoagulés à dose prophylactique avaient une EP dans 50% des cas et 80% avaient des aPLs (anti- β 2GPI IgA ou aCL IgM/IgA). Les patients anticoagulés à dose prophylactique renforcée avaient une EP dans 21% des cas et une proportion similaire d'aPLs (293).

Zuo *et al.* ont testé 8 types d'aPLs (aCL IgG, IgM et IgA; anti- β 2GPI IgG, IgM et IgA, PS/PT IgG et IgM) dans une cohorte de 172 patients avec un COVID-19 confirmé. Les PS/PT IgG étaient présents chez 24% des patients, les aCL IgM chez 23% des patients et enfin les PS/PT IgM chez 18% des patients. Au total, les aPLs étaient détectés chez 52% des patients. Dans leur cohorte, 11 patients avaient thrombosé. De plus, des titres élevés d'aPLs étaient associés à une hyperactivité neutrophile, à la NETose, à une thrombocytose, à une atteinte respiratoire plus sévère et enfin à une fonction rénale altérée. L'injection de fractions d'aPLs IgG de patients COVID-19 favorisaient la

libération de NET par des neutrophiles de patients sains. L'injection d'aPLS IgG purifiés (PS/PT) de patients COVID-19 accélérât la thrombose veineuse dans 2 modèles murins de thrombose de la veine cave inférieure induite (294).

Shi *et al.* ont mis en culture des cellules endothéliales de 118 patients infectés par le SARS-CoV-2 et ont mesuré des marqueurs d'adhésion de surface et d'activation. Les aPLs circulants, surtout les PS/PT étaient associés avec une activation endothéliale et un phénotype pro-adhésif. La déplétion des aCLs et PS/PT permettait une nette réduction de l'activation endothéliale (295).

L'association entre l'apparition d'aPLs et les événements thrombotiques est cependant nuancée par plusieurs études.

Dans une cohorte de 122 patients avec un COVID-19 sévère ou critique confirmé, Borghi *et al.* ont trouvé 16 (13.1%) événements thrombotiques (8 thromboses veineuses et 8 thromboses artérielles). Ils ont mis en évidence des IgG/IgM aCL chez 5.7/6.6% des patients, et des anti- β 2GPI IgG/IgA/IgM chez 15.6/6.6/9.0% des patients. Les titres d'anticorps étaient intermédiaires ou faibles et ils ne mettaient pas en évidence d'association statistique des aPLs avec les événements thrombotiques. Par ailleurs, les PS/PT étaient positifs chez 15 patients (12.3%), d'isotype IgM surtout et à titre faible, non associés à la thrombose (296).

Dans une cohorte de 74 patients sous ventilation mécanique pour un COVID-19, Siguret *et al.* ont mis en évidence des thromboses chez 28 patients (38%) dont 26 TVP, 4 EP, 1 AVC et 1 thrombose extensive de cathéter veineux. Les aPLs (LA et/ou aCL IgG/IgM et/ou anti- β 2GPI IgG) étaient positifs chez 88% des patients. Neuf patients (12%) avaient des aCL IgG/IgM et/ou anti- β 2GPI IgG. La présence du LA, chez 63 patients (85%) n'était pas associée à la thrombose. Par ailleurs, le LA est

apparu transitoire et/ou labile lorsque remesuré à 9 jours chez 31 patients. Les auteurs n'ont pas retrouvé d'association statistique significative des aPLs à la thrombose (297). Gatto *et al.* ont comparé la présence d'aPLs chez 22 patients avec un COVID-19, 157 patients avec un SAPL « primitif » et 91 patients avec une maladie auto-immune. Ils ont trouvé des aCL IgG et IgM ainsi que des anti- β 2GPI IgG et IgM chez respectivement 13.4%, 2.7%, 6.3% et 7.1%, des patients COVID-19. La prévalence était significativement moins élevée que dans le SAPL primitif. La fréquence des aCL IgG et anti- β 2GPI IgM était comparable aux maladies auto-immunes. Le LA était positif chez 22.2% des patients COVID-19 vs. 54.1% pour le SAPL primitif et 14.6% pour les pathologies auto-immunes. Par ailleurs, des thromboses artérielles ou veineuses étaient présentes chez 18/46 (39.1%) des patients COVID-19 et non associées à la présence d'aPLs ($p=0.09$) (298).

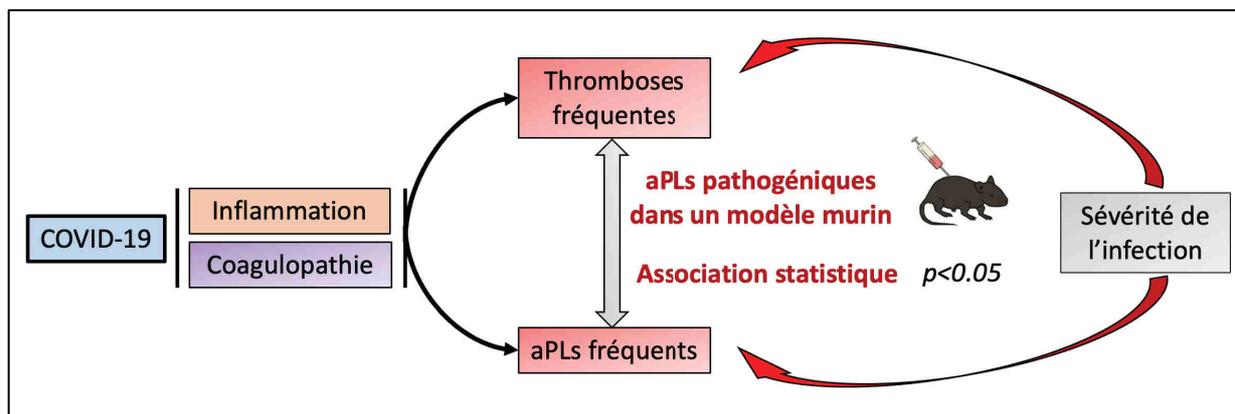
Popovic *et al.* ont évalué une cohorte de 83 patients admis dans un centre hospitalier pour un SCA et testés pour le COVID-19 par RT-PCR. Onze patients (13%) étaient positifs pour le COVID-19. Quatre patients avaient des aPLs (3 AcL et 1 anti- β 2GPI) dans le groupe COVID-19 et 7 dans le groupe non COVID-19, la différence n'était pas significative (299).

Serrano *et al.* ont évalué 474 patients infectés par le SARS-CoV-2 pour la présence d'aPLs classants et non classants. La prévalence des aPLs était évaluée à 21%. Les aPLs n'étaient pas associés à la sévérité de l'infection ou aux événements thrombotiques. La comparaison avec une cohorte de sujets sains appariés pour l'âge, montrait une prévalence similaire des aPLs. Les auteurs ont par ailleurs identifié une baisse de la β 2GPI mesurée par Elisa chez les patients infectés et cette baisse était associée à la sévérité de l'infection. Les auteurs ont fait l'hypothèse d'une

augmentation de sa consommation par le sepsis et d'une diminution de sa production (300).

Nous pouvons retenir de cette revue de la littérature (Figure 5) :

- Une fréquente occurrence du LA et d'autres aPLs classants et non classants lors de l'infection au SARS-CoV-2. Dans une méta-analyse portant sur les aPLs et le COVID-19 et incluant plus de 800 patients, Anaya *et al.* ont relevé une prévalence d'aCL d'isotypes IgG et IgM et d'anti- β 2GPI d'isotypes IgG et IgM à respectivement 8.63%, 10.56%, 5.40% et 7.69% (285).
- Une association entre la présence d'aPLs et la sévérité de l'infection, sur ce point la littérature est plutôt unanime.
- Une association entre certains aPLs (et notamment les IgM/IgG aCL et les IgA anti- β 2GPI et la survenue d'évènements thrombotiques. Par ailleurs, certains auteurs ont pu montrer la pathogénicité des aPLs survenant suite à l'infection dans un modèle murin de thrombose induite, ainsi que leur association avec une activation endothéliale.
- Un caractère fluctuant du LA et une tendance à la baisse des titres des aPLs lorsque mesurés à courte distance de la phase aiguë de l'infection.

Figure 5. Principales données de la revue de la littérature

b) Infections et occurrence des aPLs/SAPL : tour d'horizon

Le SARS-CoV-2 n'est pas le seul agent infectieux responsable de l'apparition d'aPLs et les infections sont considérées comme le principal pourvoyeur d'aPLs (301). De nombreuses publications rapportent en effet l'association d'aPLs avec diverses infections virales, bactériennes et parasitaires/fongiques aiguës ou chroniques. Le plus souvent ces aPLs sont transitoires et non associés à des événements thrombotiques, cependant d'authentiques SAPL induits par des infections sont rapportés.

- *Microbiote :*

En plus d'affecter directement l'hôte (cholestérol et pathologies cardio-vasculaires par exemple), le régime alimentaire peut exercer une influence indirecte en modulant la composition et la fonction des communautés microbiennes intestinales. Le rôle du microbiote dans la modulation du système immunitaire et ses pathologies est maintenant bien reconnu (302–304). L'ingestion de probiotiques, par exemple, pourrait modifier le cours des maladies auto-immunes et notamment le SAPL. En effet, la consommation de produits laitiers fermentés probiotiques chez des souris Balb / c immunisées contre la β 2GPI a entraîné une baisse des titres sériques d'anti- β 2GPI et

le passage d'une réponse immunitaire de type Th2 à Th1 (305). Aguiar et al ont montré un changement spécifique dans la composition microbienne intestinale chez les patients avec un SAPL avec en particulier, une diminution des bactéries appartenant au genre *Bilophila* et une prolifération de bactéries du genre *Slackia* (306). Une bactérie Gram-positif spécifique, *Roseburia Intestinalis* partage un degré élevé d'homologie de séquence avec la β 2GPI. Des souris (NZB x BXSB) F1 hybrides, prédisposées au SAPL et au Lupus, immunisées contre cette bactérie peuvent développer des anti- β 2GPI et l'administration de la bactérie est corrélée avec la sévérité de la maladie. Bien que cette bactérie soit aussi présente chez les sujets sains, des signes d'inflammation chronique intestinale sont présents chez les patients avec un SAPL et des anti- β 2GPI, suggérant le rôle d'une perméabilité digestive accrue (307).

- *Infections virales* :

Cacoub *et al.* ont rapporté que les aCL IgG étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C (VHC) que chez les sujets sains [9/46 (20%) vs 2/96 (2%)] (308). Dans une étude menée par Huh *et al.*, les aPLs les plus fréquemment détectés chez les patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) étaient des aCL dont les titres étaient pour la plupart faibles (309). La prévalence des aPLs au cours de la mononucléose infectieuse a été évaluée à 37.2% par Ben-Chetrit *et al.*, dans une cohorte de 95 patients. Les auteurs ont noté la disparition des aPLs d'isotype IgG à distance de l'infection (durée médiane de suivi : 21 mois) chez tous les patients testés et l'apparition d'aPLs d'isotype IgM chez 2 patients. Aucun des patients de la cohorte n'avait présenté d'évènement thrombotique à la phase aiguë de l'infection ou durant le suivi (310). Selon une revue systématique et une méta-analyse

d'études observationnelles évaluant le risque d'apparition d'aPLs après une infection virale, les aPLs les plus répandus étaient de type aCL (55 études, 91,7%) et anti- β 2GPI (19 études, 31,7%), tandis que les LA ont été testés dans huit études (13,3%) (311). Le virus de l'immunodéficience humaine et le parvovirus B-19 ont également été associés à la présence d'aPLs (aCL IgG ou IgM le plus souvent), voire à d'authentiques SAPL (312,313). Une revue de 163 cas publiés d'aPLs associés à des virus a retrouvé des événements thrombotiques dans 116 cas (71%) (311).

- *Infections bactériennes :*

La positivité des aPLs a été associée à de nombreuses infections bactériennes. De Larrañaga *et al.* ont trouvé une prévalence élevée d'aPLs dans la lèpre (314). Les infections streptococciques peuvent également être associées à une augmentation des titres d'aCL, principalement des isotypes IgG, dans la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique et l'impétigo streptococcique sans atteinte rénale (315). *Coxiella burnetii* a également été associée à des titres d'aCL élevés (316). Greco *et al.* ont rapporté la présence d'aPLs chez des patients présentant des symptômes persistants de la maladie de Lyme (*Borrelia Burgdorferi*) (317). Dans une revue systématique de rapports de cas de SAPL faisant suite à des infections, Wahab *et al.* ont mis en évidence une infection bactérienne dans 36,9% des cas, le plus souvent secondaires à *C. burnetii*, à *Mycoplasma pneumonia*, à streptocoques et à *Mycobacterium tuberculosis* (318).

- *Infections parasitaires :*

Les infections parasitaires, telles que le paludisme, le syndrome de Kala-azar (leishmaniose viscérale) et la toxoplasmose systémique, ont été liées à la présence

d'aPLs et au SAPL (319). Dans la revue de Wahab *et al.* seuls 12 patients (4,1%) avaient une infection parasitaire et 5 (1,7%) une infection fongique (318).

- *Vaccins* :

Plusieurs case-reports ont documenté l'apparition d'aPLs après l'administration d'un vaccin (320). Dans une étude prospective, 15% de sujets sains ont développé de novo ou majoré des titres d'auto-anticorps 1 mois après une vaccination contre la grippe saisonnière (321). Vista *et al.* ont mis en évidence une incidence augmentée d'aCL, sans apparition d'anti- β 2GPI dans une cohorte de patients lupiques après vaccination antigrippale. Ces auto-anticorps étaient transitoires. (322).

Contexte et objectifs de l'étude

I. Contexte de l'étude

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 présentent fréquemment des événements thrombotiques. Des stigmates d'auto-immunité et notamment l'occurrence fréquente d'aPLs ont été décrits. Ces aPLs sont apparus associés à la thrombose et à la gravité du COVID-19 (279,287,290), ont été démontrés comme étant pathogènes dans un modèle murin de lésion vasculaire induite (294) et responsables d'une activation de l'endothélium (295). L'apparition d'aPLs au cours ou au décours d'infections virales, bactériennes ou parasitaires est fréquente et bien que ces anticorps soient le plus souvent non pathogènes et transitoires, des cas de SAPL induits par des infections ont été rapportés. Par ailleurs, sur le plan physiopathologique, la genèse des aPLs est souvent attribuée aux infections par différents mécanismes comme le mimétisme moléculaire. Ces éléments soulèvent la question de la persistance du LA et d'autres aPLs suite à l'infection aiguë par le SARS-CoV-2. La persistance des aPLs revêt un caractère fondamental dans les critères diagnostiques du SAPL et pourrait amener à considérer les manifestations thrombotiques dans le cadre de l'infection au SARS-CoV-2 et associées à la présence d'aPLs, comme un SAPL induit atypique. Il n'y a à ce jour aucun suivi systématique des patients infectés par le SARS-CoV-2 et positifs pour LA et / ou d'autres aPLs à la phase aiguë de l'infection.

II. Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient multiples :

- Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques d'une cohorte de patients hospitalisés pour un COVID-19, testés positifs pour le LA.
- Identifier les autres aPLs à la phase initiale et évaluer leur association aux évènements thrombotiques.
- Contrôler à distance la persistance de l'auto-immunité et identifier les facteurs associés à cette persistance.

Matériel et méthodes

I. Critères d'inclusion et recueil des données

Pour être inclus, les patients devaient avoir au moins 18 ans, avoir une infection au SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et une détection positive du LA. Les patients inclus ont été hospitalisés entre le 3 mars et le 11 avril 2020 dans les services de médecine interne et de réanimation des hôpitaux universitaires de Strasbourg.

Les données initiales cliniques, biologiques et radiologiques ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers informatisés des patients. Elles correspondaient à des données de soins courants des services ayant pris en charge les patients.

Les patients ont été convoqués à plusieurs reprises à distance de l'infection aiguë pour des visites de suivi. Ils ont été revus entre 3 et 6 mois puis entre 6 et 10 mois après la première identification du LA et ont eu à ces occasions un interrogatoire, un examen clinique par un médecin des services de médecine interne ou de réanimation et un bilan biologique comprenant la recherche des différents aPLs.

II. Données biologiques

L'activité du LA a été évaluée selon les recommandations de l'ISTH par deux méthodes (168) : temps de venin de vipère Russel dilué (TVVRd) (STA®-Staclot dRVV Screen et agent de confirmation, Stago) et par TCA sensible au LA (STA®-PPT LA reagent, Stago). Les IgM et IgG aCL ont été évaluées par dosage immunoenzymatique de fluorescence (FEIA) conçu comme un test en sandwich automatisé sur un Phadia 250 (Thermofisher, Phadia Uppsala Suède). Les IgG et IgM anti-β2GPI

ont été évalués en utilisant un test ELISA en sandwich (Inova Diagnostic, San Diego, CA, USA). Les titres des PS, PT ou AV ont été déterminés par ELISA (Orgentec, Mainz, Allemagne). Les titres de PE ont été obtenus avec le kit Aesku (Aesku Diagnostic, Wendelsheim, Allemagne). Le dépistage des ANA a été réalisé par immunofluorescence indirecte sur des cellules HEp-2 (Zeus Scientific, USA). Les mêmes techniques de détection des anticorps ont été utilisées lors du suivi des patients. Les patients sous anticoagulants oraux directs n'ont pas eu de contrôle du LA et le traitement par AVK a été pris en compte dans son interprétation.

III. Méthodes statistiques

Le test exact de Fisher a été utilisé pour les variables catégorielles et le test de Mann Whitney ou un test-t non apparié pour les variables quantitatives selon la distribution des variables. Une analyse multivariée comprenant une variable avec une valeur $P < 0,10$ sur une analyse univariée a été réalisée en utilisant une régression logistique multiple. La courbe de survie a été obtenue par un estimateur de Kaplan-Meier. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel JMP version 7.10 (SAS Institute, USA).

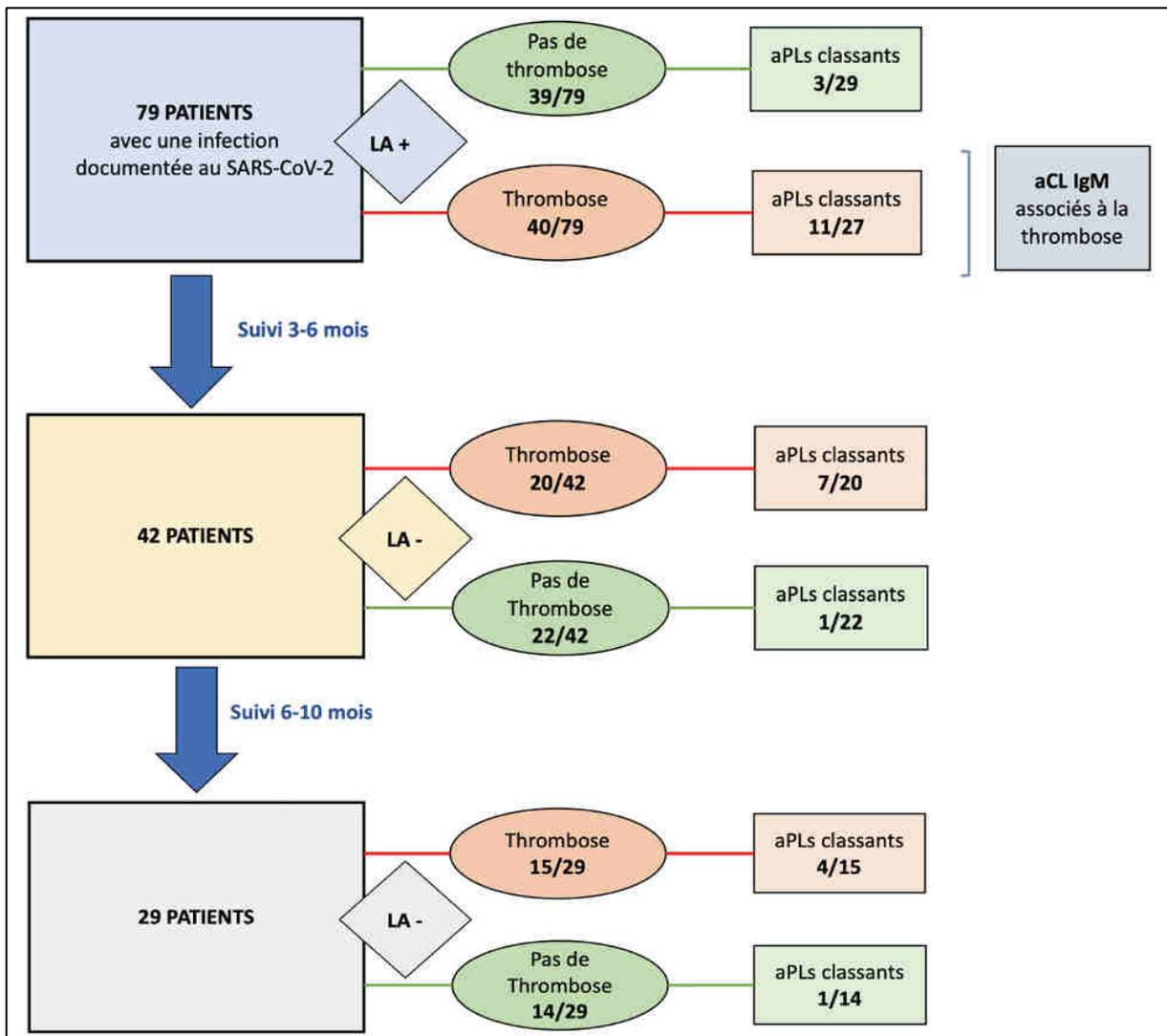
IV. Éthique

L'étude a été approuvée par le comité institutionnel de l'hôpital universitaire de Strasbourg (CE-2020-85).

Résultats

Soixante-dix-neuf patients ont été identifiés avec une infection documentée au SARS-CoV-2 et la présence de LA. Quarante-deux patients ont été revus entre 3 et 6 mois et 29 patients entre 6 et 10 mois après la première identification de LA (figure 6).

Figure 6. Diagramme de flux de l'étude et principaux résultats



Les caractéristiques générales des patients étaient concordantes avec les données de la littérature. Soixante-dix-neuf pour cent des patients étaient des hommes, avec

un âge médian de 65 ans [24-86], l'IMC médian était à 28.4 [21-45] et les comorbidités les plus fréquentes étaient l'HTA et le diabète (respectivement 44.3 et 30.4 % des patients). (Tableau 7)

Tous les patients ont eu un COVID-19 sévère à critique, et ont été hospitalisés pour une durée médiane de 23 jours [5-59]. Soixante-sept (84.8%) patients ont été hospitalisés en réanimation et 66 patients (83.5%) ont nécessité une ventilation mécanique (Tableau 7). L'évaluation par scanner de l'atteinte pulmonaire du COVID-19 a été réalisée chez 69 patients avec une atteinte >25% dans la majorité des cas (85.5%) et >75% chez 26.1% des patients.

Tous les patients ont reçu des soins standard et 73,4% des patients ont reçu un traitement spécifique pour le COVID-19. (Tableau 7)

Tableau 7.

Caractéristiques et paramètres biologiques des 79 patients infectés par le SARS-CoV-2 et avec un LA

Age ¹	65 [24-86]
Ratio homme/femme	63/16
IMC ²	28.4 [21-45]
Antécédents	N=79
HTA	35 (44.3)
Diabète	24 (30.4)
Dyslipidémie	6 (7.59)
Maladie respiratoire chronique	10 (12.7)
Maladie cardio-vasculaire	7 (8.86)
Arythmie cardiaque	2 (2.53)
Maladie neuro-vasculaire	2 (2.53)
Antécédent thrombotique*	3 (3.80)
Cancer/hémopathie	4 (5.06)
Maladie rénale chronique	3 (3.80)

Auto-immunité	1 (1.27)
Maladie hépatique chronique	1 (1.27)
Facteurs de thrombophilie acquis et héréditaires **	1 (1.27)
Tabagisme actif	1 (1.27)
Traitement à l'entrée en hospitalisation	
Anticoagulation au long terme	1 (1.27)
Anti-agrégéant au long terme	11 (13.9)
Bloqueurs du SRA (IEC/ARAI)	28 (35.4)
Gravité du COVID-19	N = 79
Durée médiane d'hospitalisation ³	23 [5-59]
Admission en réanimation	67 (84.8)
Ventilation mécanique invasive	66 (83.5)
Durée de la ventilation mécanique ⁴	15 [4-31]
Quantification de l'atteinte pulmonaire au scanner	N = 69
>75%	18 (26.1)
50-75%	25 (36.2)
25-50%	16 (23.2)
10-25%	7 (10.1)
<10%	3 (4.35)
Décès	7 (8.86)
Traitement d'essai pour le COVID-19	
Lopinavir-Ritonavir	44 (75.9)
Hydroxychloroquine	17 (29.3)
Remdesivir	3 (5.17)
Interferon beta	2 (3.45)
Anakinra	1 (1.72)
Tocilizumab	1 (1.72)
Paramètres biologiques durant l'hospitalisation	
aPLs classants	14/56 (25.0)
Anti- β_2 GPI IgM	3 (5.36)
Anti- β_2 GPI IgG	0 (0.00)
aCL IgM	13 (23.2)
aCL IgG	1 (1.79)

aPLs non classants IgG ou IgM	20/53 (37.7)
PS IgG	1/53 (1.88)
PE IgG	4/53 (7.55)
PT IgG	10/53 (18.9)
AV IgG	1/53 (1.88)
PS IgM	2/46 (4.35)
PE IgM	8/46 (17.4)
PT IgM	3/46 (6.52)
AV IgM	6/46 (13.0)
aPL classant ou non-classant	29/56 (51.8)
ANA (titre >1/80)	33/52 (63.5)
ANA (titre >1/320)	15/52 (28.8)
Consommation du complément	2/19 (10.5)
D-dimères au pic— $\mu\text{g/L}$	7200 [730-20000]
CRP ultra-sensible au pic— mg/L	286 [16.7-492]

Note : Tous les résultats sont donnés en médiane [Étendue], n(%) or n/N (%), ou N est le nombre total de patients avec des données disponibles ¹ L'âge est exprimé en années; ² L'IMC est exprimé en kg/m^2 ; ³ La durée médiane d'hospitalisation est exprimée en jours; ⁴ La durée médiane de ventilation mécanique est exprimée en jours. * Antécédent thrombotique : thrombose pulmonaire, thrombose veineuse profonde **Facteurs prothrombotiques acquis et héréditaires : Déficit en antithrombine ; Déficit en protéine S ; Déficit en protéine C ; Mutation du Factor V leiden; PT G20210A mutation; SAPL; syndrome néphrotique. *Abréviations* : IMC, Indice de Masse corporelle ; AVK, Anti-Vitamine K ; AOD, Anticoagulant oraux directs ; SRA, Système Rénine Angiotensine ; IEC, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ; ARAlI, Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ; aPLs, anticorps anti-phospholipides ; aCL, anticardiolipines ; PS, anti-Phosphatidylserine ; PE, anti-Phosphatidyl-éthanolamine ; PT, anti prothrombine ; AV, anti annexine V ; ANA, anticorps antinucléaires.

Cinquante-six patients avec un LA ont eu une recherche d'autres aPLs, 14 étant positifs selon les normes de laboratoire (Tableau 7). Trois avaient un anti- $\beta 2\text{GPI}$ IgM, 13 des aCLs IgM et 1 des aCLs IgG. Pour la plupart des patients, le titre était supérieur au seuil du laboratoire, mais inférieur au seuil requis pour les critères de classification du SAPL.

Certains aPLs non classants ont également été recherchés. Vingt des 53 patients testés étaient positifs pour au moins un aPL non-classant parmi PS, PE, AV et/ou PT. Notamment, 10 patients (18.9%) étaient positifs pour PT IgG, 8 (17.4%) pour PE IgM et 6 (13%) pour AV IgM. Au total, 29 des 56 patients (51.8%) testés pour les autres aPLs étaient positifs pour au moins un aPL.

Cinquante-deux patients ont été testés pour les ANAs, 33 (63,5%) étaient positifs à un titre > 1/80 (ANA) et 15 (28.8%) à un titre > 1/320.

La valeur médiane de CRP au pic était de 286 mg/L [16,7-492] et la valeur médiane de D-dimères au pic était de 7200 µg/L [730-20000]. (Tableau 7)

Tableau 8.

