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

ANNÉE : 2022 N° : 88

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention : Anesthésie Réanimation

PAR

GARDOT Léonie

Née le 09/09/1995 à Belfort

Comparaison des profils hémostatiques des patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19 lors de la première et de la seconde vague de l'épidémie.

Président de thèse : Julien POTTECHER, Professeur

Directeur de thèse : Laurent SATTLER, Docteur

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition FEVRIER 2022
Année universitaire 2021-2022

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :** **(1976-1983)** M. DORNER Marc
  (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
  (1989-1994) M. VINCENDON Guy
  (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
  (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy

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

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

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

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

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

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

P0224

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPõ CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPõ CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique// HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : **Gynécologie-Obstétrique**
ANDRES Emmanuel P0002	RPõ CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPõ NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPõ CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRPõ NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPõ CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPõ 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)
BAUMERT Thomas P0007	NRPõ CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; **hépatologie** Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPõ NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRPõ CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPõ NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPõ 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	RPõ CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPõ NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPõ CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; **Médecine d'urgence** Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPõ 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	NRPõ 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 M0090 / P0215	NRPõ NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPõ CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPõ NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Opthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPõ CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPõ NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPõ 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	NRPõ NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 **Chirurgie vasculaire** ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô 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	NRPô CS	+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô 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)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRPô NCS	+ Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	+ Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô 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	RPô NCS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	+ Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	+ Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp.Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô 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	NRPô 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	NRPô NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	+ Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 **Hématologie** ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	+ IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	+ Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 **Chirurgie vasculaire** ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 **Médecine Physique et Réadaptation**
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô 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	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô 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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô 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	NRPô CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	+ Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatologie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	+ Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô 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	NRPô NCS	+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Tranplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 **Anatomie**
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	+ Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 **Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0096	NRPô NCS	+ Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 **Pneumologie** ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 **Gynécologie-Obstétrique** ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	+ Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 **Hématologie** ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	+ Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	+ Institut de Physiologie / Faculté de Médecine + Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil + Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	+ Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	+ Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; **Radiothérapie** Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	+ Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	+ Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	+ Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	+ Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; **Médecine d'urgence** Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 **Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 **Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 **Anesthésiologie-réanimation** ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PÔ196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 **Gynécologie-Obstétrique** ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatiqtiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 **Pédopsychiatrie** ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : **Hépatologie**
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie
* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
CU : Chef d'unité fonctionnelle
Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans cheff erie de service) Dir : Directeur
(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017
(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

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

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MD142

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 ANTONI Delphine M0109		+ Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; **Radiothérapie**
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		+ Pôle de Parmacologie - 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 BRIJ 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)
Mme BUND Caroline M0129		+ Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA 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)
CHERRIER Thomas M0136		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		+ Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		+ Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC + Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		+ Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISETTI 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
GIES Vincent M0140		+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	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)
GUIFFROY 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
KASTNER Philippe M0089		+ Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		+ Institut d'Histologie / Faculté de Médecine + Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	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 Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 **Hématologie** ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
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 M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VAILLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 **Hématologie** ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-**Virologie** ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-**Virologie** biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0118		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

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

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

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

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

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

Dre DUMAS Claire	Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth	Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick	Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

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

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- ***de droit et à vie*** *(membre de l'Institut)*
  CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
  Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- *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)
- *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)
- *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
  DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
  HERBRECHT Raoul (Hématologie)
  STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

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
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Medecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 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
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) /01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépato-Gastro-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 (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
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
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 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
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
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
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
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :
- NHC : ***Nouvel Hôpital Civil :*** 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : ***Hôpital Civil :*** 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : ***Hôpital de Hautepierre :*** Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- ***Hôpital de La Robertsau :*** 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- ***Hôpital de l'Elsau :*** 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00
C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00
E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25
Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24
IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

---

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

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

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

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

Remerciements

Monsieur le Professeur Pierre DIEMUNSCH,
Je vous remercie pour toute votre aide apportée ainsi que pour votre disponibilité au cours de ce travail. Merci pour vos conseils et merci de m'avoir encouragée à porter ce projet jusqu'aux congrès de la SFAR et de l'ASA. La passion que vous portez pour l'exercice de notre profession est plus qu'inspirante, je tiens à vous témoigner de mon admiration et de mon profond respect pour cela. Je vous souhaite de belles vacances prolongées.

Monsieur le Professeur Julien POTTECHER,
Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de soutenance de ma thèse. Je vous suis très reconnaissante pour la qualité de l'enseignement théorique et pratique en Anesthésie Réanimation dont je bénéficie tout au long de mon cursus. Je vous remercie également pour l'intérêt et la bienveillance que vous portez envers les internes de notre spécialité.

Monsieur le Professeur Éric NOLL,
Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse. Je vous remercie pour votre enseignement et votre accompagnement au cours de ces trois mois passés en chirurgie orthopédique à Hautepierre.

Monsieur le Docteur Laurent SATTLER,
Un grand merci à vous d'avoir accepté de m'encadrer pour mon travail de thèse. Merci pour vos précieux conseils et votre implication au cours de ce projet.

Madame le Docteur Lelia GRUNEBAUM,
Je vous remercie pour votre aide tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos explications et votre grande bienveillance.

Monsieur le Docteur Mickaël SCHAEFFER,
Merci pour les analyses statistiques sans lesquelles ce travail n'aurait pas été possible.

Merci aux services de réanimation et d'anesthésie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, de l'hôpital Pasteur à Colmar, de l'hôpital Emile Muller à Mulhouse, les médecins, les IADE, les infirmiers et infirmières de réanimation, les aides-soignants… Merci pour ce que vous m'avez transmis et continuez à me transmettre tant d'un point de vue médical, que d'un point de vue humain.

A mes parents,
Merci pour votre soutien absolu et votre amour.
Merci mon père de m'avoir partagé tes valeurs et ton humour. Je suis fière que tu fasses partie de ceux qui font changer le monde, changer les choses avec des bouquets de roses.
Merci maman pour ton écoute, l'encouragement et la motivation permanente, merci aussi pour l'ouverture d'esprit que tu m'as apportée.
Je vous aime.

A Camille et Félix,
Mes valeurs sures, je suis tellement fière de la fratrie que nous formons.

A ma famille,
Côté Gardot, sœur Agathe, sœur sourire, bisous Mamitcheck.
Côté Saive, soirée à Vevyenne à prévoir avec Papi et Mamie Rabadjo.

A mes amis, mes amours, qui m'ont accompagnée tout au long de mes années médecine,
Alex et Sarah, merci pour votre porte toujours ouverte et tous ces moments partagés et à venir.
Anas et Camille, merci pour vos bons repas, vos bonnes soirées, votre bonne ambiance, le tout soupoudré de persil AOP.
Inès, en souvenirs de ces soirées ragondines et de tous ces instants partagés lors de l'externat. Malgré la distance, tu seras toujours une personne d'une grande valeur pour moi.
Léa, merci le service d'urologie de Besançon de nous avoir réunies dans l'indignation de la condition des externes, ce qui nous a permis de faire naitre une grande amitié.
Edgar, mon binôme, mon ami, à nos soirées Miyazaki. Le futur service de réanimation de je ne sais quel patelin va paniquer lorsqu'il verra les gauchos débarquer.
Nathan, toi aussi un original à ta manière, heureuse d'avoir croisé ta route. On se retrouvera au milieu de la piste de danse ou du haut du trône de Robert B. Allez, gros bisous !

A tous mes copains bezakois et belfortains, Morgane, Nassim, Pierre, Charles, Léo, Beber, Jean-fragile…
Au boulgour club et à nos week-ends de l'ambiance,
A Gérard, ce vieil oncle gênant,
Schotzi-schotza,
Jambon-beurre,
A mes co-internes,
A la team iatro et à ses drains égarés, merci de m'avoir laissée régner,
A ma promo, le 4eme R.
A ceux qui ont la tchatche et à ceux qui l'ont moins.

Sommaire

Liste des abréviations : 17
Liste des figures : 19
Liste des tableaux : 19
Liste des annexes : 19
Introduction 20
I. Généralités sur le SARS-CoV-2 et la COVID-19 20
II. Hémostase et inflammation 21
a. Physiologie de l'hémostase : généralités 21
b. Hémostase et inflammation 24
c. La thrombine, molécule clé de l'hémostase : son rôle dans l'inflammation 25
III. Coagulopathie associée à la COVID-19 26
a. Physiopathologie 26
b. Aspect biologique 30
c. Aspect clinique 36
d. Prise en charge médicale 39
Objectif de l'étude : 41
Matériel et Méthodes : 42
I. Population : 42
II. Données recueillies : 44
III. Critères d'évaluation : 46
a. Critère d'évaluation principal : 46
b. Critères d'évaluation secondaires : 47
VI. Analyse statistique : 48
Résultats : 49
I. Population étudiée : 49
a. Flowchart : 49
b. Caractéristiques de la population étudiée : 50
c. Prise en charge réanimatoire : 52
II. Paramètres biologiques : 53
a. Anticoagulant circulant de type lupique : 53
b. Les autres paramètres biologiques liés à l'hémostase : 54
c. Paramètres biologiques liés à au syndrome inflammatoire : 57
III. Paramètres cliniques : 60

a. **Complications cliniques liées à l'hémostase :** 60
b. **Survie à 28 jours :** 63
c. **Durée d'hospitalisation :** 63
IV. **Traitements initiés en réanimation pouvant influencer les paramètres liés à l'hémostase :** 66
a. **Traitement par dexaméthasone :** 67
b. **Traitement héparinique :** 68
Discussion : 70
I. **Profils hémostatiques :** 70
II. **Force et limites :** 74
a. **Force de l'étude :** 74
b. **Limites de l'étude :** 74
III. **Validité externe :** 76
IV. **Perspectives :** 76
Conclusion : 79
Annexes : 81
Bibliographie : 83

Liste des abréviations :

ACC : Anticoagulant circulant de type lupique

ACE-2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

aCL : Anticorps anti-cardiolipines

ADP : Adénosine diphosphate

AIT : Accident ischémique transitoire

aPE : Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine

aPL : Anticorps anti-phospholipides

aPS : Anticorps anti-phosphatidylsérine

aPT : Anticorps anti-prothrombine

AT : Antithrombine

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

COVID-19 : CoronaVirus Disease 2019

CRP : Protéine C réactive

dRVVT : Diluted Russel Viper Venom Time

DS : Déviation standard

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

EER : Epuration extra-rénale

EP : Embolie pulmoniare

FT : Facteur tissulaire

FII / FV / FVII / FX / FXII : Facteur II / V / VII / X / XII

GFHT : Groupe Français d'étude de l'Hémostase et la Thrombose

GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire

HBPM : Héparines de bas poids moléculaires

HNF : Héparine non fractionnée

HTA : Hypertension artérielle

IDM : infarctus du myocarde

IMC : Indice de masse corporelle

INR : International Normalized Ratio

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis

m : Moyenne

max : Maximum

min : Minimum

n : Effectif

NET : Neutrophil extracellular traps

PCT : Procalcitonine

PDF : Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène

PL : Phospholipides

PNN : Polynucléaires neutrophiles

Q1-Q3 : 1er et 3ème quartile

Ratio S/C : Ratio screen / confirm

ROS : Dérivés réactifs de l'oxygène

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

SAOS : Syndrome d'apnées du sommeil

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

TCA : Temps de céphaline avec activateur

TEV : Thrombo-embolique veineux

TMPRSS2 : Protéase cellulaire transmembranaire protéase sérine 2

TP : Taux de prothrombine

t-PA : Tissue Plasminogen Activator

TQ : Temps de Quick

TVP : Thrombose veineuse profonde

TXA2 : Thromboxane A2

u-PA : Urokinase Plasminogen Activator

vWF : Facteur Willebrand

vWF:Ag : Antigène facteur Willebrand

Liste des figures :