Caractéristiques et paramètres biologiques des patients avec thrombose

Patients avec au moins 1 évènement thrombotique	40/79 (50.6)
>1	6 (7.59)
>2	2 (2.53)
Délai entre les premiers symptômes de COVID-19 et la thrombose ¹	19 [4-38]
Délai entre le pic inflammatoire et la thrombose ¹	6.5 [0-23]
Thrombose veineuse	30/79 (38.0)
Embolie pulmonaire	27 (34.2)
Coeur pulmonaire aigu	9/27 (33.3)
Élévation significative des BNP (>100ng/L)	6/27 (22.2)
Élévation significative des troponines (>37ng/L)	10/27 (37.0)
Thrombose veineuse superficielle ou profonde	5 (6.33)
Thrombose artérielle	10/79 (12.7)
Accident vasculaire cérébral	9 (11.4)
Infarctus du myocarde	0
Ischémie mésentérique	1 (1.27)
Ischémie de membres	0
Thrombose de cathéter	5/79 (6.33)

Thrombose d'ECMO ou du circuit de dialyse	5/79 (6.33)
Anticoagulation avant la première thrombose	33/40 (82.5)
HNF	11 (27.5)
HBPM	23 (57.5)
Dosage HBPM ²	8000 [4000-18000]
Paramètres biologiques mesurés lors de la thrombose	
TP(%)—normes: >70%	80 [37-100]
TCA—normes: 0.7-1.2	1.3 [0.9-4.5]
Fibrinogène(g/L)—normes: 2-4g/L	4.59 [3.35-35]
Troponine(ng/L) —normes: <37ng/L	32.5 [2.5-2158]
BNP(ng/L)—normes: <100ng/l	68 [6-586]
D-dimères(µg/L) —normes: <500µg/L	4520 [1380-20000]
Plaquettes (.10 ⁹ /L)—normes: 150–400.10 ⁹ /L	303 [136-842]

Note : Tous les résultats sont donnés en médiane [Étendue], n(%) or n/N (%), ou N est le nombre total de patients avec des données disponibles ¹ exprimé en jours; ² exprimé en IU/24h. *Abréviations* : BNP, Brain Natriuretic Peptid ; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; HNF, héparine non fractionnée; HBPM, héparine de bas poids moléculaire; TCA, Temps de céphaline activée; TP, temps de prothrombine

Parmi les 79 patients, 50,6% ont présenté une thrombose et 15% ont eu au moins une récurrence au cours de l'hospitalisation (tableau 8). En ce qui concerne la distribution vasculaire de la thrombose, 75% ont eu une thrombose veineuse, 25% une thrombose artérielle et 25% ont eu une thrombose de cathéter, d'oxygénateur ECMO ou du circuit de dialyse. L'embolie pulmonaire était l'évènement thrombotique le plus fréquent, observé chez 34.2% des patients, suivie par l'AVC chez 9,6% des patients. La thrombose était survenue après le premier signe clinique de COVID-19 avec une durée médiane de 19 jours. La durée médiane entre le pic inflammatoire (valeur de CRP la plus élevée) et la thrombose était de 6,5 jours [0-23].

Parmi les 79 patients avec LA, nous avons comparé les 40 patients avec thrombose et les 39 patients sans thrombose (Tableau 9). Les deux groupes étaient similaires pour l'âge, le sexe, l'IMC, les facteurs de risque cardiovasculaire et les antécédents d'événements thrombotiques. Il n'y avait aucune différence concernant la sévérité du COVID, les traitements anticoagulants, les traitements du COVID-19. Cependant, nous avons trouvé une forte association entre la thrombose et la positivité de l'aCL IgM, car 11/27 (41%) patients atteints de thrombose avaient un aCL vs 2/29 (7%) patients sans thrombose ($p = 0.004$, OR=9.28 IC95 2.0 à 44.4). La courbe de survie sans thrombose souligne la corrélation entre la présence d'aCL IgM et du LA et le risque de faire une thrombose. (Figure 7)

Tableau 9.

Facteurs associés à la thrombose chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et avec un LA

	Thrombose (n = 40)	Pas de thrombose (n = 39)	Analyse Univariée <i>p</i> *	Analyse Multivariée <i>p</i> **
Age ¹	65 [29-81]	64 [24-86]	0.51	
Sex ratio (F/H)	9/31	7/32	0.78	
IMC ²	28 [21-41]	29 [22-31]	0.46	
Antécédents n (%)				
HTA	19(47.5)	16(41)	0.65	
Diabète	14(35)	10(25.6)	0.46	
Tabagisme	3(7.5)	3(7.7)	0.99	
MRC	4(10)	6(15.4)	0.85	
Arythmie cardiaque	2(5)	0	0.49	
Antécédent thrombotique	1(3)	2(5.13)	0.61	
Néoplasie/hémopathie	3(7.5)	1(2.56)	0.61	
Traitement à l'entrée en hospitalisation (n, %)				
Antiagrégation au long terme	8(20)	3(7.69)	0.11	0.11
Anticoagulation au long terme	1(2.5)	0	0.99	
Thromboprophylaxie	22(55)	27(69.2)	0.11	0.16
HBPM	19(47.5)	25(64.1)	0.11	
HNF	3(7.5)	2(5.13)	0.99	
Traitement ciblé du Covid-19				
Lopinavir-Ritonavir	24(60)	20(51.3)	0.43	
Hydroxychloroquine	7(17.5)	10(25.5)	0.38	
Remdesivir	2(5)	1(2.56)	0.57	
Interferon beta	2(5)	0	0.16	
Anakinra	1(2.5)	0	0.32	
Tocilizumab	1(2.5)	0	0.32	
Gravité				
Hospitalisation en réanimation (n, %)	33(82.5)	34(87.2)	0.76	
Ventilation mécanique invasive	32(80)	34(87.2)	0.39	
Durée médiane d'hospitalisation	25 [8-59]	22 [5-49]	0.31	

Quantification de l'atteinte
pulmonaire au scanner

Infiltrat <25% au scanner	5/34(14.7)	5/35(14.3)	0.99
Infiltrat >50% au scanner	22/34(64.7)	21/35(60)	0.80

Paramètres biologiques durant
l'hospitalisation

aPLs classants (n/évalués, %)	11/27(40.7)	3/29(10.3)	0.01	
aCL IgM	11/27(40.7)	2/29(6.9)	0.004	0.09
aCL IgG	1/27	0	0.48	
Anti-β ₂ GPI IgM	2/27(7.41)	1/29(3.45)	0.60	
Anti-β ₂ GPI IgG	0	0		
aPLs non classants	6/26(23.1)	7/27(25.9)	0.99	
PE	1/26(3.84)	0	0.61	
PS	0	1/27(3.7)	0.99	
PT	5/26 (19.2)	5/27(18.5)	0.99	
AV	0	1/27(3.7)	0.99	
ANA	18/27(66.7)	16/26(61.6)	0.78	
CRP ultra-sensible au pic (mg/l)	290 [16-437]	285 [121-492]	0.09	0.46

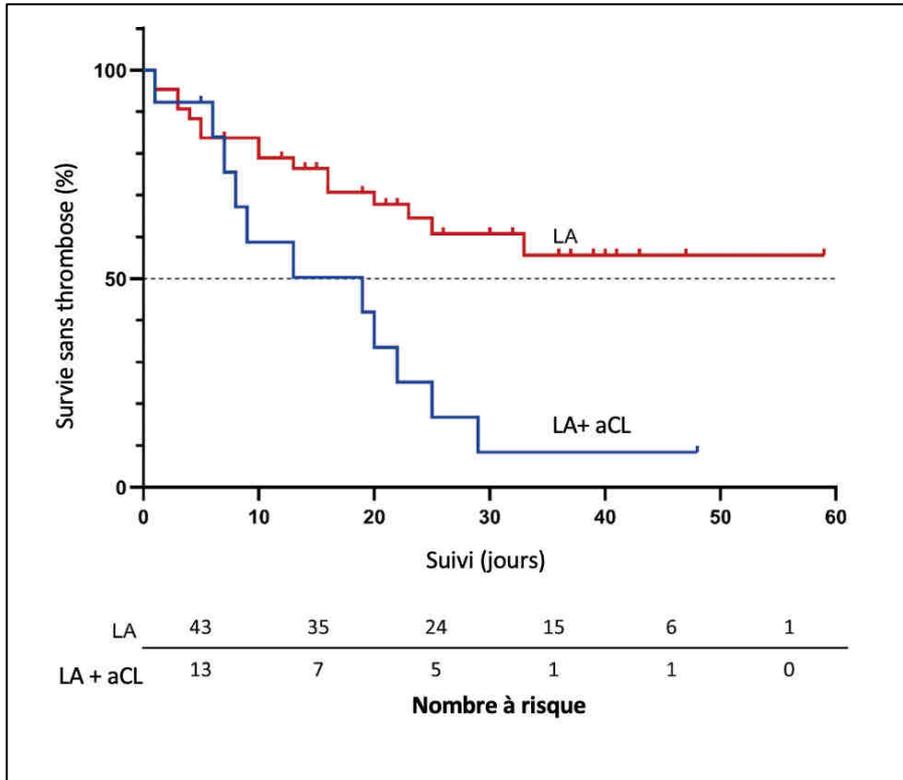
Paramètres biologiques au cours
du suivi ³

	Thrombose N=20	Pas de thrombose N=22		
aPLs classants (n/évalués, %)	7/20(35)	1/22(4.55)		
aCL IgM	5/20(25)	0		
aCL IgG	1/20(5)	1/22(4.55)		
Anti-β ₂ GPI IgM	0	0		
Anti-β ₂ GPI IgG	1/20(5)	0		
aPLs non classants	5/20(25)	0		
PE	0	0		
PS	1/20(5)	0		
PT	5/20(25)	0		
AV	0	0		
ANA	15/20(75)	7/22(31.8)		

Note: Tous les résultats sont donnés en médiane [Étendue], n(%) or n/N (%), ou N est le nombre total de patients avec des données disponibles.¹ L'âge est exprimé en années; ² L'IMC est exprimé en kg/m²; ³ Les données présentée dans ce tableau correspondent au suivi réalisé entre 3 et 6 mois après la première identification de LA * Le test exact de Fisher est utilisé pour les variables catégoriques et un test de Mann Whitney ou un t-test non apparié selon la distribution pour les variables quantitatives ** Une régression logistique multiple est utilisée.
Abréviations : IMC, Indice de Masse corporelle ; MRC, Maladie respiratoire chronique ; HBPM, Héparine de Bas Poids Moléculaire ; HNF, Héparine Non Fractionnée ; aPLs, anticorps anti-phospholipide ; aCL, anticardiolipines ; PS, anti-Phosphatidylserine ; PE, anti-Phosphatidyl-ethanolamine ; PT, anti-prothrombine; AV, anti annexine V ; ANA, anticorps antinucléaires

Figure 7.

Courbe de survie sans thrombose selon le statut aCL chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 avec un LA



Abréviations : LA, anticoagulant circulant lupique ; aCL, anticardiolipines.

Tableau 10.

Caractéristiques cliniques et paramètres biologiques des patients suivis

Suivi entre 3 et 6 mois	n=42
Caractéristiques cliniques	
Récurrence de thrombose*	0
Manifestation autoimmune**	0
Paramètres biologiques	
aPLs classants (n/évalués, %)	8/42 (19.1)
aCL IgM	5/42 (11.9)
aCL IgG	2/42 (4.76)
Anti-β ₂ GPI IgM	0/42
Anti-β ₂ GPI IgG	1/42 (2.38)
LA	0
aPLs non classants	5/42 (11.9)
PE	0/42
PS	1/42 (2.38)
PT	5/42 (11.9)
AV	0
aPLs classants ou non classants	10/42 (23.8)
ANAs > 1/80	22/42 (52.4)
ANAs > 1/320	11/42 (26,2)
Suivi entre 6 et 10 mois	n=29
Caractéristiques cliniques	
Récurrence de thrombose*	0
Manifestation autoimmune**	0
Paramètres biologiques	
aPLs classants (n/évalués, %)	5/29 (17.2)
aCL IgM	3/29 (10.3)
aCL IgG	1/29 (3.45)
Anti-β ₂ GPI IgM	1/29 (3.45)
Anti-β ₂ GPI IgG	1/29 (3.45)
LA	0
aPLs non classants	2/29 (6.90)
PE	0
PS	0
PT	2/29 (6.90)
AV	0
aPLs classants ou non classants	6/29 (20.7)
ANAs > 1/80	16/29 (55.2)
ANAs > 1/320	3/29 (10.3)

Note : Les résultats sont donnés en n(%) or n/N (%), ou N est le nombre total de patients avec des données disponibles *La récurrence de thrombose était définie comme tout évènement thrombotique veineux ou artériel survenu après la sortie d'hospitalisation ** Les manifestations auto-immunes incluait toute manifestation clinique ou biologique suspecte de SAPL ou d'autre pathologie auto-immune. Abréviations : aPLs, anticorps anti-phospholipide ; aCL, anticardiolipines; PS, anti-Phosphatidylserine ; PE, anti-Phosphatidyl-ethanolamine ; PT, anti prothrombine; AV, anti annexine V ; ANA, anticorps antinucléaires

Quarante-deux patients ont été suivis et dépistés pour les aPLs, LA et ANA au moins 3 mois et jusqu'à 6 mois après la première identification de LA (Tableau 10). Le LA était négatif chez tous les patients testés. La présence d'aCL a été notée chez 7/42 (16,7%) patients, dont 5 patients (11,9%) avec aCL IgM et 2 patients (4,76%) avec aCL IgG. Des anti-β2GPI ont été trouvés chez 1/42 (2,4%) des patients. Des aPLs non-classants ont été trouvés chez 5/42 (12%) patients, principalement des PT. Dans l'ensemble, 10/42 (23,8%) patients avaient au moins un aPL positif. L'association entre thrombose et positivité des aCL IgM a été confirmée (5/20 [25%] patients atteints de thrombose vs 0/22 patients sans thrombose). Il convient de noter que 22/42 (52,4%) patients sont restés positifs pour les ANA avec un titre > 1/80 et 11 sur 42 (26,2%) à un titre > 1/320.

Vingt-neuf patients ont été suivis après 6 mois et jusqu'à 10 mois après la première identification de LA (Tableau 10). Le LA restait négatif chez tous les patients testés. 5 patients (17,2%) ont gardé une positivité pour les aPLs classants dont 3 (10,3%) pour les aCL IgM. Parmi les aPLs non classants, 2 patients (6,90%) étaient positifs pour les PT. Les titres des anticorps étaient le plus souvent faibles, sauf pour 2 patients avec des titres intermédiaires à élevés d'anti-β2GPI en IgM ou en IgG. Les ANAs étaient présents chez 16 patients (55,2%) à un titre >1/80 et 3 patients (10,3%) à un titre >1/320.