Figure 1 : L'hémostase primaire aboutissant la formation du clou plaquettaire..... 22
Figure 2 : Voies de la coagulation aboutissant à la formation du caillot de fibrine..... 23
Figure 3 : Physiopathologie de la coagulopathie associée à la COVID-19..... 30
Figure 4 : Flowchart..... 50
Figure 5 : Ratio S/C en fonction de la vague COVID-19..... 54
Figure 6 : TCAr en fonction de la vague COVID-19..... 55
Figure 7 : Taux de prothrombine en fonction de la vague COVID-19 55
Figure 8 : INR en fonction de la vague COVID-19..... 56
Figure 9 : Fibrinogène en fonction de la vague COVID-19 56
Figure 10 : CRP en fonction de la vague COVID-19 57
Figure 11 : PCT en fonction de la vague COVID-19 58
Figure 12 : CRP en fonction de la présence d'ACC 59
Figure 13 : PCT en fonction de la présence d'ACC 59
Figure 14 : Corrélation entre CRP et ratio S/C 60
Figure 15 : Corrélation entre PCT et ratio S/C..... 60
Figure 16 : Ratio S/C en fonction de la présence d'une complication thrombotique ou thrombo-embolique..... 62
Figure 17 : Taux de survie en fonction du temps..... 63
Figure 18 : Durée d'hospitalisation en réanimation en fonction de la vague COVID-19 64
Figure 19 : Durée d'hospitalisation totale en fonction de la vague COVID-19 65
Figure 20 : Durée d'hospitalisation en réanimation en fonction de la présence d'un ACC 65
Figure 21 : Durée d'hospitalisation totale en fonction de la présence d'un ACC 66
Figure 22 : Ratio S/C en fonction de la présence d'un traitement par Dexaméthasone 68
Figure 23 : Ratio S/C en fonction de la dose d'anticoagulation 69

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Critères généraux de comparabilité des deux groupes 51
Tableau 2 : Prise en charge réanimatoire des deux groupes 52
Tableau 3 : Paramètres biologiques 53
Tableau 4 : Complications cliniques liées à l'hémostase 61
Tableau 5 : Traitements administrés en réanimation pouvant influencer les paramètres liés à l'hémostase 67

Liste des annexes :

Annexe 1 : Protocole d'anticoagulation proposé par le GIHP et le GFHT pour la prévention du risque thrombotique chez les patients hospitalisés pour COVID-19 81
Annexe 2 : Posologie de l'anticoagulation proposée par le GIHP et le GFHT selon l'indice de masse corporelle et la clairance de la créatinine 82

Introduction

I. Généralités sur le SARS-CoV-2 et la COVID-19

En décembre 2019, un nouveau coronavirus dont le nom international est SARS-CoV-2 signifiant « Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 », a été identifié en Chine. Les premières infections humaines ont été décrites dans la ville de Wuhan. Le SARS-CoV-2 s'est rapidement répandu et la maladie qu'il provoque, appelée CoronaVirus Disease 2019 ou COVID-19, a été déclarée pandémie mondiale en mars 2020 par l'Organisation Mondiale de la Santé. En mai 2022, Santé publique France rapportait plus de 6 200 000 décès attribués à la COVID-19 dans le monde.

La symptomatologie de cette maladie est très hétérogène. Il existe en effet une grande variabilité d'expression clinique allant de la forme asymptomatique à la forme sévère requérant une hospitalisation en service de réanimation, pouvant conduire au décès. Parmi les principaux facteurs de risque de développer une forme grave de l'infection, l'âge avancé, le sexe masculin et la grossesse ont été identifiés, mais aussi les comorbidités telles que l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'obésité, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la maladie pulmonaire interstitielle, l'insuffisance hépatique chronique ou l'insuffisance rénale chronique (1).

L'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 dépend de la liaison des protéines virales spike aux protéines de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) de l'hôte, l'amorçage de la protéine S étant assurée par la protéase cellulaire transmembranaire protéase sérine 2 (TMPRSS2) (2). L'ACE-2 est particulièrement exprimée par les cellules alvéolaires pulmonaires, et possède un rôle de protection pulmonaire qui va être déréglé lors d'une infection à SARS-CoV-2 (3). L'ACE-2 est également exprimé par d'autres cellules comme celles de l'endothélium, de l'intestin, du cœur, du rein (4).

En cohérence avec ces mécanismes physiopathologiques, les premières complications identifiées de la COVID-19 ont été des complications respiratoires (5,6) avec notamment l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), nécessitant une intubation oro-trachéale. Il a ensuite rapidement été mis en évidence l'atteinte multisystémique de la maladie et notamment l'importance des troubles de l'hémostase avec apparition d'évènements cliniques, comme des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses profondes, des coagulations de circuits d'hémodialyse ou d'ECMO, mais également, dans une moindre mesure, des syndromes hémorragiques (7–12).

II. Hémostase et inflammation

a. Physiologie de l'hémostase : généralités

L'hémostase est un processus permettant de maintenir le sang à l'état liquide et de maintenir l'intégrité des vaisseaux lors d'une agression vasculaire. Cela permet donc un équilibre entre la prévention des thromboses et un arrêt du saignement. L'hémostase se décompose en trois étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire aboutie à la formation du clou plaquettaire par l'intermédiaire des cellules de l'endothélium, des plaquettes, du facteur Willebrand (vWF) et du fibrinogène et permet un arrêt initial et provisoire du saignement (13). L'endothélium sain est non thrombogène contrairement au sous endothélium qui lui est thrombogène. Lors de circonstances pathologiques, l'hémostase primaire est initiée et se déroule schématiquement en trois temps. Il existe premièrement un temps vasculaire avec une vasoconstriction permettant de diminuer la perte sanguine et favoriser les interactions plaquettes/sous-endothélium. Le second temps correspond à l'adhérence plaquettaire,

aboutissant à la fixation des plaquettes au sous-endothélium. Les plaquettes sont des cellules anucléées circulant à l'état non activé. Elles possèdent à leur surface des récepteurs tels que le récepteur de la thrombine, la glycoprotéine GPIb et le complexe glycoprotéinique GPIIb/IIIa. L'adhérence plaquettaire sera permise par le vWF, une protéine formant un pont entre les glycoprotéines GPIb des plaquettes et le collagène du sous-endothélium. Les plaquettes vont ensuite s'activer et sécréter des substances telles que l'adénosine diphosphate (ADP) et le thromboxane A2 (TXA2) permettant d'activer d'autres plaquettes. Le dernier temps de l'hémostase primaire correspond à l'agrégation plaquettaire correspondant à l'interaction des plaquettes entre elles par l'intermédiaire du fibrinogène reliant les GPIIb/IIIa.

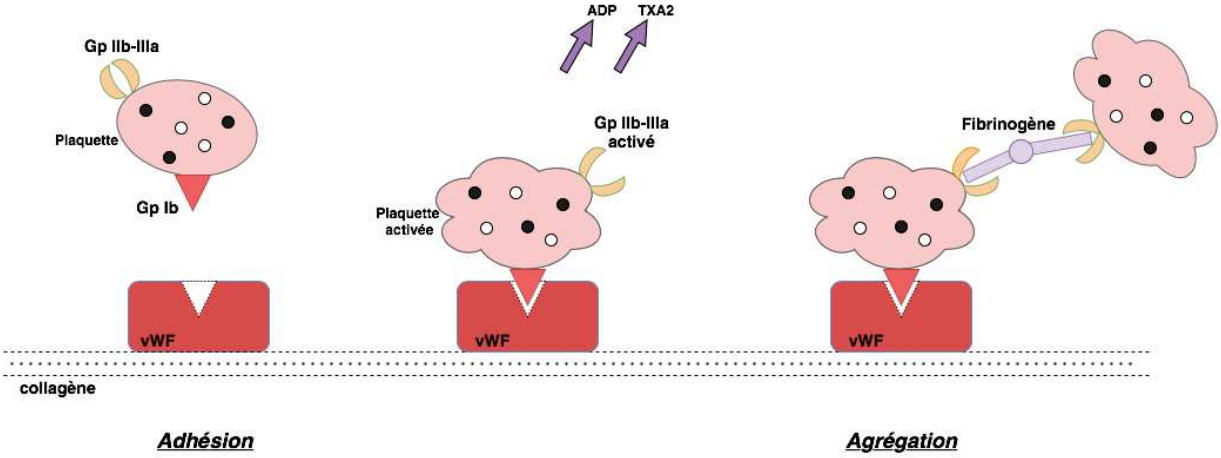

Figure 1 *: L'hémostase primaire aboutissant la formation du clou plaquettaire*

La seconde étape de l'hémostase, nommée coagulation, correspond à l'activation des différentes protéines de la coagulation aboutissant à la formation de thrombine, elle-même transformant le fibrinogène soluble en fibrine insoluble, constituant le caillot fibrino-plaquettaire. La coagulation a lieu lors de l'activation des plaquettes, qui vont exposer, au niveau membranaire, des phospholipides anioniques auxquels vont se fixer les facteurs de la coagulation. Ces derniers sont des pro-enzymes qui prennent une forme active au fur et à mesure de la cascade de la coagulation. In vitro, la coagulation comporte deux voies d'activation : la voie intrinsèque activée par des facteurs contacts

et le facteur XII (FXII), et la voie extrinsèque déclenchée par le facteur tissulaire (FT) et le facteur VII (FVII).

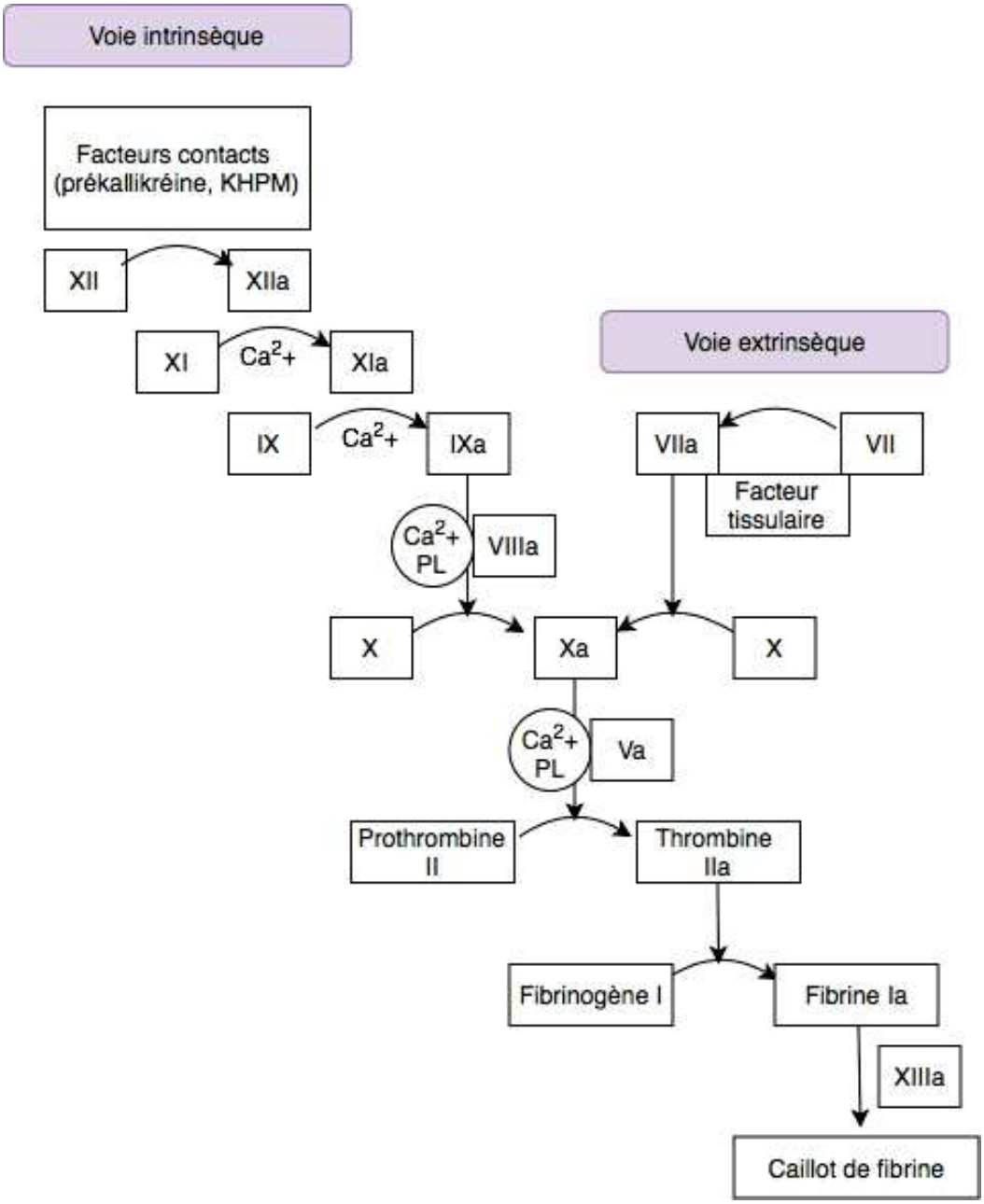

Figure 2 *: Voies de la coagulation aboutissant à la formation du caillot de fibrine*

In vivo, la coagulation est initiée par le complexe FT/FVIIa activant le facteur X (FX), ce dernier sera impliqué dans le complexe prothrombinase avec le FVa, les phospholipides cellulaires et du

calcium, le tout aboutissant à une activation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). La thrombine a pour rôle la transformation du fibrinogène en fibrine, ainsi que l'activation des facteurs V, VIII et XI et permet donc l'amplification de la cascade de la coagulation et sa propagation.