Aucun des patients suivis n'a eu de nouvel épisode de thrombose et aucun n'a présenté de manifestations auto-immunes notamment des manifestations cutanées, rénales ou hématologiques évocatrices de SAPL (Tableau 10). Au terme du suivi, 7/29 patients (24,1%) étaient encore sous traitement anticoagulant, dont 5 sous AOD.

Nous avons également recherché les facteurs favorisant la persistance d'une auto-immunité, à distance de l'hospitalisation (Tableau 11). La thrombose toutes localisations confondues était associée significativement à la persistance de l'auto-immunité ($p=0.007$ OR= 6.43 IC95 1.78 à 25.8). L'association était confirmée en analyse multivariée. Ni l'intensité du pic inflammatoire (CRP au pic), ni le sexe féminin bien qu'associé à la rupture de tolérance immunitaire dans la littérature (323,324) n'étaient associés à la persistance de l'auto-immunité.

Tableau 11.

Facteurs associés à la persistance d'auto-anticorps chez les patients infectés par le SARS-CoV-2

	Autoimmunité persistante*	Pas d'autoimmunité persistante	Analyse univariée**	Analyse multivariée***
Age	64 [24-79]	61.5 [34-80]	0.92	
Sex Ratio F/H	5/17	2/18	0.41	0.52
IMC	27.0 [21-35.2]	28.5 [22-41]	0.26	
<i>Antécédents</i>				
HTA	8/22 (36.4)	10/20 (50.0)	0.53	
Diabète	5/22 (22.7)	6/20 (30.0)	0.73	
Tabagisme	0	3/20 (15.0)	0.33	
Dyslipidémie	1/22 (4.55)	2/20 (10.0)	0.57	
Antécédent de thrombose	0	1 (5.00)	0.48	
Néoplasie ou hémopathie	2 (9.09)	1 (5.00)	0.60	
Antécédent d'auto-immunité	1 (4.55)	0	1.0	
Facteurs pro-thrombotiques	1 (4.55)	0		

héréditaires et
acquis

Gravité

Admission en réanimation	18/22 (81.8)	16/20 (80.0)	1.0
--------------------------	--------------	--------------	-----

Ventilation mécanique invasive	17/22 (77.3)	16/20 (80.0)	1.0
--------------------------------	--------------	--------------	-----

Quantification de l'atteinte pulmonaire au scanner	18/22	19/20	
--	-------	-------	--

>50%	12/18	11/19 (57.9)	0.74
------	-------	--------------	------

<50%	6/18	8/19 (42.1)	0.74
------	------	-------------	------

*Traitement du
COVID-19*

Lopinavir-Ritonavir	12/22 (54.5)	11/20 (55.0)	1.0
	14/22 (63.6)	5/20 (25.0)	0.71

Hydroxychloroquine

Remdesivir	1/22 (4.55)	0	1.0
------------	-------------	---	-----

Interferon beta	1/22 (4.55)	0	1.0
-----------------	-------------	---	-----

Anakinra	0	1/20 (5.00)	0.48
----------	---	-------------	------

Tocilizumab	0	0	
-------------	---	---	--

*Paramètres
biologiques*

D-dimères au pic— µg/L	7900 [2520- 20000]	4510 [1230- 20000]	0.09
---------------------------	-----------------------	-----------------------	------

CRP au pic—mg/L	239.5 [16.7- 411.4]	297.5 [39.7- 433]	0.09
-----------------	------------------------	----------------------	------

<i>Thrombose</i>	15/22	5/20 (25.0)	0.007	0.01
------------------	-------	-------------	--------------	-------------

Thrombose veineuse	10	4	0.11
--------------------	----	---	------

EP	8	4	0.31
----	---	---	------

TVP ou TVS	4	1	0.19
------------	---	---	------

Thrombose artérielle	2	1	1.0
AVC	2	1	1.00
SCA	0	0	
Ischémie mésentérique	0	0	
Ischémie artérielle des membres inférieurs	0	0	
Thrombose de catheter	1	0	0.11
Thrombose de l'oxygénateur de l'ECMO ou du circuit de dialyse	2	0	

Note : Tous les résultats sont donnés en médiane [Étendue], n(%) or n/N (%), ou N est le nombre total de patients avec des données disponibles. ¹ L'âge est exprimé en années ; ² L'IMC est exprimé en kg/m² ; * L'auto-immunité persistante correspondait à tous les anticorps confondus aPLs classants et non classants et ANAs ** Le test exact de Fisher est utilisé pour les variables catégoriques et un test de Mann Whitney ou un t-test non apparié selon la distribution pour les variables quantitatives *** Une régression logistique multiple est utilisée.
Abréviations : IMC, Indice de Masse corporelle ; EP, Embolie Pulmonaire ; TVP, Thrombose Veineuse Profonde ; Thrombose Veineuse Superficielle ; AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; SCA, Syndrome Coronarien Aigu ; ECMO, Extra Corporeal Membrane Oxygenation.

Discussion

L'apparition d'aPLs est fréquente chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 durant la phase aiguë, mais leur signification est controversée. Siguret *et al.* et Xiao *et al.* ont évalué la persistance d'aPLs à court terme suite au COVID-19 et mettent en évidence un caractère fluctuant pour le LA et une tendance à la diminution des titres des autres aPLs avec le temps (287,297). Ces deux études n'ont cependant pas évalué les aPLs à plus de 12 semaines d'intervalle, critère diagnostique majeur pour le SAPL.

Notre étude évalue pour la première fois le LA et d'autres aPLs à plus de 12 semaines de l'infection aiguë. Nous confirmons le caractère transitoire du LA. Sur la base de notre étude et d'autres travaux, le LA avec présence d'aCLs d'isotype IgM est fortement associé à la survenue d'une thrombose pendant la phase aiguë de l'infection au SARS-CoV-2. Les aCLs, y compris d'isotype IgM peuvent persister, en association avec les ANAs, suggérant que le COVID-19 favorise une rupture prolongée de la tolérance. La persistance de ces aPLs et leur potentiel caractère pathogène questionnent la durée de suivi nécessaire. Par ailleurs, la majorité des patients atteints de thrombose ont reçu une thromboprophylaxie avec soit de l'HBPM, soit de l'HNF avant le premier événement thrombotique, soulignant la nécessité d'une anticoagulation préventive renforcée dans ces situations, mais dont la durée optimale n'est pas connue. Il convient de noter qu'aucun patient n'a présenté de récurrence thrombotique et ce même en l'absence de traitement anticoagulant ou sous traitement par AOD.

Notre étude a des limites techniques. Elle inclue la recherche d'aPLs classants et non classants. Nous n'avons cependant pas recherché d'aCLs et d'anti- β 2GPI d'isotype IgA, qui pourraient être associés à la thrombose. D'autres équipes ont pu mettre en

évidence leur présence lors de l'infection au SARS-CoV-2 et leur association à la thrombose (287,289,325). Par ailleurs, nous avons mis en évidence une incidence importante et la persistance de PT. Leur signification dans le SAPL est débattue (191). Les PS/PT n'ont pas été testés dans notre étude et sont au sein des PT les anticorps associés aux évènements cliniques et aux aPLs classants (185,190). Par ailleurs Zuo *et al.* ont pu montrer le caractère pathogène des PS/PT dans le contexte du COVID-19, dans un modèle murin de thrombose (294). La positivité du LA pourrait être difficile à interpréter car de nombreux patients n'avaient pas de détection de LA avec un TCA et un dRVVT au moment de l'admission à l'hôpital, mais au cours de leur prise en charge hospitalière. De plus, le contexte inflammatoire avec l'élévation de la CRP pourrait interférer avec la détection du LA, avec une augmentation du nombre de faux positifs (326). Les troubles de la coagulation ou le traitement anticoagulant peuvent aussi influencer la détection du LA (327,328). Étant donné l'utilisation courante de l'HBPM ou d'HNF pour la thromboprophylaxie chez les patients atteints de COVID-19, les faux positifs pourraient également être une raison de la positivité élevée du LA. Il a été suggéré que le sang devrait être prélevé pour la recherche de LA au moins 12 h depuis la dernière dose d'HBPM/HNF (168). Néanmoins un agent neutralisant l'héparine est contenu dans les réactifs dRVVt, désactivant l'héparine jusqu'à 0,8 UI anti-Xa / ml (329).

Tous les patients inclus dans notre étude avaient une détection de LA positif (en mettant de côté les biais potentiels de détection), or dans la situation générale la présence du LA est associée à la présence d'autres aPLs. Le recrutement des patients avec aPLs est donc probablement augmenté dans notre étude. Par ailleurs, l'occurrence des aPLs semble associée à la sévérité du COVID-19, ce qui a pu

augmenter la prévalence d'aPLs dans notre étude (les patients inclus avaient une infection sévère à critique).

La prévalence des aCLs IgM dans la population générale est estimée entre 1 et 9.4% selon les études et jusqu'à 12% chez les sujets âgés et atteints de comorbidités. Lorsqu'ils sont suivis, ils sont le plus souvent transitoires (330,331). Notre étude montre une prévalence bien supérieure dans le contexte d'infection aigue au SARS-CoV-2 (23.2% des patients testés) et un caractère persistant (25% des patients testés positifs à distance). Cependant d'autres infections aiguës ou chroniques comme l'infection à EBV ou le VIH ont été associés à une prévalence fréquente d'aPLs et notamment d'aCLs (50% pour l'EBV et 56% pour le VIH) (311). Les aPLs faisant suite à une infection sont rarement contrôlés à distance en l'absence de manifestation clinique du SAPL. Dans une revue de la littérature sur l'occurrence d'aPLs dans les suites d'une infection virale : sur 60 études incluses, seules 11 comportaient un suivi des aPLs et rapportaient le plus souvent une négativation des aCLs (311). Concernant la prévalence des ANAs dans la population générale, elle est estimée à 13.8 % dans une cohorte américaine. Elle est corrélée positivement au sexe féminin et à l'âge avec, dans une cohorte de sujets sains chinois, une prévalence pouvant atteindre 16,7% pour des sujets de sexe féminin et de plus de 80 ans et 18.4% dans une cohorte américaine pour les sujets de plus de 70 ans (332–334). Dans notre cohorte, la prévalence des ANAs était plus élevée : 63.5% à la phase aiguë de la maladie et 52.4% à distance de l'infection en prenant en compte les titres > 1/80. Une méta-analyse a évalué la prévalence des ANAs dans le contexte du COVID-19 à 32,11% (285). JH Im *et al.* ont rapporté une prévalence des ANAs chez des patients admis à l'hôpital pour des infections virales, bactériennes ou parasitaires à 10% (335). Niwa *et al.* ont évalué la prévalence des ANAs chez les patients atteints de grippe à 12% (336).

L'incidence de thromboses dans l'infection au SARS-CoV-2 semble particulièrement importante avec pour rappel jusqu'à 21% de thromboses veineuses (62). Les thromboses faisant suite aux infections sont le plus souvent rapportés dans des rapports ou des séries de cas et il est difficile de se faire une idée précise du taux d'incidence des thromboses suite aux infections (337). Chez les patients hospitalisés pour une infection au CMV, une incidence de thrombose de 6.4% a été rapportée dans la littérature (338). Les patients infectés par le VIH ont une incidence annuelle de thrombose veineuse évaluée entre 0,19 et 7.63% selon les études (339). Une incidence de thromboses à 5.9% a été rapportée suite à l'infection par la grippe H1N1 (340).

Les mécanismes de la thrombose suite à l'infection au SARS-CoV-2 sont probablement multifactoriels (voir figure 3.) et le rôle exact des aPLs peut être discuté. Le LA apparaît particulièrement fréquent, mais les limites techniques de son dosage et sa disparition après la phase aiguë de l'infection font douter de sa réalité et de son implication dans les phénomènes thrombotiques. La mise en évidence d'une association forte entre la présence d'aCLs d'isotype IgM avec l'occurrence de thrombose ainsi que la pathogénicité des aPLs associés au COVID-19 dans un modèle murin de thrombose sont tout de même en faveur d'un rôle direct des aPLs dans la thrombose. Même si notre étude et la littérature ne permettent pas d'affirmer avec certitude que le SARS-CoV-2 est responsable d'authentiques SAPL ou de SAPL « atypiques », une anticoagulation prolongée et un suivi au long cours des patients apparaissent nécessaires.

Conclusion

Différents virus responsables d'infections aiguës ou chroniques, comme les Cocksakies B, les Influenza A, les Herpes virus, le VIH ou le VHB ont été associés à la survenue d'une auto-immunité. L'apparition d'aPLs dans les suites d'infections virales, bactériennes ou parasitaires est relativement fréquente (311), même si les anticorps sont souvent transitoires et non associés à la thrombose. Cependant, des cas de SAPL documentés induits par des infections ont été rapportés (341).

L'occurrence d'autoanticorps, dont les aPLs, suite à l'infection par le SARS-CoV-2 apparaît fréquente. Anaya *et al.*, dans une méta-analyse, évaluent la prévalence des aCLs IgM suite à l'infection à 10,56% (285).

Notre étude identifie une forte prévalence d'aPLs chez des patients atteints de COVID-19 sévère à critique, de manière concordante avec d'autres publications (279,280,282). Nos résultats confirment les résultats de l'étude de Le Joncour *et al.*, à savoir l'association des aCL IgM avec la thrombose (292). Bien que la présence du LA semble seulement transitoire, nous montrons pour la première fois la persistance d'aPLs dans le temps dans les suites de l'infection au SARS-CoV-2. Cette rupture prolongée de tolérance, comme la pathogénicité prouvée des aPLs « post-COVID-19 » dans des modèles murins (294) sont en faveur d'une véritable pathologie auto-immune thrombotique.

La génération d'aPLs chez les individus infectés par le SARS-CoV-2 pourrait être expliquée par plusieurs mécanismes non mutuellement exclusifs comme le mimétisme moléculaire, la formation de néo-épitopes ou « epitope spreading » ou par « bystander activation ».

Des similitudes de forme entre des phospholipides ou des protéines associées et certains des éléments du virus pourraient induire la génération d'aPLs. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une réactivité croisée entre le SARS-CoV-2 et les protéines humaines et c'est ce mécanisme qui est avancé pour expliquer certaines manifestations neurologiques de type Guillain-Barré (74,342).

Alternativement, des modifications de la conformation de la β 2-glycoprotéine I dans le contexte inflammatoire, en raison du stress oxydatif notamment pourraient être responsables de l'apparition de néo-épitopes ou antigènes cryptiques, eux-mêmes responsables de la rupture de tolérance (224,225).