La dernière étape de l'hémostase correspond à la fibrinolyse, impliquant le plasminogène qui, par l'intermédiaire du t-PA (tissue Plasminogen Activator) ou de l'u-PA (urokinase Plasminogen Activator), va être converti en plasmine, pour ainsi aboutir, une fois l'endothélium renouvelé, à la lyse de la fibrine du caillot. Ainsi le vaisseau retrouvera son intégrité. La fibrinolyse produit des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF), dont les D-dimères, qui sont particulièrement issus de la dégradation de la fibrine stabilisée par le facteur XIIIa.

b. Hémostase et inflammation

Il est aujourd'hui largement démontré que l'activation de la coagulation peut être médiée par l'inflammation, et que réciproquement, l'inflammation peut être elle-même potentialisée par la coagulation.

En effet, les processus inflammatoires vont conduire à l'activation de la coagulation, dont la finalité est la production de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine. Cette dernière va augmenter l'efficacité des processus inflammatoires et jouer un véritable rôle de barrière anti-infectieuse, en permettant respectivement de contenir localement l'activité inflammatoire (au site de la lésion ou de l'infection) et en évitant la diffusion des agents infectieux.

Cependant, dans certaines situations, cette activation de la coagulation peut être exacerbée et ainsi devenir pathologique, comme le montrent les coagulopathies associés aux infections sévères (14). Le FT joue un rôle central dans l'activation de la coagulation médiée par l'inflammation. En effet, l'activation inflammatoire systémique va conduire à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (majoritairement l'IL-6 et le TNF-α), capables d'activer les monocytes et les cellules endothéliales. Ces cellules vont alors exprimer du FT, capable d'activer l'ensemble du processus de coagulation (15). De plus, l'activation endothéliale et plaquettaire va conduire, d'une part à la libération de facteur de Willebrand (vWF), et d'autre part à un remodelage des phospholipides (PL) membranaires, aboutissant à l'exposition de PL chargés négativement et à la libération de microparticules circulantes. Ce dernier phénomène peut être à l'origine de la synthèse d'anticorps anti-phospholipides (aPL), expliquant la positivité, souvent fugace, des tests recherchant les anticoagulants circulants de type lupique (ACC) (16) et/ou les taux élevés d'anticorps anti-cardiolipides, anti-béta2GP1, anti phosphatidylsérine, dans les situations cliniques s' accompagnant d'un important syndrome inflammatoire.

c. La thrombine, molécule clé de l'hémostase : son rôle dans l'inflammation

En cas de syndrome inflammatoire, une quantité importante de thrombine est générée par l'activation de la coagulation médiée par le FT (cf. mécanismes ci-dessus). La thrombine va avoir un rôle clé, d'une part, dans les processus de coagulation mais également dans l'inflammation, via soit une action directe (clivage enzymatique de facteurs de coagulation) soit une action indirecte (activation de ses récepteurs cellulaires spécifiques PAR-1, PAR-3 et PAR-4) (17).

En effet, la thrombine est :

- L'enzyme clé de la coagulation, elle entretient la boucle d'amplification et convertit le fibrinogène en fibrine (cf. mécanismes partie II.a). La fibrine ainsi générée joue un rôle pro-inflammatoire et anti-infectieux, comme énoncé précédemment.

- Un puissant agoniste plaquettaire. Outre leur participation au processus de coagulation, les plaquettes alors activées sont capables d'interagir avec les monocytes et les polynucléaires neutrophiles, induisant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et chimio-attractives (IL-1β, IL-8, TNFα et CCL-2) (18,19).

- Capable d'activer directement les cellules endothéliales et les monocytes, induisant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (L-6 et IL-8) (20,21).

III. Coagulopathie associée à la COVID-19

a. Physiopathologie

Les mécanismes à l'origine de la coagulopathie associée à une infection à COVID-19 semblent être multiples et incluent les altérations et dysfonctions endothéliales, l'état inflammatoire intense, l'hypoxémie sévère et un état d'hypercoagulabilité (3,22–24).

L'atteinte endothéliale, associée à la COVID-19, semble considérée comme un facteur majeur dans la pathogénèse de la maladie. Son origine est probablement multifactorielle, résultant d'une part de l'infection virale directe des cellules endothéliales et d'autre part d'une réponse inflammatoire intense. Du fait de l'expression à leur surface de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE-2), ayant également la fonction de récepteur viral au SARS-CoV-2, les cellules endothéliales sont infectées par le virus (25). Ces dernières vont alors basculer vers un phénotype proinflammatoire et procoagulant (26). En réponse à la présence virale intracellulaire, ces dernières peuvent entrer en apoptose ou activer la transcription des gènes de cytokines proinflammatoires afin de favoriser le recrutement des cellules de l'immunité. Ainsi, une réponse sécrétoire est déclenchée, entraînant une exocytose intravasculaire de leurs granules contenant des protéines ayant des effets potentiellement

synergiques : vWF, P-sélectine, cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1b, TNFa) (26,27). Le vWF endothélial est préférentiellement sécrété sous la forme de multimères de haut voire très haut poids moléculaire avec une forte capacité d'adhérence et d'agrégation plaquettaire. Les cytokines pro-inflammatoires entraînent le recrutement des leucocytes sur la zone infectée. Or, la P-sélectine possède un rôle potentialisateur des effets procoagulants du vWF et proinflammatoires des cytokines. En effet, cette protéine permet l'arrimage du vWF à la surface endothéliale, et possède également une capacité d'adhérence des leucocytes, préalablement recrutés, à la paroi vasculaire (28). De plus, l'infection par le virus conduit à une activation du système du complément (28,29). Ainsi, le recrutement plaquettaire, leucocytaire et l'activation du système du complément à la surface endothéliale contribuent à l'apparition du phénomène d'immunothrombose constituant un mécanisme de l'immunité intravasculaire dans lequel l'inflammation et la thrombose coexistent dans le but de neutraliser l'agent pathogène et d'empêcher sa propagation. Parfois, une dérégulation de ce processus peut survenir, entraînant ainsi une activation excessive de la cascade de coagulation et de la réponse inflammatoire aboutissant à une boucle auto-amplificatrice thrombo-inflammatoire favorable à la formation de microthromboses et à l'apparition d'une inflammation vasculaire (30).

L'intervention des cellules de l'immunité, la sécrétion de médiateurs solubles ainsi que l'activation du système du complément sont susceptibles d'amplifier la réponse inflammatoire contribuant à l'installation d'un état prothrombotique. Tout d'abord, mentionnons la capacité des plaquettes et de l'endothélium à recruter les cellules immunitaires (notamment polynucléaires neutrophiles (PNN) et monocytes) au sein des zones lésées. Le rôle de ces dernières dans la formation de thrombus résulte de leur capacité à exprimer le FT d'une part, et à former des pièges extracellulaires appelés neutrophil extracellular traps (NET) facilitant l'initiation de la coagulation d'autre part. En plus d'une contribution cellulaire, l'activation de la thrombo-inflammation passe également par une médiation cytokinique parfois intense dans les formes sévères de la maladie. Celle-ci résulte de la libération massive de médiateurs solubles pro-inflammatoires (IL-1b, IL-2, IL-6, TNFα, GM-CSF …)

impliqués dans le recrutement leucocytaire, l'activation de fonctions inflammatoires susceptibles de contribuer à l'état procoagulant telles que la promotion de la surexpression du FT par les plaquettes et les monocytes (31). Enfin, l'activation excessive du système du complément contribue à l'amplification des phénomènes pro-inflammatoires et procoagulants :

- Activation directe et indirecte des cellules de l'immunité entrainant une libération accrue de médiateurs solubles cytokiniques aboutissant au phénomène de tempête cytokinique
- Production excessive de NET
- Production excessive de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) par les PNN
- Réduction profonde de l'activité lymphocytaire anti-inflammatoire
- Activation de la production de FT par les PNN, monocytes et cellules endothéliales
- Augmentation de l'activité du PAI-1 (et donc réduction de la fibrinolyse) (32).

En favorisant l'apparition d'un état pro-inflammatoire et prothrombotique, l'activation excessive du complément participe également à la pathogenèse du SDRA par augmentation des lésions pulmonaires secondaires à l'infiltration leucocytaire, accumulation alvéolaire de facteurs activés de coagulation et de dépôts de fibrine, ainsi que par le développement d'une fibrose consécutive à l'activation des cellules épithéliales alvéolaires, fibroblastes et monomacrophages (33).

Par ailleurs, une charge virale importante dans les cellules alvéolaires pulmonaires (exprimant également ACE-2) induit une réponse inflammatoire locale associée à des thrombi microvasculaires. L'hypoxémie et le SDRA semblent également favoriser la vasoconstriction capillaire pulmonaire, réduisant le flux sanguin et donc favorisant l'occlusion vasculaire.

Enfin, l'observation quasi systématique d'un taux élevé de D-dimères chez les patients atteints de COVID-19, proportionnel avec le degré de sévérité de la maladie, est un premier argument laissant

supposer qu'il existe effectivement une activation significative de la coagulation. De plus, des études de génération de thrombine et de thromboélastométrie ont retrouvé un état hypercoagulable des patients avec élévation de génération de thrombine ainsi qu'un état hypofibrinolytique et ce, en dépit d'une thromboprophylaxie par héparines (34). Cet état hypercoagulable associé à une génération excessive de thrombine est le résultat d'un contexte inflammatoire puissant conduisant à une hyperfibrinogénémie, des taux élevés de facteurs VIII et VWF circulant, une surexpression de FT par les leucocytes, plaquettes et cellules endothéliales lésées, une hyperactivation plaquettaire ainsi que d'une perte des propriétés anticoagulantes des cellules endothéliales (34,35). En raison de ces propriétés pro-inflammatoires, la thrombine générée est elle-même capable d'entretenir et amplifier la réponse inflammatoire (36). De plus, il est suggéré que les PNN parviennent à activer la phase contact de la coagulation par l'intermédiaire de la formation de NET (37). L'étude des taux d'anticoagulants naturels circulants (protéine C, protéine S et antithrombine (AT)) chez les patients atteints de la COVID-19 révèle une légère diminution de ces derniers, contribuant de manière plutôt réduite à l'hypercoagulabilité plasmatique (35). Cependant, une corrélation a pu être établie entre le niveau de diminution de l'antithrombine et la mortalité liée à l'infection (38). Enfin, l'existence d'un état hypofibrinolytique contribue également à l'hypercoagulabilité plasmatique, des taux élevés de t-PA et de PAI-1 étant retrouvés chez les patients infectés. L'élévation plus importante de l'inhibiteur de fibrinolyse PAI-1 par rapport à l'activateur t-PA semble être en faveur d'une hypofibrinolyse accrue. En effet, la réaction inflammatoire induit une libération accrue de PAI-1 et t-PA par les cellules endothéliales et épithéliales pulmonaires. Cependant, un apport additionnel de PAI-1 provenant de la sécrétion des granules α de plaquettes activées entraîne ce déséquilibre hypofibrinolytique (34). Ainsi, localement, ce phénomène d'inhibition de la fibrinolyse participe au développement et à la rémanence des microthrombi (résultant eux-mêmes de la réaction thromboinflammatoire), et donc à la gravité de la pathologie (39).