Dans le contexte inflammatoire marqué de l'infection sévère au SARS-CoV-2, l'activation non spécifique de LB et LT auto-réactifs pourrait également conduire à l'auto-immunité, comme cela a été montré avec certains pathogènes (343).

Certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique sont associées à un défaut dans la formation de centres germinatifs, et l'apparition d'une réponse B extra-folliculaire. Deux publications ont mis en évidence une analogie dans la réponse du système immunitaire au SARS-CoV-2, avec la formation d'une réponse B extra-folliculaire spécifique du SARS-CoV-2 et associée aux formes les plus sévères. Cette réorientation immunitaire pourrait être responsable ou participer à la rupture de tolérance et l'apparition des auto-anticorps (344,345).

L'absence de récurrence de thrombose chez les patients ayant des aPLs persistants, même sans anticoagulation, pourrait être en faveur d'un mécanisme de thrombose à deux coups (two-hit hypothesis de Knudson). Le contexte inflammatoire marqué durant l'infection aiguë et/ou le virus lui-même pourraient être responsable d'une agression endothéliale et ainsi précipiter la thrombose. La question se pose du devenir de ces patients en cas de nouvelle infection au COVID-19, à un autre pathogène ou en cas

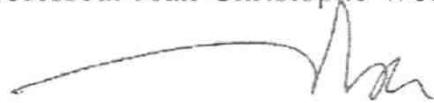
de vaccination et justifie un suivi au long cours des patients avec aPLs suite au COVID-19. Ce suivi permettrait également de répondre à la question de la durée de l'anticoagulation nécessaire suite à la thrombose chez les patients avec des aPLs persistants.

VU

Strasbourg, le 28 avril 2021.....

Le président du Jury de thèse

Professeur Jean-Christophe Weber



VU et approuvé
Strasbourg, le 11 MAI 2021
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



Bibliographie

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 20;382(8):727–33.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265–9.
3. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–3.
4. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020 Jan 24;12(2).
5. Eurosurveillance Editorial Team null. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2020 Feb;25(5).
6. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536–44.
7. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
8. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1686–97.
9. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):155–70.
10. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci.* 2020 May 26;117(21):11727–34.
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10224):565–74.
12. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.
13. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020 May;581(7807):215–20.
14. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Mar 27;11(1):1620.
15. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681–7.
16. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631–7.
17. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep;20(9):e238–44.
18. 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.* 2020 Jun;20(6):669–77.

19. Russell TW, Hellewell J, Jarvis CI, Zandvoort K van, Abbott S, Ratnayake R, et al. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Eurosurveillance*. 2020 Mar 26;25(12):2000256.
20. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):286–9.
21. Domingo E, Holland JJ. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol*. 1997;51:151–78.
22. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*. 2020 Oct 26;1–6.
23. Mallapaty S. COVID mink analysis shows mutations are not dangerous — yet. *Nature*. 2020 Nov 13;587(7834):340–1.
24. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv*. 2021 Jan 4;2020.12.30.20249034.
25. Grubaugh ND, Hodcroft EB, Fauver JR, Phelan AL, Cevik M. Public health actions to control new SARS-CoV-2 variants. *Cell*. 2021 Mar 4;184(5):1127–32.
26. Meselson M. Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 21;382(21):2063.
27. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 02;117(22):11875–7.
28. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):434–5.
29. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020 Mar;104(3):246–51.
30. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177–9.
31. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020 May 1;368(6490):489–93.
32. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 May;26(5):672–5.
33. Viceconte G, Petrosillo N. COVID-19 R0: Magic number or conundrum? *Infect Dis Rep*. 2020 Feb 25;12(1):8516.
34. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol*. 2020 Oct;20(10):583–4.
35. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
36. Khan JR, Awan N, Islam MM, Muurlink O. Healthcare Capacity, Health Expenditure, and Civil Society as Predictors of COVID-19 Case Fatalities: A Global Analysis. *Front Public Health*. 2020;8:347.
37. Mortality Analyses [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
38. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.

39. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
40. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 23;382(17):1663–5.
41. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430–6.
42. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):179.
43. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985.
44. Morens DM, Fauci AS. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1077–92.
45. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1522–34.
46. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick A, Rawlik K, Parkinson N, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *medRxiv*. 2020 Sep 25;2020.09.24.20200048.
47. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature*. 2020 Sep 30;1–3.
48. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 23;370(6515).
49. Ng MHL, Lau K-M, Li L, Cheng S-H, Chan WY, Hui PK, et al. Association of human-leukocyte-antigen class I (B*0703) and class II (DRB1*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2004 Aug 1;190(3):515–8.
50. Toyoshima Y, Nemoto K, Matsumoto S, Nakamura Y, Kiyotani K. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *J Hum Genet*. 2020 Dec;65(12):1075–82.
51. Sze S, Pan D, Nevill CR, Gray LJ, Martin CA, Nazareth J, et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29:100630.
52. 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*. 2020 Mar 10;172(9):577–82.
53. 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. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
54. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 28;71(15):889–90.
55. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020 Oct 23;371:m3862.
56. Yang S, Shi Y, Lu H, Xu J, Li F, Qian Z, et al. Clinical and CT features of early stage patients with COVID-19: a retrospective analysis of imported cases in Shanghai, China. *Eur*

Respir J. 2020 Apr;55(4).

57. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.* 2021 Jan;176:106239.
58. Ashbaugh D, Bigelow DB, Petty T, Levine B. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. *The Lancet.* 1967 Aug 12;290(7511):319–23.
59. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Dec 1;8(12):1201–8.
60. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):788–800.
61. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976 Oct;85(1):209–28.
62. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020 Dec;29:100639.
63. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004 May 10;164(9):963–8.
64. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul;8(7):681–6.
65. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol.* 2020 Nov;33(11):2156–68.
66. Lee M-H, Perl DP, Nair G, Li W, Maric D, Murray H, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):481–3.
67. 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 JTH.* 2020;18(4):844–7.
68. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med.* 2021 Mar;16(2):309–12.
69. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 16;383(3):288–90.
70. 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.* 2020;46(6):1089–98.
71. Xiong M, Liang X, Wei Y-D. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1050–2.
72. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH.* 2020 May;18(5):1023–6.
73. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268–70.
74. Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, Rocco A, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2020 Dec 24;
75. Delamarre L, Gollion C, Grouteau G, Rousset D, Jimena G, Roustan J, et al. COVID-

- 19-associated acute necrotising encephalopathy successfully treated with steroids and polyvalent immunoglobulin with unusual IgG targeting the cerebral fibre network. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Sep 1;91(9):1004–6.
76. Kreye J, Reincke SM, Kornau H-C, Sánchez-Sendin E, Corman VM, Liu H, et al. A Therapeutic Non-self-reactive SARS-CoV-2 Antibody Protects from Lung Pathology in a COVID-19 Hamster Model. *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):1058-1069.e19.
77. Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infect*. 2013 Jul;67(1):1–10.
78. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):e276–88.
79. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jun 6;395(10239):1771–8.
80. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, Lauritano EC, Tamiazzo S, Marchegiani A, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Sep;24(18):9695–7.
81. Mantovani Cardoso E, Hundal J, Feterman D, Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2811–5.
82. Uppal NN, Kello N, Shah HH, Khanin Y, De Oleo IR, Epstein E, et al. De Novo ANCA-Associated Vasculitis With Glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2020 Nov;5(11):2079–83.
83. Moeinzadeh F, Dezfouli M, Naimi A, Shahidi S, Moradi H. Newly Diagnosed Glomerulonephritis During COVID-19 Infection Undergoing Immunosuppression Therapy, a Case Report. *Iran J Kidney Dis*. 2020 May;14(3):239–42.
84. López-González M-D-C, Peral-Garrido ML, Calabuig I, Tovar-Sugrañes E, Jovani V, Bernabeu P, et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis*. 2020 May 29;
85. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020 Nov 1;2(11):e655–7.
86. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020 Nov;34(11):2499–504.
87. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104357.
88. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
89. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(1):29–31.
90. Zhou M, Qi J, Li X, Zhang Z, Yao Y, Wu D, et al. The proportion of patients with thrombocytopenia in three human-susceptible coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020 May;189(3):438–41.
91. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1757–66.
92. CDC. Labs [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/testing.html>

93. 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.* 2020 May 13;173(4):262–7.
94. Tang A, Tong Z-D, Wang H-L, Dai Y-X, Li K-F, Liu J-N, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun;26(6):1337–9.
95. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E115–7.
96. Khatami F, Saatchi M, Zadeh SST, Aghamir ZS, Shabestari AN, Reis LO, et al. A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Sci Rep.* 2020 Dec 28;10(1):22402.
97. El Homsy M, Chung M, Bernheim A, Jacobi A, King MJ, Lewis S, et al. Review of chest CT manifestations of COVID-19 infection. *Eur J Radiol Open.* 2020 Jan 1;7:100239.
98. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020 Apr;295(1):202–7.
99. Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb 23;
100. Bastos ML, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui L-P, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 Jul 1;370:m2516.
101. 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.* 2020 Mar;30(3):269–71.
102. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020 Mar 18;6(1):1–4.
103. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020 Jun 23;323(24):2493–502.
104. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2411–8.
105. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1787–99.
106. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):497–511.
107. 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.* 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
108. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients [Internet]. [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
109. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):814–8.
110. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
111. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical

- coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Jan 20;372:n84.
112. Watson A, Spalluto CM, McCrae C, Cellura D, Burke H, Cunoosamy D, et al. Dynamics of IFN- β Responses during Respiratory Viral Infection. Insights for Therapeutic Strategies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jan 1;201(1):83–94.
113. Sainz B, Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology*. 2004 Nov 10;329(1):11–7.
114. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2129–32.
115. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb 1;9(2):196–206.
116. Kamran SM, Mirza Z-H, Naseem A, Liaqat J, Fazal I, Alamgir W, et al. Therapeutic plasma exchange for coronavirus disease-2019 triggered cytokine release syndrome; a retrospective propensity matched control study. *PLOS ONE*. 2021 Jan 7;16(1):e0244853.
117. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):797–808.
118. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
119. Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zdimal V, van der Westhuizen H-M, et al. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 26;118(4).
120. Berardi A, Perinelli DR, Merchant HA, Bisharat L, Basheti IA, Bonacucina G, et al. Hand sanitisers amid CoViD-19: A critical review of alcohol-based products on the market and formulation approaches to respond to increasing demand. *Int J Pharm*. 2020 Jun 30;584:119431.
121. Kraemer MUG, Yang C-H, Gutierrez B, Wu C-H, Klein B, Pigott DM, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science*. 2020 May 1;368(6490):493–7.
122. Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, Johnston D, Salvatier J, Gavenčiak T, et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Science*. 2021 Feb 19;371(6531).
123. Hung IF, To KK, Lee C-K, Lee K-L, Chan K, Yan W-W, et al. Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Feb 15;52(4):447–56.
124. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jan 1;24(1):44–6.
125. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, Del Fante C, Seminari E, Casari S, et al. Mortality reduction in 46 patients with severe COVID-19 treated with hyperimmune plasma. A proof-of-concept, single-arm, multicenter trial. *Haematologica*. 2020 Jul 23;105(12):2834–40.
126. Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):619–29.
127. Jiang S, Zhang X, Yang Y, Hotez PJ, Du L. Neutralizing antibodies for the treatment of COVID-19. *Nat Biomed Eng*. 2020 Dec;4(12):1134–9.

128. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):238–51.
129. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):229–37.
130. Forni G, Mantovani A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ*. 2021 Feb;28(2):626–39.
131. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA*. 2021 Apr 6;325(13):1318–20.
132. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):72–4.
133. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403–16.
134. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
135. Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by U.S. FDA For Emergency Use | Johnson & Johnson [Internet]. Content Lab U.S. [cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-authorized-by-u-s-fda-for-emergency-use-first-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic>
136. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *BMJ*. 2021 Feb 1;372:n296.
137. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145–7.
138. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):799–801.
139. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 20;76(16):1815–26.
140. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021 Feb 11;372:n311.
141. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859–65.
142. 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 JTH*. 2020 May;18(5):1094–9.
143. Cohoon KP, De Sanctis Y, Haskell L, McBane RD, Spiro TE. Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: a subgroup analysis of the MAGELLAN study. *J Thromb Haemost JTH*. 2018 Jul;16(7):1278–87.
144. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different Intensities of Oral Anticoagulant Therapy in the Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 1982 Dec 30;307(27):1676–81.

145. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis; type, incidence, and cause. *J Am Med Assoc.* 1952 Oct 4;150(5):467–73.
146. Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. THROMBOSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DESPITE CIRCULATING ANTICOAGULANTS. *J Lab Clin Med.* 1963 Sep;62:416–30.
147. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet Lond Engl.* 1983 Nov 26;2(8361):1211–4.
148. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530–4.
149. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul;42(7):1309–11.
150. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306.
151. Durcan L, Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Handb Syst Autoimmune Dis.* 2017 Jan 1;17–30.
152. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019 Apr 8;
153. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry.” *J Autoimmun.* 2009 Jun;32(3–4):240–5.
154. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2013 Nov;65(11):1869–73.
155. Quéméneur T, Lambert M, Hachulla E, Dubucquoi S, Caron C, Fauchais A-L, et al. Significance of persistent antiphospholipid antibodies in the elderly. *J Rheumatol.* 2006 Aug 1;33(8):1559–62.
156. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primer.* 2018 11;4:17103.
157. Rahman A, Raimondo MG. Secondary Antiphospholipid Syndrome. In: Meroni PL, editor. *Antiphospholipid Antibody Syndrome: From Bench to Bedside* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2021 Mar 1]. p. 233–48. (Rare Diseases of the Immune System). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-11044-8_19
158. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019–27.
159. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1011–8.
160. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1487–95.
161. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus.* 1998;7 Suppl 2:S55-62.

162. Rodrigues CEM, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010 Apr;40(4):350–9.
163. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2007 Jun;6(6):379–86.
164. Stojanovich L, Kontic M, Djokovic A, Ilijevski N, Stanisavljevic N, Marisavljevic D. Pulmonary events in antiphospholipid syndrome: influence of antiphospholipid antibody type and levels. *Scand J Rheumatol*. 2012 May;41(3):223–6.
165. Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F le, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1785–93.
166. Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol*. 2018;9:1181.
167. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):330–9.
168. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737–40.
169. Reynaud Q, Lega J-C, Mismetti P, Chappelle C, Wahl D, Cathébras P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014 Jun;13(6):595–608.
170. Pericleous C, Ripoll VM, Giles I, Ioannou Y. Laboratory tests for the antiphospholipid syndrome. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2014;1134:221–35.
171. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003 Mar 1;101(5):1827–32.
172. Galli M, Barbui T, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, Zwaal RFA, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *The Lancet*. 1990 Jun;335(8705):1544–7.
173. Sorice M, Circella A, Misasi R, Pittoni V, Garofalo T, Cirelli A, et al. Cardiolipin on the surface of apoptotic cells as a possible trigger for antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Immunol*. 2000 Nov;122(2):277–84.
174. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulants comprise separate antibody subgroups with different phospholipid binding characteristics. *Br J Haematol*. 1989 Dec;73(4):506–13.
175. Pericleous C, Ruiz-Limón P, Romay-Penabad Z, Marín AC, Garza-Garcia A, Murfitt L, et al. Proof-of-concept study demonstrating the pathogenicity of affinity-purified IgG antibodies directed to domain I of β 2-glycoprotein I in a mouse model of anti-phospholipid antibody-induced thrombosis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015 Apr;54(4):722–7.
176. Chayoua W, Kelchtermans H, Gris J-C, Moore GW, Musiał J, Wahl D, et al. The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2020 Jan;18(1):169–79.
177. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):998–1005.
178. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4714–8.
179. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):2010–21.
180. Hughes G, Khamashta M. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*.

2003 Dec;62(12):1127.

181. Sanmarco M, Boffa M-C. Antiphosphatidylethanolamine antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):920–3.
182. Berard M, Chantome R, Marcelli A, Boffa MC. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies. I. Association with thrombosis and vascular cutaneous diseases. *J Rheumatol*. 1996 Aug;23(8):1369–74.
183. Sanmarco M, Gayet S, Alessi M-C, Audrain M, de Maistre E, Gris J-C, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2007 Jun;97(6):949–54.
184. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2010 Mar 1;93(4):1234–43.
185. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2014 Feb;111(2):354–64.
186. Vaarala O, Puurunen M, Mänttari M, Manninen V, Aho K, Palosuo T. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost*. 1996 Mar;75(3):456–9.
187. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Jun;3(6):1231–8.
188. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Tsutsumi A, Matsuura E, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):1982–93.
189. Galli M, Beretta G, Daldossi M, Bevers EM, Barbui T. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 1997 Mar;77(3):486–91.
190. Heikal NM, Jaskowski TD, Malmberg E, Lakos G, Branch DW, Tebo AE. Laboratory evaluation of anti-phospholipid syndrome: a preliminary prospective study of phosphatidylserine/prothrombin antibodies in an at-risk patient cohort. *Clin Exp Immunol*. 2015 May;180(2):218–26.
191. Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, Hughes GRV, Khamashta MA. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost*. 2005 Feb;93(2):289–97.
192. Singh NK, Yadav DP, Gupta A, Singh U, Godara M. Role of anti-annexin A5 in pathogenesis of hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2013 Jun;16(3):325–30.
193. Serrano M, Martinez-Flores JA, Norman GL, Naranjo L, Morales JM, Serrano A. The IgA Isotype of Anti-β2 Glycoprotein I Antibodies Recognizes Epitopes in Domains 3, 4, and 5 That Are Located in a Lateral Zone of the Molecule (L-Shaped). *Front Immunol*. 2019;10:1031.
194. Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, Ruiz-Limón P, Martínez-Martínez LA, Jatwani S, et al. Value of isolated IgA anti-β2 -glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec;65(12):3186–93.
195. Tortosa C, Cabrera-Marante O, Serrano M, Martínez-Flores JA, Pérez D, Lora D, et al. Incidence of thromboembolic events in asymptomatic carriers of IgA anti β2 glycoprotein-I antibodies. *PLOS ONE*. 2017 Jul 20;12(7):e0178889.
196. Petri M. Improvements in diagnosis and risk assessment of primary and secondary

- antiphospholipid syndrome. *Hematology*. 2019 Dec 6;2019(1):415–20.
197. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):504–12.
198. Sciascia S, Radin M, Sanna G, Cecchi I, Roccatello D, Bertolaccini ML. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018 Apr 1;57(4):661–5.
199. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–304.
200. Krause I, Blank M, Fraser A, Lorber M, Stojanovich L, Rovinsky J, et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology*. 2005;210(10):749–54.
201. Rottem M, Krause I, Fraser A, Stojanovich L, Rovinsky J, Shoenfeld Y. Autoimmune hemolytic anaemia in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2006;15(7):473–7.
202. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Oxf Engl*. 2002 Aug;41(8):924–9.
203. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood*. 2010 Mar 18;115(11):2292–9.
204. Garcia D, Akl EA, Carr R, Kearon C. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood*. 2013 Aug 1;122(5):817–24.
205. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JLP, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004 Feb 4;291(5):576–84.
206. Alsheef MA, Alomar M, Alarfaj O, AlHamidi HA, Zaidi ARZ. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Antiphospholipid Syndrome. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):3680–3680.
207. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome. *Ann Intern Med*. 2019 Oct 15;171(10):685–94.
208. Collison J. End of the road for direct oral anticoagulants in thrombotic APS? *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Dec;15(12):697–697.
209. Dobrowolski C, Erkan D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2019 Sep;206:53–62.
210. Kahn P, Ramanujam M, Bethunaickan R, Huang W, Tao H, Madaio MP, et al. Prevention of Murine Antiphospholipid Syndrome by BAFF Blockade. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2824–34.
211. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013 Feb;65(2):464–71.
212. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018;16(8):1656–64.
213. Rovere-Querini P, Cinti V, Erra R, Bianchi E, Slaviero G, D'Angelo A, et al. Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(40):e12584.

214. Guillot M, Rafat C, Buob D, Coppo P, Jamme M, Rondeau E, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome—a case report and literature review. *Rheumatology*. 2018 Nov 1;57(11):2055–7.
215. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med*. 2019 Aug;19(3):281–8.
216. Erkan D, Willis R, Murthy VL, Basra G, Vega J, Ruiz-Limón P, et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1176–80.
217. López-Pedrerá C, Ruiz-Limón P, Aguirre MÁ, Barbarroja N, Pérez-Sánchez C, Buendía P, et al. Global effects of fluvastatin on the prothrombotic status of patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):675–82.
218. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, Yalavarthi S, Vreede AP, Estes SK, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019 Apr 23;10(1):1916.
219. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y. Induction of anti-phospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Apr 15;88(8):3069–73.
220. Martirosyan A, Petrek M, Kishore A, Manukyan G. Immunomodulatory effects of therapeutic plasma exchange on monocytes in antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med*. 2016 Aug 1;12(2):1189–95.
221. Bancsi LF, van der Linden IK, Bertina RM. Beta 2-glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. *Thromb Haemost*. 1992 Jun 1;67(6):649–53.
222. Blank M, Shoenfeld Y. Beta-2-glycoprotein-I, infections, antiphospholipid syndrome and therapeutic considerations. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2004 Aug;112(2):190–9.
223. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2002 Mar;109(6):797–804.
224. Agar C, van Os GMA, Mörgelin M, Sprenger RR, Marquart JA, Urbanus RT, et al. Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1336–43.
225. van Os GMA, Meijers JCM, Agar Ç, Seron MV, Marquart JA, Åkesson P, et al. Induction of anti-β2 -glycoprotein I autoantibodies in mice by protein H of *Streptococcus pyogenes*. *J Thromb Haemost JTH*. 2011 Dec;9(12):2447–56.
226. Ioannou Y, Zhang J-Y, Qi M, Gao L, Qi JC, Yu D-M, et al. Novel assays of thrombogenic pathogenicity in the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen β2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2011 Sep;63(9):2774–82.
227. Lieby P, Poindron V, Roussi S, Klein C, Knapp A-M, Garaud J-C, et al. Pathogenic antiphospholipid antibody: an antigen-selected needle in a haystack. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1711–5.
228. Lieby P, Soley A, Knapp A-M, Cerutti M, Freyssinet J-M, Pasquali J-L, et al. Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are present in healthy individuals. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2459–65.
229. Carbone J, Gallego A, Lanio N, Navarro J, Orera M, Aguaron A, et al. Quantitative abnormalities of peripheral blood distinct T, B, and natural killer cell subsets and clinical findings in obstetric antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1217–25.
230. Sebastiani GD, Iuliano A, Cantarini L, Galeazzi M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmun Rev*. 2016 May;15(5):433–9.
231. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni P. Infectious origin of the

- antiphospholipid syndrome*. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jan;65(1):2–6.
232. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 Apr;68(4):820–3.
233. Hethcote HW, Knudson AG. Model for the incidence of embryonal cancers: application to retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978 May;75(5):2453–7.
234. Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell.* 2007 Jul 13;130(1):25–35.
235. Arad A, Proulle V, Furie RA, Furie BC, Furie B. β 2-glycoprotein-1 autoantibodies from patients with antiphospholipid syndrome are sufficient to potentiate arterial thrombus formation in a mouse model. *Blood.* 2011 Mar 24;117(12):3453–9.
236. Agostinis C, Biffi S, Garrovo C, Durigutto P, Lorenzon A, Bek A, et al. In vivo distribution of β 2 glycoprotein I under various pathophysiological conditions. *Blood.* 2011 Oct 13;118(15):4231–8.
237. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530–4.
238. de Groot PG, Urbanus RT, Derksen RHWM. Pathophysiology of thrombotic APS: where do we stand? *Lupus.* 2012 Jun;21(7):704–7.
239. de Groot PG, Urbanus RT. The significance of autoantibodies against β 2-glycoprotein I. *Blood.* 2012 Jul 12;120(2):266–74.
240. de Groot PG, Urbanus RT. Cellular signaling by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost JTH.* 2014 May;12(5):773–5.
241. Ss P, M V-O, X L, G G. Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun 1;1051:413–20.
242. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol.* 2019 Jan;16(1):19–27.
243. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Álvarez C, et al. Release of Neutrophil Extracellular Traps by Neutrophils Stimulated With Antiphospholipid Antibodies: A Newly Identified Mechanism of Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome: RELEASE OF NETs BY NEUTROPHILS STIMULATED WITH aPL. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Nov;67(11):2990–3003.
244. Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, Mazza LF, Elflin MA, Luke CE, et al. In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis: IN VIVO ROLE OF NETs IN APS. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Mar;69(3):655–67.
245. Knight JS, Meng H, Coit P, Yalavarthi S, Sule G, Gandhi AA, et al. Activated signature of antiphospholipid syndrome neutrophils reveals potential therapeutic target. *JCI Insight.* 2017 21;2(18).
246. Ames PRJ, Batuca JR, Ciampa A, Iannaccone L, Delgado Alves J. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrative stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2010 Dec;37(12):2523–30.
247. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987 Jun;327(6122):524–6.
248. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Feb;87(4):1620–4.
249. Herkert O, Djordjevic T, BelAiba RS, Görlach A. Insights into the redox control of blood coagulation: role of vascular NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in the thrombogenic cycle. *Antioxid Redox Signal.* 2004 Aug;6(4):765–76.
250. Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated

- intravascular coagulation. *Free Radic Biol Med*. 2002 Nov 1;33(9):1173–85.
251. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417–8.
252. Miesbach W. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19. *TH Open Companion J Thromb Haemost*. 2020 Jun 26;4(2):e138–44.
253. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 04;5(11).
254. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine*. 2020 Aug;58:102925.
255. Söderberg D, Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol*. 2016;7:256.
256. Yan SF, Mackman N, Kiesel W, Stern DM, Pinsky DJ. Hypoxia/Hypoxemia-Induced activation of the procoagulant pathways and the pathogenesis of ischemia-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Sep;19(9):2029–35.
257. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep*. 2016 Aug 26;6(1):32188.
258. Foley Jonathan H., Conway Edward M. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circ Res*. 2016 Apr 29;118(9):1392–408.
259. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020 Jun;220:1–13.
260. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18(8):2064–5.
261. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020 Jun 16;52(6):910–41.
262. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–39.
263. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec 1;8(12):1233–44.
264. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):463–9.
265. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.
266. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2014 Apr 26;383(9927):1503–16.
267. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:55.
268. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016 May;149(5):1294–301.
269. Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Roliński J. Could hemophagocytic lymphohistiocytosis be the core issue of severe COVID-19 cases? *BMC Med*. 2020 Jul 15;18(1):214.
270. Ding M, Zhang Q, Li Q, Wu T, Huang Y-Z. Correlation analysis of the severity and

- clinical prognosis of 32 cases of patients with COVID-19. *Respir Med.* 2020;167:105981.
271. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):355–62.
272. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):277.
273. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020 Aug 7;369(6504):718–24.
274. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 Sep 24;
275. Karahan S, Erol K, Yuksel RC, Artan C, Celik I. Antiphospholipid antibodies in COVID-19-associated pneumonia patients in intensive care unit. *Mod Rheumatol.* 2021 Mar 1;1–10.
276. Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazón MM, Alonso-Muñoz J, del Toro-Cervera J, di Natale M, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2020 Aug;192:113–5.
277. Cristiano A, Fortunati V, Cherubini F, Bernardini S, Nuccetelli M. Anti-phospholipids antibodies and immune complexes in COVID-19 patients: a putative role in disease course for anti-annexin-V antibodies. *Clin Rheumatol.* 2021 Jan 19;
278. Previtali G, Seghezzi M, Moioli V, Sonzogni A, Cerutti L, Marozzi R, et al. The pathogenesis of thromboembolic disease in covid-19 patients: Could be a catastrophic antiphospholipid syndrome? *Thromb Res.* 2020 Oct;194:192–4.
279. Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, Hug S, Bouamri A, Mege JL, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of COVID-19 severity. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2020 Jun 21;
280. Hamadé A, Woehl B, Harzallah I, Talbot M, Tusch J, Jambert L. Antiphospholipid antibodies in patients with coronavirus disease 2019 infection hospitalized in conventional unit. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2021 Mar 1;32(2):73–9.
281. Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, Brugger SD, Paprotny M, Weber M, et al. Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020 Sep 30;
282. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci.* 2020 Sep 29;
283. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol.* 2020 May 27;1–3.
284. CAMOIN-JAU L, Gautret P, Colson P. High prevalence of Lupus Anticoagulant in Ambulatory COVID-19 patients: interest of Hydroxychloroquine ? 2020 [cited 2021 Mar 5]; Available from: <https://www.mediterranee-infection.com/high-prevalence-of-lupus-anticoagulant-in-ambulatory-covid-19-patients-interest-of-hydroxychloroquine/>
285. Anaya J-M, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Montoya-García N, Mancera-Navarro LM, et al. Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in hospitalized patients with COVID-19. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100091.
286. Gazzaruso C, Mariani G, Ravetto C, Malinverni L, Tondelli E, Cerrone M, et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Nov 7;
287. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, Cao W, et al. Antiphospholipid Antibodies