Ces mécanismes, associés à une immobilisation prolongée, peuvent favoriser l'état prothombotique.

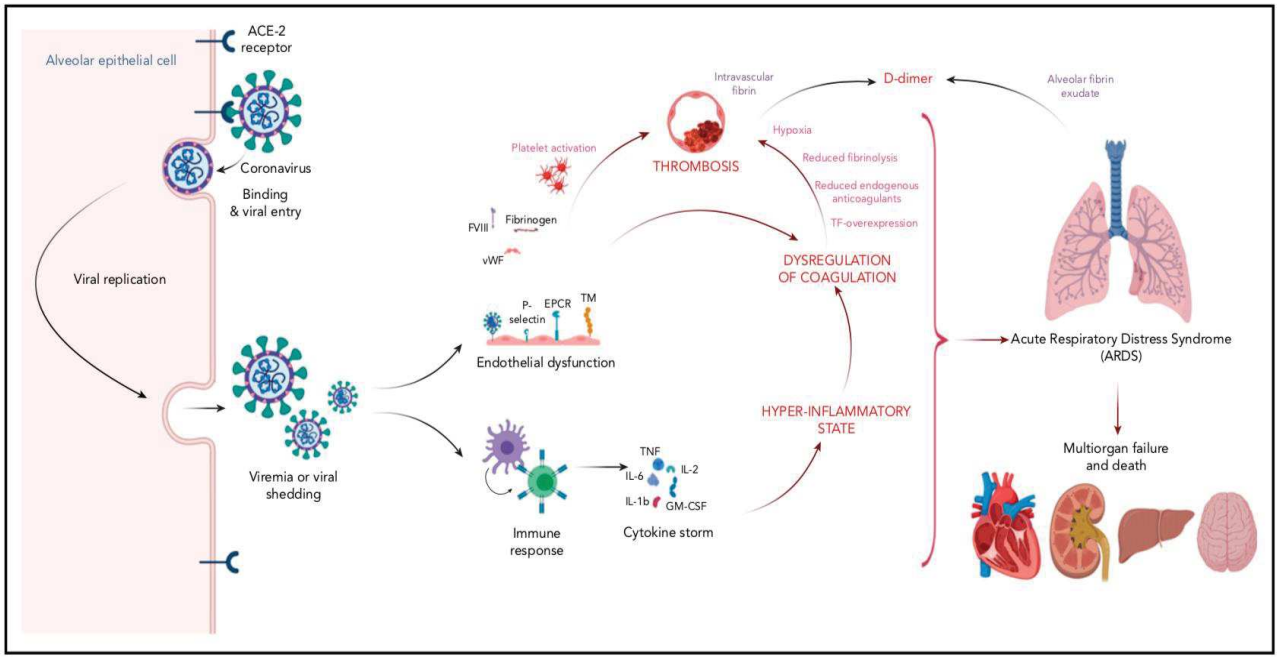

***Figure 3** : Physiopathologie de la coagulopathie associée à la COVID-19 ; issu de COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding - Chan NC, Weitz JI. Blood. 2020 (23)*

b. Aspect biologique

Le bilan d'hémostase usuel de suivi des formes sévères de la COVID-19 comprend principalement une mesure du temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP), de la concentration en fibrinogène, des D-dimères ainsi qu'une numération plaquettaire. Cet état clinique est généralement associé à l'instauration d'un traitement héparinique prophylactique ou curatif. Par conséquent, en cas d'administration d'héparine non fractionnée (HNF), ce bilan doit être complété par une mesure de l'activité anticoagulante par TCA (temps de céphaline avec activateur) ou mesure de l'activité anti-Xa. Nous allons donc décrire l'impact de cette maladie sur ces différents paramètres ainsi que les variations permettant un diagnostic précoce de la coagulopathie associée à une majoration conséquente du risque thrombotique.

Le TQ, utilisé dans le but d'explorer la voie extrinsèque de la coagulation, est un marqueur globalement peu affecté au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Dans une étude de cohorte, *Helms et al.* mentionnent que le TP des patients atteints de SDRA lié à la COVID-19 n'est pas diminué, tout en étant significativement supérieur à celui des patients atteints de SDRA non lié à la COVID-19 (8). Ces observations sont cohérentes avec la fréquence moindre de coagulopathie de consommation au cours des formes sévères de la COVID-19 contrairement aux autres SDRA qui sont fréquemment associés à la survenue d'une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée). Cependant, dans une étude s'intéressant aux paramètres d'hémostase à l'admission de patients atteints de la COVID-19 avec leur évolution clinique, *Tang et al.* décrivent un TQ significativement supérieur chez les patients présentant une issue défavorable par rapport aux survivants (40). Mentionnons tout de même que ce paramètre n'était que très modérément allongé par rapport à l'intervalle de référence physiologique (TQ moyen a 15,5 secondes ; intervalle de référence compris entre 11,5 et 14,5 secondes).

Le TCA explore la voie intrinsèque de la coagulation. En raison du syndrome inflammatoire intense décrit au cours de la COVID-19, ce dernier n'est généralement pas allongé. En effet, une élévation des taux plasmatiques de protéines de la phase aiguë de l'inflammation telles que le facteur VIII et le fibrinogène contribuent au raccourcissement de ce dernier. Dans la cohorte de *Helms et al.*, le ratio entre le TCA du patient et celui de témoin est significativement inférieur chez les patients atteints de SDRA lié à la COVID-19 par rapport aux patients atteints de SDRA non lié à la COVID-19 (8). Néanmoins, une proportion non négligeable de patients atteints de la forme sévère de la maladie présente un profil biologique rapportant un TCA parfois très allongé. En effet, il a été décrit qu'une part significative de patients présentait une recherche positive d'anticoagulants circulants de type lupique (ACC) au cours des formes sévères de la COVID-19 (8,41). Or, les ACC sont des anticorps susceptibles d'entraîner un allongement in vitro des temps de coagulation, et notamment le TCA, en raison de leur propriété de liaison aux phospholipides contenus dans les réactifs de certains tests de

coagulation. Parmi les autres étiologies d'allongement du TCA rencontrées au cours de cette maladie, nous pouvons également mentionner le traitement anticoagulant par HNF, bien que l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) soit privilégiée pour la thromboprophylaxie de la coagulopathie liée à la COVID-19, ces dernières n'allongeant habituellement pas (ou très peu) le TCA aux doses thérapeutiques.

Le syndrome inflammatoire contribue à l'élévation de la concentration plasmatique du fibrinogène. Cette dernière est généralement élevée au cours des formes sévères de la COVID-19. Dans la cohorte de *Helms et al.,* le taux plasmatique moyen du fibrinogène est de 6,99 g/L (intervalle de référence : 2,0 à 4,0 g/L) dans le groupe de patients atteints de SDRA secondaire à la COVID-19, et est significativement supérieur à celui observé dans le groupe des patients présentant un SDRA non lié à la COVID-19 (8). Les observations quotidiennes au cours des différentes vagues de COVID-19 ont montré des taux parfois supérieurs à 10 g/L, signant un syndrome inflammatoire majeur. Dans une étude portant sur 150 patients hospitalisés en unités conventionnelles pour la COVID-19, *Marchandot et al*. montrent que le taux de fibrinogène est corrélé au degré de gravité de la maladie (42)**.** Or, comme le lien entre le degré de la sévérité de la maladie et le risque thrombotique est connu, nous pouvons dire qu'il semble exister un lien entre le taux fibrinogène plasmatique et le risque thrombotique au cours de la COVID-19. En effet, le groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) et le groupe français d'étude de l'hémostase et la thrombose (GFHT) indiquent que le dépassement du seuil de 8,0 g/L constitue un risque thrombotique majeur motivant l'instauration d'une prophylaxie héparinique à dose thérapeutique (43).

En raison du contexte particulièrement prothrombotique associé à la COVID-19, la mesure de la concentration plasmatique des D-dimères constitue, avec le taux de fibrinogène plasmatique, le marqueur biologique le plus fréquemment augmenté au cours de la maladie à COVID-19. Ce marqueur indirect de l'activation de la coagulation est quasi universellement proposé comme marqueur

biologique prédictif du risque thrombotique ainsi que dans la prise de décision clinique relative à l'instauration ou l'adaptation posologique d'une thromboprophylaxie. L'élévation des taux de D-dimères est proportionnelle au degré de gravité de la maladie, au risque de développement d'un SDRA ainsi qu'à la mortalité (8,40,42–45). Logiquement, il a été établi un lien entre le risque thrombotique et le taux de D-dimères des patients : une étude a, par exemple, montré que le risque de développement d'une embolie pulmonaire est 5 fois plus élevé lorsque les patients présentent un taux de D-dimères supérieur à 2600 µg/L (46). De même, une autre étude met en évidence que le taux de D-dimères à l'admission est significativement supérieur chez les patients développant des complications thromboemboliques au cours de leur hospitalisation (47). Dès lors, de nombreux auteurs et sociétés savantes ont proposé des seuils de D-dimères pour stratifier le risque thrombotique des patients atteints de la COVID-19. Les GIHP et GFHT ont proposé l'instauration d'une anticoagulation prophylactique à doses thérapeutiques en cas de dépassement d'un seuil de 3000 µg/L en raison d'un risque thrombotique très élevé (43). De plus, le suivi de la concentration plasmatique des D-dimères est particulièrement recommandé afin de régulièrement réévaluer le risque thrombotique des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 (48). Une majoration rapide de cette dernière doit faire suspecter un potentiel évènement thrombotique. Une étude décrit qu'une élévation de 50 % du taux plasmatique de D-dimères est indépendamment associée au risque de survenue de complications thrombotiques chez les patients atteints de la COVID-19 (49).

La numération plaquettaire est habituellement peu perturbée au cours de la COVID-19. L'étude de cohorte de *Helms et al.* montre une numération plaquettaire médiane de 200 G/L parmi les 150 patients atteints de SDRA liés à la COVID-19 (8). Cependant, une méta-analyse est parvenue à démontrer que l'apparition d'une thrombopénie au cours d'une forme sévère de la COVID-19 est associée, de manière indépendante, à une mauvaise évolution clinique ainsi qu'au décès du patient. La survenue de thrombopénie augmente, en effet, de près de 3 fois le risque de décès du patient (50). Ainsi, il convient de suivre régulièrement la numération plaquettaire afin de dépister précocement la

survenue d'une éventuelle thrombopénie, synonyme d'une évolution clinique défavorable et imposant une analyse attentive des autres paramètres d'hémostase à la recherche d'une potentielle coagulopathie de consommation débutante.

Dès le début de l'épidémie, une fréquence élevée de patients présentant des anticorps antiphospholipides (aPL) fut observée. Devant la constatation progressive de l'existence d'une coagulopathie associée à l'infection par le SARS-CoV-2, il a rapidement été évoqué une potentielle association entre la présence d'aPL et la survenue d'événements thrombotiques : *Zhang et al.* furent les premiers à rapporter une série de cas de thromboses cérébrales chez des patients présentant des aPL (51). Des auteurs ont même décrit l'existence de similitudes cliniques entre certains cas de formes sévères de la COVID-19 et le syndrome catastrophique des antiphospholipides (52). Ainsi, de nombreuses publications mentionnent la prévalence élevée d'aPL chez les patients atteints de la COVID-19. Parmi les aPL, les anticoagulants circulants de type lupique (ACC) présentent la fréquence de positivité la plus élevée, pouvant atteindre jusque 88% des patients au sein des cohortes de patients atteints de formes sévères (8). La fréquence des autres aPL (anticorps anti-cardiolipines (aCL), anti-β2GP1, anti-phosphatidyléthanolamine (aPE), anti-phosphatidylsérine (aPS), anti-prothrombine (aPT), anti-annexine V) semble, bien que significativement plus élevée par rapport à la population générale, bien moindre que celle des ACC (53–55). En effet, une étude a décrit la survenue de thromboses chez 51 % des patients atteints de forme sévère de la COVID-19, ayant un dépistage ACC positif avec une majorité d'évènements thrombo-emboliques veineux (TEV) en dépit d'un traitement prophylactique voire curatif par héparines (HBPM ou HNF selon le cas). Parmi les patients positifs en ACC, au minimum 37% présentaient une sérologie positive pour au moins un autre aPL. De plus, le suivi à 3 et 6 mois après la fin de leur hospitalisation, a montré le caractère transitoire de l'ACC (le dépistage de ce dernier étant retrouvé négatif chez tous les patients réévalués), ainsi que la persistance d'une sérologie aPL positive chez près d'un quart des patients, sans survenue de nouvelles manifestations thrombotiques (41). Cependant, deux autres études françaises ont démontré l'absence d'association entre la

positivité de la recherche d'ACC et une élévation du risque thromboembolique ou de la mortalité hospitalière parmi des patients de profils cliniques similaires à l'étude précédemment décrite. Ces dernières confirment néanmoins la prévalence très élevée d'ACC chez les patients atteints de la COVID-19, respectivement 61 % et 85 % des patients (54,55), et leur association à une élévation des marqueurs biologiques de l'inflammation. Enfin, une autre étude n'est également pas parvenue à démontrer de lien évident entre l'expression d'aPL et la survenue de thrombose au cours de la COVID-19 (56). Ainsi, l'association entre l'expression d'aPL et la survenue de thrombose est particulièrement soumise à controverse : cette dernière étant tout autant difficile à démontrer qu'à exclure. Contrairement aux autres infections virales et bactériennes susceptibles de provoquer l'apparition d'aPL transitoires (57–59), l'infection par le SARS-CoV-2 se distingue par une fréquence très élevée. Cette dernière semble résulter de la forte inflammation, et du contexte dysimmunitaire secondaire à la survenue du phénomène de tempête cytokinique décrits chez les patients en état critique. En effet, indépendamment du risque thrombotique, l'existence d'une sérologie ACC positive est associée avec une forme sévère de la COVID-19 (54). En l'absence de preuves irréfutables de leur implication dans les phénomènes thrombotiques, nous pouvons tout de même affirmer que ces derniers sont, a minima, le reflet d'un état de forte activation cellulaire contribuant à un remodelage phospholipidique de la membrane plasmique induisant, dans un contexte hyperinflammatoire et dysimmunitaire, leur synthèse. De plus, l'existence d'une éventuelle synthèse secondaire à un mécanisme de mimétisme antigénique avec certaines protéines virales est également évoquée (60).

Enfin, des études concernant le profil thrombo-élastographique ont également été réalisées comme l'étude prospective observationnelle réalisée par *Heinz et al.*, mettant en évidence une augmentation de la résistance à la fibrinolyse chez des patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19 (61). En effet, en comparant les mesures thromboélastométriques de ces patients avec celles de patients sains, le temps de lyse (utilisant l'activation extrinsèque pour la génération du caillot et le t-PA pour l'activation de la fibrinolyse), était significativement plus long chez les patients atteints de

COVID-19 (p<0,001). La fermeté maximale du caillot était également significativement plus importante chez les patients atteints de COVID-19 (p=0,001). Ce résultat est concordant avec celui de *Spiezia et al.* dont la fermeté maximale du caillot est augmentée (p<0,001) chez des patients admis en unités de soins intensifs pour SDRA COVID-19 (62) et avec l'étude de *Wright et al.* mettant en évidence une absence totale de lyse du caillot à 30 minutes chez 57 % des patients de la cohorte (63), ceci semblant être un facteur de risque d'évènement thrombo-embolique veineux. A noter enfin que la fermeté maximale du caillot est dépendante en partie de la concentration en fibrinogène, généralement élevée au cours des formes sévères de la COVID-19. Il n'est donc pas étonnant que celle-ci soit significativement augmentée dans ces études.

c. Aspect clinique

En raison des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique fréquemment présents chez les patients atteints de la COVID-19 sévère, comme l'obésité ou l'âge avancé, et en raison des dysfonctions endothéliales, de l'état inflammatoire majeur, de l'hypoxémie sévère et de l'état d'hypercoagulabilité induit par la COVID-19 (cf. partie III a), un nombre important de troubles de l'hémostase ont été observés chez ces patients, avec apparition d'évènements cliniques, comme des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses profondes, des coagulations de circuits d'hémodialyse ou d'ECMO mais également des atteintes artérielles avec notamment l'apparition d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'ischémie de membre ou d'ischémie mésentérique, mais aussi des syndromes hémorragiques (7–11).

A partir d'une série multicentrique rétrospective portant sur 400 patients, *Al-Samkari et al.* rapportent le taux d'incidence et décrivent la sévérité des complications thrombotiques chez les sujets hospitalisés pour COVID-19 (7) : Un événement thrombotique ou thrombo-embolique veineux était

confirmé radiologiquement chez 4,8% des patients (IC 95% [2,9-7,3]) ; ce taux s'élève à 7,6% (IC 95% [3,9-13,3]) dans le sous-groupe des malades admis en réanimation. En comparaison avec des patients en SDRA non-COVID-19, l'équipe de *Helms et al.* a mis en évidence que les patients en SDRA COVID-19 (n = 150) développaient significativement plus de complications thrombotiques (11,7% vs 4,8% ; p=0,04), notamment des embolies pulmonaires (11,7% vs 2,1% ; p=0,01) (8). L'étude rétrospective de *Bompard et al*. analysant les angioscanners de 137 patients présentant une infection SARS-CoV-2, est cohérente avec ces résultats, une embolie pulmonaire ayant été observée chez 24% des patients au total (IC 95% [17-32%]). L'incidence était majorée chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs (50% ; IC 95% [30-70%]) (64).

Une méta analyse, réalisée par l'équipe de *Jiménez et al.*, a retrouvé une incidence d'évènements thrombo-emboliques de 17,0% (IC95% [13,4-20,9]) chez des patients hospitalisés pour COVID-19 en réanimation ou unité conventionnelle (9). Ces patients présentaient principalement une thrombose veineuse profonde (12,1% ; IC95% [8,4-16,4]) et des embolies pulmonaires (7,1% ; IC95% [5,3-9,1]). L'incidence d'évènements thrombo-emboliques était majorée chez les patients hospitalisés en réanimation. Une étude a également montré que l'événement thrombotique survient autour du 7ème jour [5,9-8,2] après admission en réanimation (65).

Des thromboses artérielles, telles qu'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, un syndrome coronarien aigu, une ischémie de membre, ou une ischémie mésentérique, ont également été mises en évidence mais avec une incidence plus faible (8,66). Les thromboses artérielles représentaient 21% des évènements thrombo-emboliques observés par l'équipe de *Fraissé et al.* sur une cohorte de 92 patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19 (67).

Une étude néerlandaise multicentrique portant sur 184 patients COVID-19 hospitalisés en unités de soins intensifs (11), a mis en évidence un lien entre les complications thrombotiques chez les patients COVID-19 et l'augmentation de la mortalité (HR 5,4 ; IC 95% [2,4-12]).

En parallèle des évènements macrothrombotiques, des études sur des autopsies réalisées chez des patients décédés d'une infection à SARS-CoV-2, ont observé la présence de microthrombi dans les artères pulmonaires de taille petite à moyenne, cela avec administration d'un traitement anticoagulant prophylactique ou non (68,69). L'équipe de *Carsana et al.* a retrouvé la présence de ces microthrombi de plaquette et de fibrine chez 33 des 38 patients autopsiés (87%).

Devant l'apparition d'anomalies biologiques et de signes cliniques témoignant de la formation exagérée de thrombine et de fibrine, ainsi qu'une consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation, des diagnostics de CIVD ont été posés chez des patients présentant une infection à SARS-CoV-2 sévère. En effet, en se basant sur les critères diagnostics de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), l'équipe de *Tang et al.* retrouvait que 71,4% des patients n'ayant pas survécu présentaient des critères de CIVD, contre 0,6% des patients ayant survécu (40).

Les complications hémorragiques associées à la COVID-19 ont également été recherchées dans la méta analyse de *Jiménez et al.*, retrouvant une incidence de 7,8% (IC95% 2,6-15,3) chez des patients hospitalisés en réanimation ou secteur conventionnel, dont 3,9% (IC95% 1,2-15,3) de complications hémorragiques graves (9). L'incidence semblait augmentée chez les patients recevant une anticoagulation à dose intermédiaire ou curative. L'équipe de *Tacquard et al.* a exploré la temporalité de l'apparition du risque hémorragique, compartiment au risque d'évènement thrombotique, en analysant 22 études, 13 incluant des patients de réanimation (65). Ils observent des événements hémorragiques survenant au bout de 11,4 (8,6-14,1) jours après l'admission à l'hôpital, soit plus tardivement que l'apparition d'évènements thrombotiques (7,0 jours après admission). Ces résultats

peuvent être appuyés par les données biologiques de *Hardy et al.* rapportant un état procoagulant majeur avec augmentation de génération de thrombine au stade précoce de la maladie, soit au cours de la première semaine d'hospitalisation, suivie d'une normalisation de ces paramètres lors de la diminution du syndrome inflammatoire (70) (cf. partie III a).

d. Prise en charge médicale

Lors de la deuxième vague de la pandémie COVID-19 en France, en automne 2020, les pratiques cliniques ont été adaptées à la suite des résultats d'études réalisées lors de la première vague du printemps 2020 en France et dans l'ensemble des pays atteints.

Ces modifications ont notamment porté sur l'utilisation de la dexaméthasone afin de réduire les phénomènes inflammatoires excessifs. Cette proposition thérapeutique suit les résultats de l'essai clinique randomisé *Recovery* rapportant une réduction de la mortalité à J28 chez les patients pris en charge pour COVID-19 sévère et traités par dexaméthasone (71). Ces résultats ont dans les suites été confortés par une méta analyse d'essais cliniques prospectifs (72). Les recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients infectés à SARS-CoV-2, émises par la SRLF, la SFAR, le GFRUP, la SPILF, la SPLF et la SFMU, conseillent ainsi l'utilisation de la dexaméthasone pour les patients présentant une infection sévère à SARS-Cov-2 à la posologie de 6 mg/J pour une durée de 10 jours (73).

Des protocoles d'anticoagulation ont également été élaborés dans les établissements hospitaliers afin de pallier aux complications thrombo-emboliques de la COVID-19. L'ISTH a émis, en mai 2020, des recommandations concernant la prévention thromboembolique veineuse chez les patients hospitalisés pour COVID-19 (74). Une thromboprophylaxie de routine à dose prophylactique standard d'HNF ou HBPM est recommandée après une évaluation du risque hémorragique. Les HBPM

à doses prophylactiques intermédiaires (majorées) peuvent également être envisagées chez les patients à haut risque (obésité, facteurs de risque thrombo-emboliques...). Cette prise en charge est confortée notamment par l'étude de *Rentsch et al.* sur une cohorte de 4297 patients hospitalisés pour une infection à COVID-19 (75). Les auteurs ont mis en évidence une diminution de la mortalité à 30 jours chez les patients ayant reçu une anticoagulation prophylactique dans les 24 heures suivant leur admission (HR=0,73 ; IC95 % : 0,66-0,81).

Un effet bénéfique d'une anticoagulation prophylactique majorée (à dose intermédiaire) ou thérapeutique, a été mis en évidence par des études rétrospectives (76,77). Ce résultat semble cependant controversé : l'essai clinique *INSPIRATION*, contrôlé randomisé multicentrique évaluant les effets d'une anticoagulation à dose intermédiaire versus dose prophylactique standard chez des patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19, n'a pas retrouvé de réduction significative du critère de jugement principal, composé de l'apparition d'une thrombose veineuse ou artérielle, de la nécessité d'ECMO ou de la mortalité à 30 jours (p=0,7) (78). A noter cependant une potentielle sous-estimation de l'intérêt d'une anticoagulation à dose intermédiaire en raison d'un taux d'évènements thrombotiques faible dans le groupe anticoagulation prophylactique standard.