- in Critically Ill Patients With COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):1998–2004.
288. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul 9;
289. Fan S, Xiao M, Han F, Xia P, Bai X, Chen H, et al. Neurological Manifestations in Critically Ill Patients With COVID-19: A Retrospective Study. *Front Neurol.* 2020;11:806.
290. Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open.* 2020 Aug 3;3(8):e2017539.
291. Pineton de Chambrun M, Frere C, Miyara M, Amoura Z, Martin-Toutain I, Mathian A, et al. High frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients: a link with hypercoagulability? *J Intern Med.* 2020 Jun 12;
292. Le Joncour A, Frere C, Martin-Toutain I, Gougis P, Ghillani-Dalbin P, Maalouf G, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombotic events in COVID-19 patients hospitalized in medicine ward. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec 13;102729.
293. van der Linden J, Almskog L, Liliequist A, Grip J, Fux T, Rysz S, et al. Thromboembolism, Hypercoagulopathy, and Antiphospholipid Antibodies in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Before and After Study of Enhanced Anticoagulation. *Crit Care Explor.* 2020 Dec;2(12):e0308.
294. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020 Nov 18;12(570).
295. Shi H, Zuo Y, Gandhi AA, Sule G, Yalavarthi S, Gockman K, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci.* 2021 Jan 20;
296. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C, et al. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2020;11:584241.
297. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stépanian A, et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res.* 2020 Nov;195:74–6.
298. Gatto M, Perricone C, Tonello M, Bistoni O, Cattelan AM, Bursi R, et al. Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multicentre study on 122 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Aug;38(4):754–9.
299. Popovic B, Varlot J, Metzendorf PA, Jeulin H, Goehringer F, Camenzind E. Changes in characteristics and management among patients with ST-elevation myocardial infarction due to COVID-19 infection. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2021 Feb 15;97(3):E319–26.
300. Serrano M, Espinosa G, Lalueza A, Bravo-Gallego LY, Diaz-Simón R, Garcinuño S, et al. Beta-2-Glycoprotein-I Deficiency Could Precipitate an Antiphospholipid Syndrome-like Prothrombotic Situation in Patients With Coronavirus Disease 2019. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Mar 19;
301. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya J-M, Shoefeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome: *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Jul;24(4):389–93.
302. Vujkovic-Cvijin I, Sklar J, Jiang L, Natarajan L, Knight R, Belkaid Y. Host variables confound gut microbiota studies of human disease. *Nature.* 2020 Nov 4;1–7.
303. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012 Mar 16;148(6):1258–70.
304. Stefan KL, Kim MV, Iwasaki A, Kasper DL. Commensal Microbiota Modulation of Natural Resistance to Virus Infection. *Cell.* 2020 Nov 25;183(5):1312-1324.e10.

305. Amital H, Gilburd B, Shoenfeld Y. Probiotic supplementation with *Lactobacillus casei* (Actimel) induces a Th1 response in an animal model of antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Sep;1110:661–9.
306. Cardiolipin-Producing Candidate Commensals in the Gut Microbiome of Antiphospholipid Syndrome Patients [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/cardiolipin-producing-candidate-commensals-in-the-gut-microbiome-of-antiphospholipid-syndrome-patients/>
307. Ruff WE, Dehner C, Kim WJ, Pagovich O, Aguiar CL, Yu AT, et al. Pathogenic Autoreactive T and B Cells Cross-React with Mimotopes Expressed by a Common Human Gut Commensal to Trigger Autoimmunity. *Cell Host Microbe.* 2019 Jul 10;26(1):100–113.e8.
308. Cacoub P, Musset L, Amoura Z, Guilani P, Chabre H, Lunel F, et al. Anticardiolipin, anti-beta2-glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Multivirc Group. J Rheumatol.* 1997 Nov;24(11):2139–44.
309. Huh JY, Yi DY, Hwang SG, Choi JJ, Kang MS. Characterization of antiphospholipid antibodies in chronic hepatitis B infection. *Korean J Hematol.* 2011 Mar;46(1):36–40.
310. Ben-Chetrit E, Wiener-Well Y, Fadeela A, Wolf DG. Antiphospholipid antibodies during infectious mononucleosis and their long term clinical significance. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2013 Apr;56(4):312–5.
311. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2018 Apr;27(4):572–83.
312. von Landenberg P, Lehmann HW, Modrow S. Human parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2007 Apr 1;6(5):278–85.
313. Hassoun A, Al-Kadhimi Z, Cervia J. HIV Infection and Antiphospholipid Antibody: Literature Review and Link to the Antiphospholipid Syndrome. *AIDS Patient Care STDs.* 2004 Jun 1;18(6):333–40.
314. de Larrañaga GF, Forastiero RR, Martinuzzo ME, Carreras LO, Tsariktsian G, Sturno MM, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in leprosy: evaluation of antigen reactivity. *Lupus.* 2000;9(8):594–600.
315. Scalzi V, Hadi HA, Alessandri C, Croia C, Conti V, Agati L, et al. Anti-endothelial cell antibodies in rheumatic heart disease. *Clin Exp Immunol.* 2010 Sep;161(3):570–5.
316. Ordi-Ros J, Selva-O’Callaghan A, Monegal-Ferran F, Monasterio-Aspiri Y, Juste-Sanchez C, Vilardell-Tarres M. Prevalence, significance, and specificity of antibodies to phospholipids in Q fever. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1994 Feb;18(2):213–8.
317. Greco TP, Conti-Kelly AM, Greco TP. Antiphospholipid antibodies in patients with purported “chronic Lyme disease.” *Lupus.* 2011 Nov;20(13):1372–7.
318. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus.* 2016 Dec;25(14):1520–31.
319. Skouri H, Gandouz R, Kraiem I, Harrabi I, Ben Said M. Antibodies to anionic phospholipids and cofactors in kala-azar. Comparative study with malaria, toxoplasmosis and “autoimmune diseases.” *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Oct;26(5):894–902.
320. Martirosyan A, Aminov R, Manukyan G. Environmental Triggers of Autoreactive Responses: Induction of Antiphospholipid Antibody Formation. *Front Immunol.* 2019;10:1609.
321. Toplak N, Kveder T, Trampuš-Bakija A, Šubelj V, Čučnik S, Avčič T. Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. *Autoimmun Rev.* 2008 Dec 1;8(2):134–8.
322. Vista ES, Crowe SR, Thompson LF, Air GM, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Influenza vaccination can induce new-onset anticardiolipins but not β 2-glycoprotein-I

- antibodies among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 Feb;21(2):168–74.
323. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug 1;35(3):347–69.
324. Fairweather D, Rose NR. Women and Autoimmune Diseases¹. *Emerg Infect Dis*. 2004 Nov;10(11):2005–11.
325. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38.
326. Schouwers SME, Delanghe JR, Devreese KMJ. Lupus Anticoagulant (LAC) testing in patients with inflammatory status: Does C-reactive protein interfere with LAC test results? *Thromb Res*. 2010 Jan 1;125(1):102–4.
327. Kesel PMD, Devreese KMJ. Direct oral anticoagulant adsorption: Impact on lupus anticoagulant testing—Review of the literature and evaluation on spiked and patient samples. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2003–17.
328. De Kesel PMM, Devreese KMJ. The effect of unfractionated heparin, enoxaparin, and danaparoid on lupus anticoagulant testing: Can activated carbon eliminate false-positive results? *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Dec 10;4(1):161–8.
329. Pengo V, Bison E, Banzato A, Zoppellaro G, Jose SP, Denas G. Lupus Anticoagulant Testing: Diluted Russell Viper Venom Time (dRVVT). *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2017;1646:169–76.
330. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, Follow-Up and Clinical Significance of the Anticardiolipin Antibodies in Normal Subjects. *Thromb Haemost*. 1994;72(8):209–13.
331. Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *J Autoimmun*. 2000 Sep 1;15(2):145–51.
332. Satoh M, Chan EKL, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, et al. Prevalence and Sociodemographic Correlates of Antinuclear Antibodies In the United States. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2319–27.
333. Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2009 Oct;15(7):325–9.
334. Guo Y-P, Wang C-G, Liu X, Huang Y-Q, Guo D-L, Jing X-Z, et al. The Prevalence of Antinuclear Antibodies in the General Population of China: A Cross-Sectional Study. *Curr Ther Res*. 2014 Dec 1;76:116–9.
335. Im JH, Chung M-H, Park YK, Kwon HY, Baek JH, Lee SY, et al. Antinuclear antibodies in infectious diseases. *Infect Dis Lond Engl*. 2020 Mar;52(3):177–85.
336. Niwa Y, Sakane T, Kanoh T, Shichijo S, Wiederhold MD, Yokoyama MM. Transient autoantibodies with elevated complement levels in common viral diseases. *J Clin Lab Immunol*. 1984 Apr;13(4):183–8.
337. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012 Oct;84(10):1680–96.
338. Atzmony L, Halutz O, Avidor B, Finn T, Zimmerman O, Steinvil A, et al. Incidence of cytomegalovirus-associated thrombosis and its risk factors: a case-control study. *Thromb Res*. 2010 Dec;126(6):e439-443.
339. Bibas M, Biava G, Antinori A. HIV-Associated Venous Thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011030.
340. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1

- Influenza Infection and Vascular Thrombosis. Clin Infect Dis. 2011 Jan 15;52(2):e14–7.
341. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. Lupus. 2016 Dec 1;25(14):1520–31.
342. Kreye J, Reincke SM, Prüss H. Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19? Nat Rev Immunol. 2020;20(11):645–6.
343. Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Chang C, Gershwin ME, Anaya J-M. Bystander activation and autoimmunity. J Autoimmun. 2019 Sep 1;103:102301.
344. Kaneko N, Kuo H-H, Boucau J, Farmer JR, Allard-Chamard H, Mahajan VS, et al. Loss of Bcl-6-Expressing T Follicular Helper Cells and Germinal Centers in COVID-19. Cell. 2020 Oct 1;183(1):143-157.e13.
345. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. Nat Immunol. 2020 Oct 7;1–11.

Licence des figures

Les figures illustratives ont été réalisées à l'aide de la banque d'images Servier Medical Art et disponibles sous une licence Creative Commons 3.0 Unported License. Les images de la banque ont été modifiées pour être intégrées aux figures.
<https://smart.servier.com/>



Annexes

Manuscrit accepté dans Autoimmunity Reviews; Follow-up of COVID-19 patients: LA is transient but other aPLs are persistent.

Autoimmunity Reviews 20 (2021) 102822



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Follow-up of COVID-19 patients: LA is transient but other aPLs are persistent



ARTICLE INFO

Keywords

COVID-19
SARS-CoV-2
APS
Anti-phospholipid antibodies
Lupus anticoagulant
Thrombosis

Olivier Vollmer (Resident)^{1*}, Charles Tacquard (MD)^{2*}, Yannick Dieudonné (MD)¹, Benoit Nespola (MD)³, Laurent Sattler (MD)⁴, Lélia Grunebaum (MD)⁴, Vincent Gies (PharmD, PhD)¹, Mirjana Radosavljevic (MD, PhD)³, Charlotte Kaeuffer (MD)⁵, Yves Hansmann (MD, PhD)⁵, Jean-Christophe Weber (MD, PhD)⁶, Thierry Martin (MD, PhD)¹, Laurent Arnaud (MD, PhD)⁷, Olivier Morel (MD, PhD)⁸, Aurélien Guffroy (MD, PhD)¹, Olivier Collange (MD, PhD)², Paul Michel Mertes (MD, PhD)², Anne-Sophie Korganow (MD, PhD)¹, Xavier Delabranche (MD, PhD)^{2**}, Vincent Poindron (MD, PhD)^{1**}

* OV and CT participated equally to this work

**XD and VP contributed equally to this work

Affiliations

¹ Service d'Immunologie Clinique-Médecine Interne, Centre National de Référence des Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares Est/Sud-Ouest RESO, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

² Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

³ Laboratoire d'Immunobiologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

⁴ Laboratoire d'Hématologie, Unité d'Hémostase, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

⁵ Service de Maladies Infectieuses et Tropicales-Médecine Interne, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

⁶ Service de Médecine Interne, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

⁷ Service de Rhumatologie, Centre National de Référence des Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares Est/Sud-Ouest RESO, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

⁸ Pôle d'Activité Médico-Chirurgicale Cardio-Vasculaire, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

Corresponding author :

Dr Vincent Poindron, MD, PhD

Service d'Immunologie Clinique, Nouvel Hôpital Civil, 67091 Strasbourg, France

Phone: + 33 3 69 55 05 21; Fax: + 33 3 88 61 06 80

E-mail: vincent.poindron@chru-strasbourg.fr

Dear Editor,

In the context of the COVID-19 pandemic, frequent thrombosis were reported, with up to 43% of clinically relevant thrombotic events in critically patients [1]. Several abnormalities in coagulation parameters, endothelial cells activation and multiple cytokines production have been described resulting in a procoagulant state [2]. A prolonged activated partial-thromboplastin time (aPTT) was identified in a significant number of patients, associated with the presence of a Lupus Anticoagulant (LA) [[3], [4], [5]]. Besides, studies showed an increased prevalence of other antiphospholipid antibodies (aPLs) with different targets and/or isotypes in infected patients [6,7]. aPLs appeared associated with thrombosis and severity of COVID-19 [6,8,9] and were demonstrated as pathogenic in a murine model with induced vascular injury [7]. Recent findings raise the question of whether LA and other aPLs persist over time and thereby whether COVID-19 with thrombosis and aPLs could be considered as an unusual, induced antiphospholipid syndrome (APS). Several concerns arise from the current literature on COVID-19. LA positivity could be difficult to interpret as many patients did not have LA detection with aPTT and diluted Russell's Viper Venom Time (dRVVT) at admission in the hospital. Moreover, the inflammatory context, coagulation disorders or anticoagulant therapy could influence LA detection [3,10]. Siguret et al. showed LA as labile when measured a few days after first identification [11] but there is to date no systematic follow-up of the patients who presented COVID-19 infection and LA and/or aPLs. In the present study we aimed to describe the prevalence and persistence over time of criteria aPLs in a cohort of hospitalized COVID-19 patients who were tested positive for LA and assess their association with thrombosis.