Des propositions concernant la prévention du risque thromboembolique veineux et la surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour COVID-19 ont été émises et réactualisées en avril 2021 par le GIHP et le GFHT. Elles suggèrent l'utilisation d'une anticoagulation majorée, au minimum prophylactique à dose intermédiaire, chez les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19, nécessitant une oxygénothérapie à plus de 6L/min ou une ventilation mécanique (79,80). Ils suggèrent également l'utilisation d'une anticoagulation à dose thérapeutique chez les patients présentant un très haut risque thrombotique, avec notamment un taux de D-dimères élevé ou une augmentation rapide des D-dimères, un syndrome inflammatoire marqué, ainsi que chez les patients sous ECMO. Leur protocole est présenté dans l'annexe 1. Il est également recommandé

d'adapter la posologie de l'anticoagulation en fonction du poids du patient et de la fonction rénale (cf. annexe 2). Le GIHP et le GFHT recommandent également une durée d'anticoagulation renforcée de 7 à 10 jours, puis une diminution de l'anticoagulation à dose prophylactique standard, en raison du risque initialement thrombotique pendant ces 7 à 10 premiers jours en réanimation puis de l'augmentation du risque hémorragique après cette période (cf. partie III c).

Objectif de l'étude :

En raison de la prévalence des troubles de la coagulation et de la fréquente présence d'ACC chez les patients hospitalisés en réanimation pour un SDRA lors de la première vague de COVID-19, il nous a semblé intéressant de décrire parallèlement la fréquence de survenue d'événements cliniques thrombotiques et hémorragiques, ainsi que les paramètres biologiques de la coagulation, chez les patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19 lors de la première vague printanière et ceux hospitalisés lors de la deuxième vague automnale en 2020 en tenant compte des modifications des pratiques cliniques dans un même centre hospitalier universitaire. Cette étude fut suscitée par l'impression clinique des médecins hémostasiens, d'une moindre prévalence d'ACC lors de la seconde vague et de la nécessité de vérifier quantitativement cette hypothèse.

Matériel et Méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, non interventionnelle, descriptive et comparative de deux cohortes de patients admis en réanimation pour détresse respiratoire dans le cadre de la COVID-19.

I. Population :

Les patients de la première cohorte correspondant à la première vague de la COVID-19 ont été admis entre le 15/03/2020 et le 12/04/2020; tandis que ceux de la seconde cohorte correspondant à la seconde vague, l'ont été entre le 07/09/2020 et le 12/01/2021.

Ont été inclus dans l'étude, les patients :

- Âgés de 18 ans ou plus.
- Admis pour détresse respiratoire dans le cadre de la COVID-19 dans les unités de réanimation médicale ou chirurgicale, ou dans les unités de réanimation éphémères de l'hôpital de Hautepierre (CHU de Strasbourg) durant les deux périodes citées précédemment. Le diagnostic d'infection à la COVID-19 était défini par une RT-PCR positive sur écouvillonnage naso-pharyngé.

Les critères de non-inclusion étaient :

- Les patients mineurs.
- Les patients transférés dans un autre centre de soins dans le cadre du transport sanitaire, dont les informations cliniques et biologiques n'étaient pas disponibles.

- L'absence de bilan de coagulation avec recherche de la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique.
- Les patients hospitalisés pour une autre raison qu'une infection à la COVID-19 sévère mais présentant un frottis positif n'ayant pas de répercussion clinique.
- Les patients toujours présents en réanimation au moment de l'analyse des données.

Un échantillon de 20 patients par cohorte a été réalisé. 20 patients de la première vague ont été appariés à ceux de la deuxième vague.

L'appariement a été réalisé sur :

- Le sexe.
- L'âge.
- L'indice de masse corporelle (IMC).
- Les principaux antécédents tels que les maladies cardio-vasculaires, les antécédents d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, les maladies immunologiques et les maladies respiratoires chroniques.
- La présence d'une anticoagulation curative dans le traitement habituel.
- Le groupe sanguin des patients (O versus non O) en raison de plusieurs études ayant mis en évidence un taux augmenté d'infection à la COVID-19, ainsi qu'un risque majoré d'infection sévère chez les patients dont le groupe sanguin était non O, comparativement aux patients au groupe sanguin O (81–83).

Après consultation de son Président, cette étude descriptive rétrospective observationnelle sur dossiers ne nécessite pas d'avis de la part du CERAR. Elle est déclarée au registre des données du CHU de Strasbourg sous la référence 21-029.

II. Données recueillies :

Le recueil des données ainsi que l'analyse de l'évolution des patients se faisaient par l'intermédiaire des logiciels utilisés au CHU de Strasbourg : le logiciel de réanimation ICCA®, le serveur de résultats, le logiciel d'imagerie PACS®, ainsi que le dossier médical patient DxCare®.

Les données anonymisées concernant les patients inclus dans l'étude ont été renseignées dans un fichier Excel stocké sur un serveur sécurisé.

Les critères démographiques recueillis regroupent :

- Le sexe.
- L'âge.
- l'IMC.
- Les principaux antécédents tels qu'un antécédent de cancer ou d'hémopathie actif, de maladie cardio-vasculaire, un antécédent d'embolie pulmonaire (EP) ou de thrombose veineuse profonde (TVP), un accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT), un antécédent de diabète, d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique chronique, de maladie immunitaire ou de maladie respiratoire chronique.
- Le score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).
- Le rapport PaO_2/FiO_2 à l'admission en réanimation.
- La mise en place d'une ventilation invasive.
- La mise en place d'une épuration extra-rénale (EER).
- La mise en place d'une ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation).

Les évènements cliniques liés aux troubles de l'hémostase relevés correspondent à l'apparition de :

- Une embolie pulmonaire confirmée par angioscanner.
- Une thrombose veineuse profonde visualisée à l'échographie.
- Un infarctus du myocarde (IDM) avec signes électrocardiographiques et majoration des troponines.
- Un accident vasculaire cérébral documenté par imagerie cérébrale.
- Un accident ischémique transitoire.
- Une ischémie mésentérique.
- Une ischémie de membre.
- La coagulation du circuit d'EER.
- La coagulation du circuit d'ECMO.
- Un syndrome hémorragique.

Les données biologiques analysées sont :

- Le groupe sanguin.
- Le taux de prothrombine (TP).
- L'International Normalized Ratio (INR).
- Le ratio (patient/témoin) du temps de céphalée activée (TCAr).
- Le fibrinogène.
- Les D-dimères.
- La numération plaquettaire.
- La présence ou l'absence d'un ACC.
- La protéine C réactive (CRP).
- La procalcitonine (PCT).
- L'antigène facteur Willebrand (vWF:Ag).

Les données biologiques sont recueillies à un temps compris entre J5 et J7 de l'admission en réanimation représentant généralement le début de l'évolution grave des profils hémostatiques, l'entrée en réanimation signant une gravité homogène de l'état clinique des patients.

Nous avons relevé les traitements administrés aux patients en réanimation, avant ou au moment du recueil de données biologiques, et pouvant avoir une influence sur le profil hémostatique :

- La présence d'une anticoagulation et sa dose (préventive, renforcée ou curative), administrée au moment du dosage de l'ACC. Une anticoagulation renforcée est définie par des doses prophylactiques majorées d'HBPM telles que l'enoxaparine 4000UI/12h ou 6000UI/12h si poids > 120 kg.
- L'administration d'un traitement par dexaméthasone 6 mg/J.

La survie à 28 jours, la durée d'hospitalisation en réanimation ainsi que la durée d'hospitalisation totale ont également été recueillies.

III. Critères d'évaluation :

a. Critère d'évaluation principal :

Le critère d'évaluation principal correspond à la présence d'un ACC retrouvé au cours du séjour en réanimation.

Au CHU de Strasbourg, la recherche d'un ACC est basée sur plusieurs tests. Tout d'abord, tel que le préconise l'ISTH, deux tests de dépistages sont effectués :

- Un temps de venin de vipère dilué « screen » (Diluted Russel Viper Venom Time ; dRVVT screen) réalisé avec le réactif STA®-Staclot dRVV Screen (Stago).
- Un TCA sensible aux ACC réalisé par le STA-®-PTT-A (Stago).

La positivité d'un ou des deux tests de dépistage induit la réalisation d'un test de mélange volume à volume du plasma du patient avec un pool de plasma normal (Cryocheck®, Cryopep). De plus, un dRVVT screen positif induit la réalisation d'un test de confirmation contenant une concentration importante en phospholipides (dRVVT confirm), dont le but est de confirmer la dépendance en phospholipides. Ceci est effectué avec le réactif STA®-Staclot dRVV Confirm (Stago).

Le TCA, dRVVT screen, et dRVVT confirm sont exprimés en ratio patient/témoin. L'ACC est considéré comme positif uniquement si le ratio normalisé du dRVVT (ratio S/C = ratio screen / ratio confirm) est supérieur à 1,20 et que toutes les causes de faux positifs en ACC (tels que les traitements anticoagulants et les déficits factoriels) aient été exclues.

b. Critères d'évaluation secondaires :

Les critères d'évaluation secondaires sont la valeur du ratio S/C du dRVVT chez les patients présentant un ACC, les autres paramètres biologiques d'hémostase comme la présence d'un TCAr allongé (défini comme étant strictement supérieur à 1,2), le TP, l'INR, le taux de fibrinogène, le taux d'antigène facteur Willebrand en pourcentage par rapport à la normale, la présence d'une thrombopénie (définie par une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L), et le taux de D-dimères dont deux sous-groupes ont été définis (D-dimères ≤ 3000µg/L et D-dimères > 3000µg/L). Sont également comparés les paramètres biologiques liés au syndrome inflammatoire (CRP et PCT). Parmi les critères secondaires, les traitements sont aussi comparés, notamment le traitement par dexaméthasone et par héparine, ainsi que les événements cliniques en rapport potentiel avec un

trouble de l'hémostase apparu au cours du séjour en réanimation, qu'il s'agisse d'une complication thrombotique ou hémorragique. La survie à 28 jours, la durée de séjour en réanimation ainsi que la durée d'hospitalisation totale ont également été comparées.

VI. Analyse statistique :

En ce qui concerne les variables quantitatives, les données sont exprimées en moyenne (m) avec leur déviation standard (DS), en médiane et leur écart interquartile (Q1-Q3), leur minimum (min) et maximum (max). Les indicateurs utilisés pour l'analyse statistique, ont été choisis en fonction de la distribution de la variable observée. Si elle bien symétrique, centrée sur la moyenne avec des extrêmes hauts et bas, la moyenne est utilisée comme indicateur. Si la distribution est fortement asymétrique, l'indicateur utilisé est la médiane. Les données quantitatives ont été comparées entre les deux groupes avec le test de Student ou le test de Mann-Whitney Wilcoxon. Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer les données quantitatives entre plusieurs groupes. Concernant les variables qualitatives, les données ont été exprimées par leur effectif (n) et leur pourcentage (%). Les tests de comparaison utilisés sont le test du Chi2 et le test exact de Fischer. Les corrélations entre deux variables ont été réalisées par l'intermédiaire du test de corrélation de Spearman. Les courbes de survie type Kaplan-Meier ont été comparées en utilisant le test du log-rank.

Les valeurs de p inférieures à 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives. Les variables comportant trop de données manquantes ont été exclues des analyses.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R Core Team (2020). R : A language and environment for statistical computing. R Fondation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Résultats :

I. Population étudiée :

a. Flowchart :

La base de données initiales est constituée de 73 patients admis pour détresse respiratoire dans le cadre de la COVID-19, en réanimation médicale, réanimation chirurgicale et dans les réanimations éphémères créées au CHU de Hautepierre à Strasbourg lors de la première vague entre le 15/03/2020 et le 12/04/2020 et 74 patients admis lors de la seconde vague entre le 07/09/2020 et le 12/01/2021.

35 patients de la première vague ont été exclus, que ce soit pour transfert dans un autre centre de soins dans le cadre du transport sanitaire et dont les informations cliniques et biologiques n'étaient pas disponibles (n=23), pour l'absence d'un bilan de coagulation avec recherche de la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (n=10) ou pour les patients hospitalisés pour une autre raison qu'une infection à la COVID-19 sévère mais présentant un frottis positif sans répercussion clinique (n=2).

23 patients de la seconde vague ont été exclus, que ce soit pour transfert dans un autre centre de soins dans le cadre du transport sanitaire et dont les informations cliniques et biologiques n'étaient pas disponibles (n=1), pour l'absence d'un bilan de coagulation avec recherche de la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (n=9), pour les patients hospitalisés pour une autre raison qu'une infection à la COVID-19 sévère mais présentant un frottis positif sans répercussion clinique (n=4), ou pour les patients encore présents en réanimation au moment de l'analyse des données (n=9).

Parmi les 51 patients restant de la seconde vague 20 patients ont été tirés au sort et ont été appariés à 20 patients de la première vague.

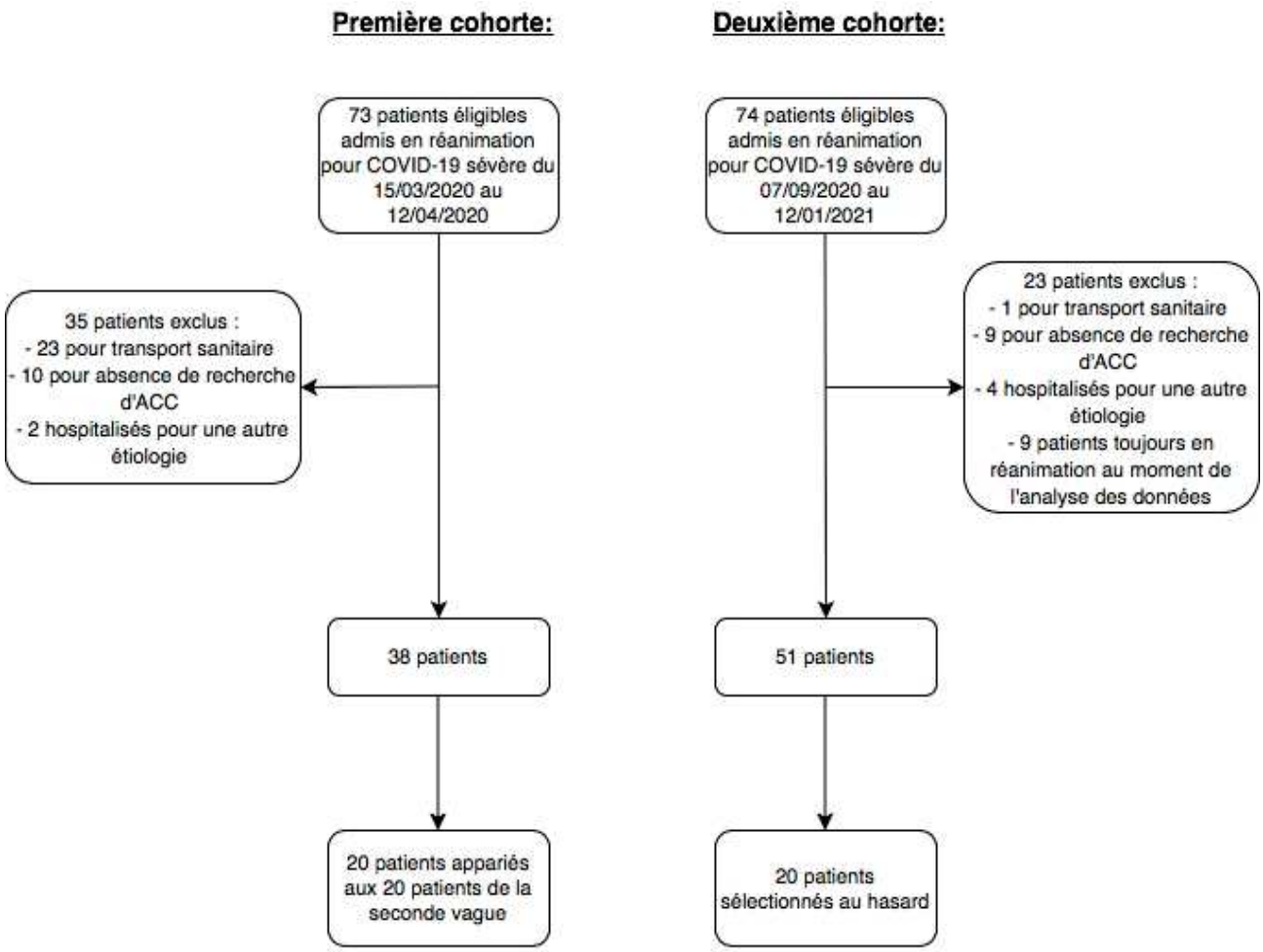

Figure 4 *: Flowchart*

b. Caractéristiques de la population étudiée :

La population étudiée était constituée pour 42,5% d'hommes, d'une moyenne d'âge de 68 ans, avec un IMC moyen de 30,3. Le score SOFA moyen était de 7,22.

Les caractéristiques des deux cohortes sont représentées dans le tableau 1. Les patients de la première vague et ceux de la deuxième vague sont comparables en ce qui concerne les données

biométriques, le groupe sanguin, les principaux antécédents, le score SOFA et le ratio PaO2/FiO2 à l'admission en réanimation.

	1ère vague (n=20)	2eme vague (n=20)	p
Age ; m ± SD	66,95 ± 10,69	69,25 ± 10,48	0,50
Sexe masculin ; n (%)	9 (45%)	8 (40%)	0,75
IMC ; m ± SD	29,27 ± 3,82	31 ± 7,12	0,26
Groupe sanguin O ; n (%)	5 (26,32%)	7 (38,89%)	0,41
Score SOFA ; m ± SD	8,25 ± 3,37	6,20 ± 3,44	0,06
Antécédent de maladie cardio-vasculaire ; n (%)	13 (65%)	17 (85%)	0,27
Antécédent d'EP/TVP ; n (%)	0 (0%)	2 (10%)	0,49
Antécédent d'AVC/AIT ; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Antécédent de cancer, hémopathie active ; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Antécédent de diabète ; n (%)	7 (35%)	6 (30%)	0,74
Antécédent d'insuffisance rénale chronique ; n (%)	0 (0%)	3 (15%)	0,23
Antécédent de maladie immunitaire ; n (%)	2 (10%)	1 (5%)	1
Antécédent de maladie respiratoire chronique ; n (%)	7 (35%)	7 (35%)	1
Antécédent d'insuffisance hépatique chronique ; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
PaO2/FiO2 à l'admission en réanimation ; m ± SD	154 ± 51,02	135,35 ± 43,44	0,22

Tableau 1 : Critères généraux de comparabilité des deux groupes

Les antécédents cardiovasculaires étaient présents chez 65% des patients de la première vague et chez 85% des patients de la seconde vague. 12 patients de la première vague et 13 patients de la deuxième présentaient une HTA, 1 patient dans chaque groupe présentait un trouble du rythme nécessitant une anticoagulation curative au long cours. 2 patients du premier groupe présentaient une cardiopathie ischémique contre 4 patients dans le second groupe. 1 patient de la seconde vague nécessitait une anticoagulation curative au long cours pour une valve mécanique.

Concernant les antécédents de maladie respiratoire chronique, 1 patient de la première vague contre 5 de la seconde vague présentaient une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), 3 patients de la première vague étaient asthmatiques et 3 patients dans chaque groupe présentaient un syndrome d'apnées du sommeil (SAOS).

Les maladies immunitaires étaient représentées par un syndrome de Gougerot-Sjögren dans chaque groupe et par une hypothyroïdie de Hashimoto dans le premier groupe.

Concernant les antécédents de diabète, il ne s'agissait que de diabète de type 2.

Aucun antécédent d'hémopathie ou de cancer actif, ni d'antécédent d'insuffisance hépatique chronique n'a été retrouvé, ces pathologies étant également responsables de troubles de la coagulation.

c. Prise en charge réanimatoire :

La prise en charge réanimatoire différait entre les deux groupes au niveau de la ventilation invasive. Les patients de la première vague étaient significativement plus fréquemment intubés que les patients de la deuxième vague (95% vs 50% ; $p < 0,01$). Concernant la nécessité d'une épuration extra rénale ou d'une ECMO, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau 2).

	1ère vague (n=20)	2eme vague (n=20)	p
Ventilation invasive ; n (%)	19 (95%)	10 (50%)	< 0,01
Epuration extra rénale ; n (%)	2 (10%)	1 (5%)	1
ECMO ; n (%)	1 (5%)	0 (0%)	1

***Tableau 2** : Prise en charge réanimatoire des deux groupes*

II. Paramètres biologiques :

Les résultats des différents paramètres biologiques analysés sont présentés dans le tableau 3.

	1ère vague (n=20)	2eme vague (n=20)	p	Total (n=40)
ACC positif ; n (%)	18 (90%)	8 (40%)	< 0,01	26 (65%)
Ratio S/C ; mediane [Q1-Q3]	1,44 [1,30-1,54]	1,35 [1,31-1,42]	0,25	1,41 [1,30-1,52]
TCAr ≥ 1,3 ; n (%)	13 (65%)	6 (30%)	0,03	19 (47,5%)
TP en %; mediane [Q1-Q3]	86 [77-90]	84 [75-94,75]	0,80	84,50 [76,75-91]
INR ; mediane [Q1-Q3]	1,11 [1,07-1,19]	1,12 [1,03-1,22]	0,80	1,11 [1,06-1,19]
D-dimères > 3000µg/L ; n (%)	11 (55%)	3 (15%)	< 0,01	14 (35%)
Fibrinogène en g/L; moyenne ± SD	8,24 ± 1,52	5,97 ± 1,65	< 0,01	7,10 ± 1,94
Plaquettes < 150 G/L ; n (%)	2 (10%)	2 (10%)	1	4 (10%)
CRP en mg/L ; mediane [Q1-Q3]	191 [148-297]	61 [27-127]	0,0002	138 [53-211]
PCT en µg/L ; mediane [Q1-Q3]	0,91 [0,29-3,92]	0,17 [0,09-0,69]	0,007	0,52 [0,12-2,04]

Tableau 3 *: Paramètres biologiques*

a. Anticoagulant circulant de type lupique :

Au total 65% des 40 patients constituant les 2 cohortes présentaient un ACC. La présence d'un ACC était significativement augmentée chez les patients de la première cohorte issue de la première vague, comparativement à ceux de la seconde cohorte composée de patients issus de la seconde vague (90% vs 40% ; p < 0,01). En comparant le ratio S/C des 18 patients de la première vague ayant une recherche d'ACC positive au ratio S/C des 8 patients de la seconde vague ayant également une recherche d'ACC positive, il n'existait pas de différence significative (médiane [Q1-Q3] = 1,44 [1,30-1,54] vs 1,35 [1,31-1,42] ; p = 0,25) (Figure 5).

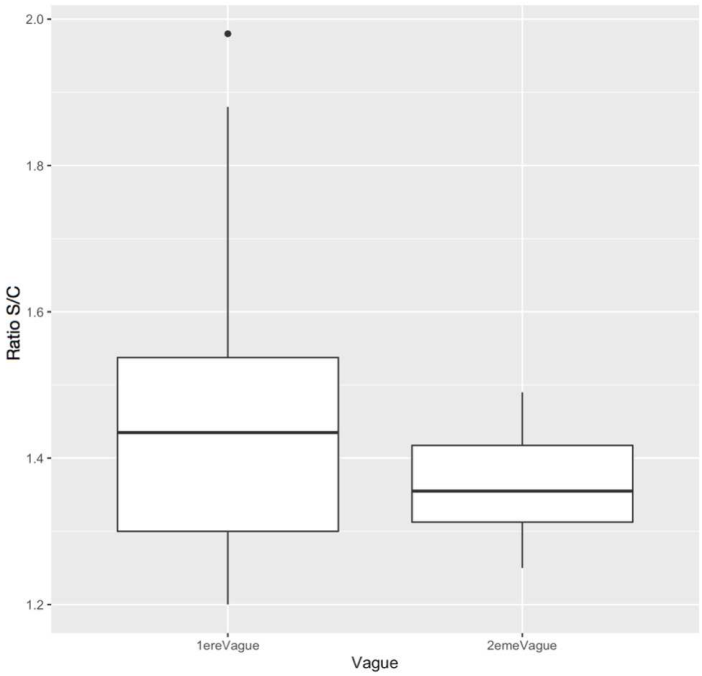

Figure 5 *: Ratio S/C en fonction de la vague COVID-19*

b. Les autres paramètres biologiques liés à l'hémostase :

Le groupe correspondant à la première vague COVID-19 présentait plus fréquemment un TCAr allongé (65% vs 30% ; p = 0,03). Le boxplot représentant la distribution de la variable entre les deux groupes correspond à la figure 6.