Included patients were at least 18 years of age, had RT-PCR confirmed SARS-CoV-2 severe to critical infection according to WHO guidelines [12] and were positive for LA, between March 03rd and April 11th 2020. Study was approved by the Institutional Board of Strasbourg University Hospital (CE-2020-85). Data were collected from routine care. LA activity of patient plasma was assessed by the dRVVT (STA®-Staclot dRVV Screen and confirm reagent, Stago), and LA sensitive aPPT (STA®-PPT LA reagent, Stago) according to ISTH guidelines [13]. IgM and IgG anticardiolipin antibodies (aCLs) were evaluated through a fluorescence enzyme immunoassay (FEIA) designed as a sandwich assay on a Phadia 250 (Thermofisher, Phadia Uppsala Sweden). Anti- β 2GPI antibodies were assessed using a sandwich ELISA (Inova Diagnostic, San Diego, CA, USA). Non-criteria aPLs titers were determined by ELISA. Screening for antinuclear antibodies (ANAs) was performed on HEp-2 cells (Zeus Scientific, USA). Fisher's exact test was used for categorical variables and Mann Whitney or unpaired *t*-test were used for quantitative variables according to variable distribution. Multivariate analysis including variable with *P* value <0.10 on univariate analysis was performed using multiple logistic regression. Statistical analysis was performed with JMP software version 7.10 (SAS institute, USA).

We identified 79 patients with COVID-19 and LA (Fig. 1). Patients characteristics were concordant with previously published data [14,15]. Patients had severe to critical COVID-19 with hospitalization for a median duration of 23 days [5–59] and 66 (83.5%) required mechanical ventilation (Table 1). Computed tomography (CT) quantification of pneumonia was performed for 69 patients with at least 25% involvement in the majority of cases (85.5%). All patients received standard of care as needed. Among the 79 LA positive patients, 50.6% displayed one thrombosis with 7.59% having at least one recurrence. Regarding the vascular distribution of thrombosis, 75% had venous

thrombosis, 25% had arterial thrombosis and 25% had a catheter or ECMO oxygenator or Renal Replacement Therapy circuit clotting. Importantly, 82.5% of patients with thrombosis received a prophylaxis either with low molecular weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) before the first thrombotic event. The median highest CRP was 286 mg/l [16.7–492] and the median highest D-Dimer level was 7200 µg/l [730–20,000].

Fifty-six patients with LA were further explored for other criteria aPLs with 14 being positive according to laboratory values (Table 1). Three had anti-β₂GPI IgM, 13 had aCL IgM and 1 had aCL IgG. Fifty-three patients were explored for non-criteria aPLs and 20 were positive for at least one non criteria aPL among anti-Phosphatidylserine (PS), anti-Phosphatidyl-ethanolamine (PE), anti-prothrombin (PT), anti-annexin V (AV). Altogether, 29 were positive for criteria or non-criteria aPLs. Additionally, 53 patients with LA were explored for antinuclear antibodies (ANAs). Noteworthy, 33 (62.3%) tested patients were positive for ANAs at a titer >1/80 and 15 (28.3%) above 1/320 dilution.

We compared the patients with thrombosis and without thrombosis among the 79 patients with LA (Table 1). Groups were similar for age, sex and BMI, cardiovascular risk factors and previous history of thrombotic events. There was no difference regarding COVID severity and anticoagulant therapies. We found a strong association between thrombosis and positivity of aCLs IgM (11/27 [41%] patients with thrombosis vs 2/29 [7%] patients without thrombosis, $p = 0.004$, OR = 9.28 IC95 2.0 to 44.4).

Forty-two patients were followed-up and screened for antiphospholipid antibodies and ANAs at least 3 months and up to 6 months after first LA identification (Table 1). LA was found negative in all of 42 patients. The presence of aCLs was noted in 7/42

(16.7%) patients, mostly IgM aCLs. Anti- β 2-GPI were found in 1/42 (2.38%) patients. Non-criteria aPLs were found in 5/42 (11.9%) patients, mostly anti-prothrombin. Overall, 10/42 (23.8%) patients had at least one positive aPL. The association between thrombosis and positivity of aCLs IgM was confirmed (5/20 [25%] patients with thrombosis vs 0/22 patients without thrombosis). Of note, 22/42 (52.4%) patients still remained positive for ANAs with a titer above 1/80 and 11 of 42 (26.2%) above 1/320 dilution. None of the 42 patients had a new episode of thrombosis during follow-up and none of them presented autoimmune manifestations.

In conclusion, LA is frequent in COVID-19 patients in the acute phase, but its signification is controversial. Herein we show that LA is transient. Based on our study and others, LA with aCLs of IgM or IgG isotype is strongly associated with the occurrence of thrombosis during the acute phase of COVID-19 infection [9]. In these situations, reinforced preventive anticoagulation is mandatory. Interestingly aCLs including of IgM isotype, can persist, in association with ANAs, suggesting that COVID-19 promotes a durable breakdown of tolerance and questioning the needed duration of follow-up in these patients. Viral infections are known to stimulate autoreactive B-cells and patients can transiently produce non-pathogenic aPLs, especially of IgM isotype, which are usually not associated with thrombosis. Thus, potentially thrombogenic aPLs in COVID-19 is an uncommon situation. COVID-19 infection is associated with coagulation disorders and a strong inflammatory context which could favor this breakdown of tolerance [16]. aPLs may be generated via molecular mimicry with some viral proteins [17,18]. Recent studies describe a SARS-CoV-2 induced vasculopathy and endothelial damage which could increase the pathogenicity of aPLs, or PLs and their cofactor exposition [19]. Therefore, considering the two-hit hypothesis, widely accepted as mechanism of thrombus formation in APS, COVID-19 may provide

both first (aPLs emergence) and second hit (vascular damage) necessary for thrombosis [20]. Further experimental settings about the specificity and avidity of COVID-19 induced aPLs are likely required.

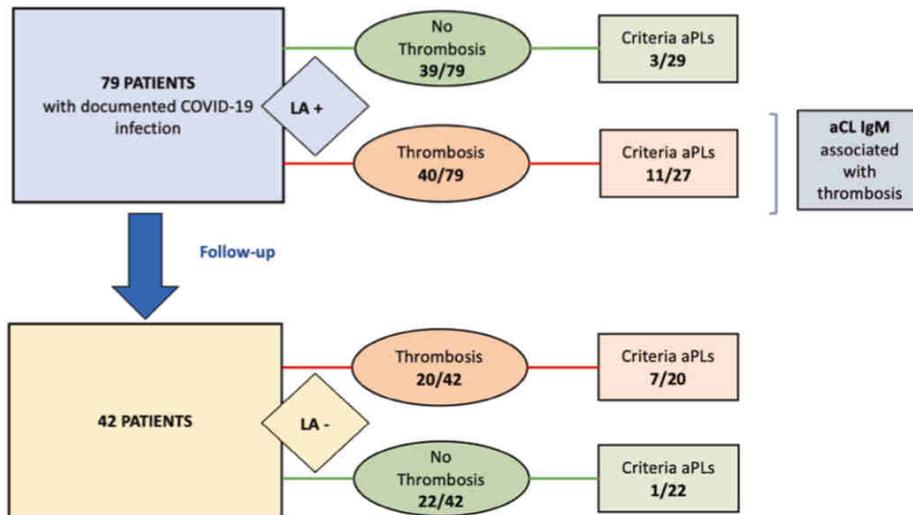


Fig. 1. Flowchart of the study.

Table 1
Characteristics and biological parameters of SARS-CoV-2 infected patients with LA and association with thrombotic events.

	Thrombosis N = 40	No Thrombosis N = 39	Univariate analysis p*	Multivariate analysis p**
Age ¹	65 [29–81]	64 [24–86]	0.51	
Sex ratio (F/M)	9/31	7/32	0.78	
BMI ²	28 [21–41]	29 [22–31]	0.46	
Co-existing conditions (n, %)				
HTA	19(48)	16(41)	0.65	
Diabetes	14(35)	10(26)	0.46	
Smoker	3(8)	3(8)	0.99	
Respiratory disease	4(10)	6(15)	0.85	
Cardiac arrhythmia	2(5)	0	0.49	
Past medical history (n, %)				
Thrombotic events	1(3)	2(5)	0.61	
Malignancy	3(8)	1(3)	0.61	
Therapy on arrival (n, %)				
Long term LDA treatment	8(20)	3(8)	0.11	0.11
Long term anticoagulant	1(3)	0	0.99	
Thromboprophylaxis	22(55)	27(69)	0.11	0.16
LMWH	19(48)	25(64)	0.11	
UFH	3(8)	2(5)	0.99	
Thrombotic events	40(51)			
Recurrence >1/>2	6/2			
Delay between COVID-19 first symptoms and thrombosis ³	19 [4–38]			
Delay between inflammatory peak and thrombosis ³	6.5 [0–23]			
Anticoagulation before first thrombosis	33(83)			
Venous thrombosis	30(75)			
Pulmonary thrombosis	27(68)			
Deep or superficial vein thrombosis	5(13)			
Arterial thrombosis	10(25)			
Acute cerebral infarction	9(23)			
Mesenteric infarction	1(3)			
Myocardial infarction	0			
Catheter thrombosis	5(13)			
ECMO or RRT circuit Clotting	5(13)			
Covid-19 therapy				
Lopinavir-Ritonavir	24(60)	20(51)	0.43	
Hydroxychloroquine	7(18)	10(26)	0.38	
Remdesivir	2(5)	1(3)	0.57	
Interferon beta	2(5)	0	0.16	
Anakinra	1(3)	0	0.32	
Tocilizumab	1(3)	0	0.32	
Imaging features				
Infiltrates <25% on CT	5/34(15)	5/35(14)	0.99	
Infiltrates >50% on CT	22/34(65)	21/35(60)	0.80	
Outcome				
ICU admission (n, %)	33(83)	34(87)	0.76	
Invasive mechanical ventilation	32(80)	34(87)	0.39	
Time to hospital discharge ³	25 [8–59]	22 [5–49]	0.31	
Death	4(10)	3(8)		
Laboratory findings during hospitalization				
Criteria aPLs (n/assessed, %)	11/27(41)	3/29(10)	0.01	
aCL IgM	11/27(41)	2/29(7)	0.004	0.09
aCL IgG	1/27	0	0.46	
Anti-β ₂ GPI IgM	2/27(7)	1/29(3)	0.60	
Anti-β ₂ GPI IgG	0	0		
Non-criteria aPLs	6/26(23)	7/27(26)	0.99	
PE	1/26(4)	0	0.61	
PS	0	1/27(4)	0.99	
PT	5/26(19)	5/27(19)	0.99	
AV	0	1/27(4)	0.99	
ANAs	18/27(67)	16/26(62)	0.78	
High-sensitivity CRP at the peak (mg/l)	290 [16–437]	285 [121–492]	0.09	0.46
Laboratory findings at follow-up ⁴	Thrombosis N = 20	No Thrombosis N = 22		
Criteria aPLs (n/assessed, %)	7/20(35)	1/22(5)		
aCL IgM	5/20(25)	0		
aCL IgG	1/20(5)	1/22(5)		
Anti-β ₂ GPI IgM	0	0		
Anti-β ₂ GPI IgG	1/20(5)	0		
Non-criteria aPLs	5/20(25)	0		
PE	0	0		
PS	1/20(5)	0		
PT	5/20(25)	0		
AV	0	0		
ANAs	15/20(75)	7/22(32)		

Note: results are given in median [Range], n(%) or n/N(%, where N is the total number of patients with available data. ¹ Age is expressed in years; ² BMI is expressed in kg/m²; ³ Delays between COVID-19 first symptoms/inflammatory peak and thrombosis and time to hospital discharge are expressed in days; ⁴ Patients were followed up 3 to 6 months after first LA identification. * Difference using Fisher's exact test for categorical variables and Mann Whitney or unpaired t-test according to distribution for quantitative variables. **Using multiple logistic regression. Abbreviations: BMI, Body Mass Index; LDA, Low Dose Aspirine; UFH, Unfractionated Heparin; LMWH, Low Molecular Weight Heparin; ECMO, Extra Corporeal Membrane Oxygenation; RRT, Renal Replacement Therapy; CT, Computed Tomography; ICU, Intensive Care Unit; aPLs, antiphospholipid antibodies (Ab); aCL, anticardiolipin Ab; PS, Anti-Phosphatidylserine Ab; PE, anti-Phosphatidyl-ethanolamine Ab; PT, anti-prothrombin Ab; AV, anti-annexin V Ab; ANAs, antinuclear Abs.

Fundings

None.

Disclosure of conflicts of interest

None.

Acknowledgments

We thank the European reference Networks (ERNs) RITA and ReCONNET.

References

[1] 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* 2020;46:1089–98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.

[2] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033–40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.

[3] Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020;3:e2017539. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17539>.

- [4] Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:288–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
- [5] Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost JTH* 2020;18:2064–5. <https://doi.org/10.1111/jth.14867>.
- [6] Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, Hug S, Bouamri A, Mege JL, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of COVID-19 severity. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2020. <https://doi.org/10.1002/art.41409>.
- [7] Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med* 2020. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>.
- [8] Pineton de Chambrun M, Frere C, Miyara M, Amoura Z, Martin-Toutain I, Mathian A, et al. High frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients: a link with hypercoagulability? *J Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.1111/joim.13126>.
- [9] Le Joncour A, Frere C, Martin-Toutain I, Gougis P, Ghillani-Dalbin P, Maalouf G, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombotic events in COVID-19 patients hospitalized in medicine ward. *Autoimmun Rev* 2020:102729. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102729>.
- [10] Platton S, Bowles L, Pasi KJ. Lupus Anticoagulant in Patients with Covid-19. Reply. *N Engl J Med* 2020;383:1893–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2027508>.

- [11] Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stépanian A, et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res* 2020;195:74–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.016>.
- [12] Clinical management of COVID-19 n.d. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-management-of-covid-19> (accessed February 3, 2021).
- [13] Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost JTH* 2009;7:1737–40. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x>.
- [14] 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 Lond Engl* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [15] Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2020;25. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2000895>.
- [16] Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020;19:102597. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>.

[17] Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni P. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome*. *Ann Rheum Dis* 2006;65:2–6.

<https://doi.org/10.1136/ard.2005.045443>.

[18] Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res* 2020:1–4. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09152-6>.

[19] Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, Mikhail S, Suster D, Crowson AN, et al. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann Diagn Pathol* 2021;50:151645. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151645>.

[20] Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:860–6. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.004>.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : VolmerPrénom : Oliver

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.

Signature originale :

A Strasbourg, le 03/05/21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.