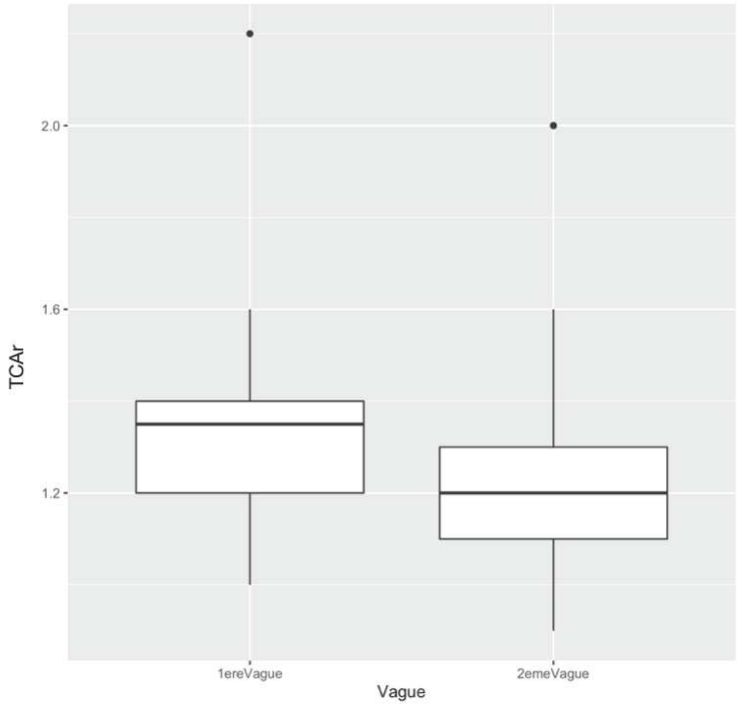

Figure 6 *: TCAr en fonction de la vague COVID-19*

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été objectivée concernant le TP et l'INR (p = 0,80), (figures 7 et 8). Il n'existait également pas de différence significative entre les deux groupes concernant le taux de plaquettes (p = 1). 10% des patients dans chaque groupe présentaient une thrombopénie (Tableau 3).

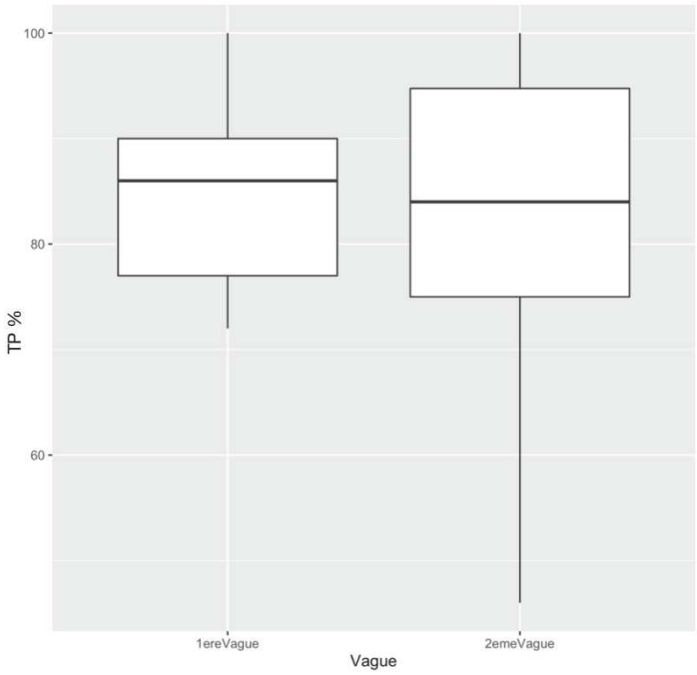

Figure 7 *: Taux de prothrombine en fonction de la vague COVID-19*

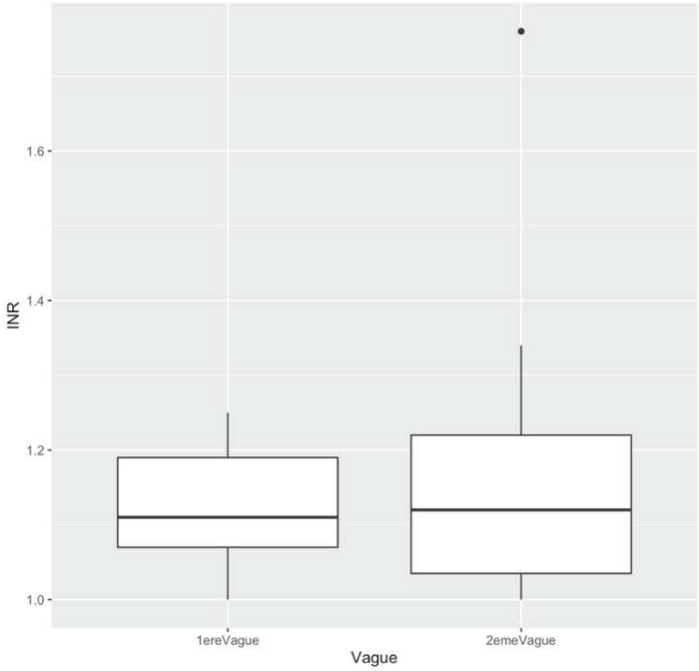

Figure 8 *: INR en fonction de la vague COVID-19*

Le fibrinogène était significativement augmenté chez les patients issus de la première vague (p<0,01). La distribution de cette variable est représentée par le boxplot de la figure 9.

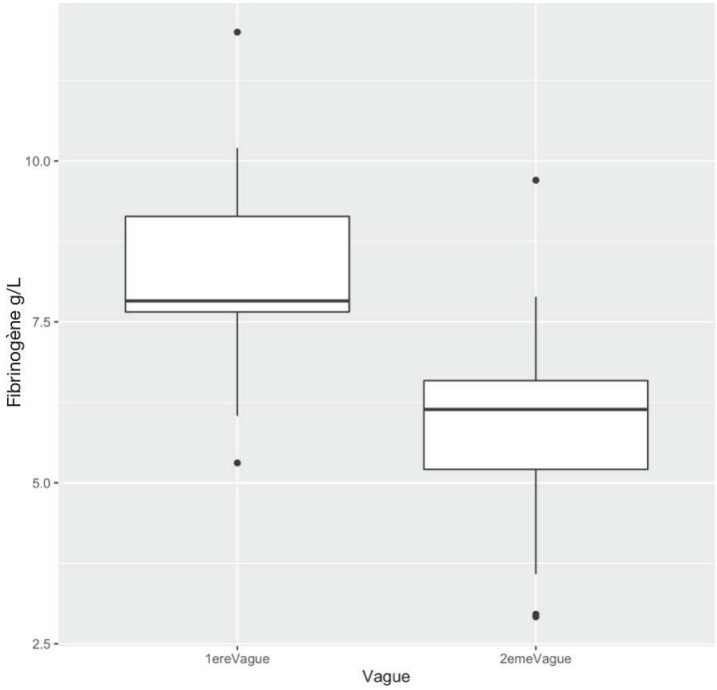

Figure 9 *: Fibrinogène en fonction de la vague COVID-19*

Les patients issus de la première vague présentent plus fréquemment des D-dimères supérieurs à 3000µg/L que les patients issus de la seconde vague (55% vs 15% ; p<0,01).

Les analyses concernant l'antigène facteur Willebrand n'ont pas été réalisées en raison du manque de données. En effet, ce dosage a été demandé chez seulement deux patients de la première cohorte et aucun patient de la seconde cohorte. Dans ces deux cas, le vWF:Ag était augmenté car supérieur à 150% (158 et 256% respectivement).

c. Paramètres biologiques liés à au syndrome inflammatoire :

Les patients issus de la première vague semblent avoir un syndrome inflammatoire majoré comparativement aux patients issus de la seconde vague. En effet, la CRP et la PCT sont significativement augmentées dans le premier groupe (p = 0,0002 et p = 0,007 respectivement) (figure 10 et 11).

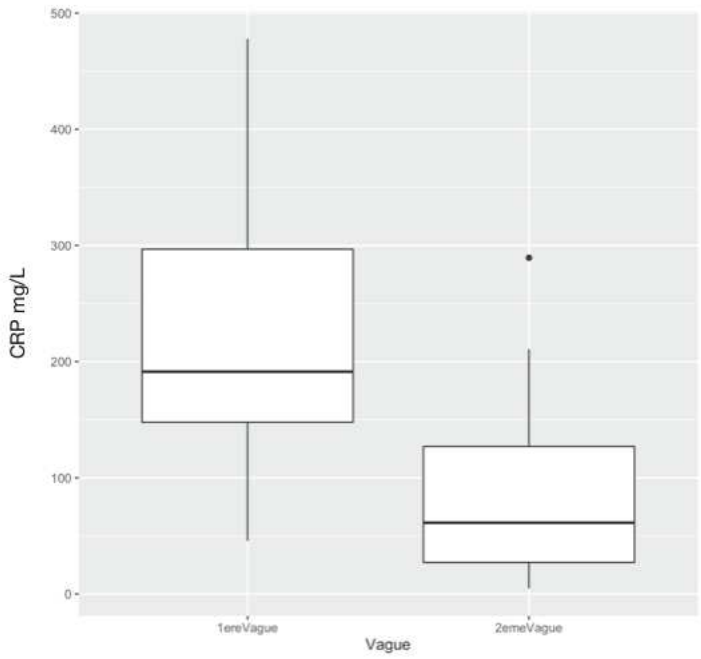

Figure 10 *: CRP en fonction de la vague COVID-19*

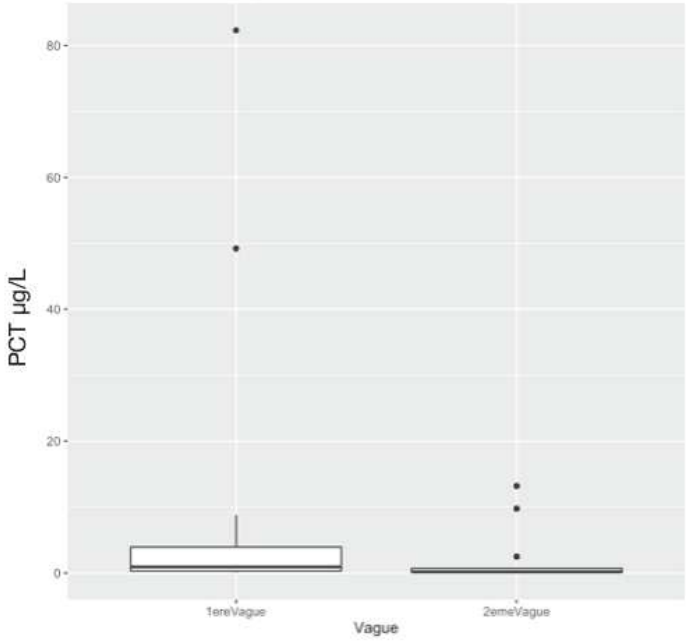

Figure 11 *: PCT en fonction de la vague COVID-19*

Il existe un lien significatif entre la présence d'un ACC et l'augmentation de la CRP et de la PCT. En effet, la CRP est significativement augmentée chez les patients présentant un ACC, les deux vagues confondues (médiane [Q1-Q3] = 175,40 [119,50-261,25] pour les patients présentant un ACC vs 61,35 [24,65-136,55] pour les patients sans ACC ; p = 0,004). De façon comparable, la PCT est également augmentée chez les patients présentant un ACC (médiane [Q1-Q3] = 0,75 [0,24-2,86] vs 0,17 [0,08-0,46] ; p = 0,006). La distribution de ces variables est représentée par les figures 12 et 13.

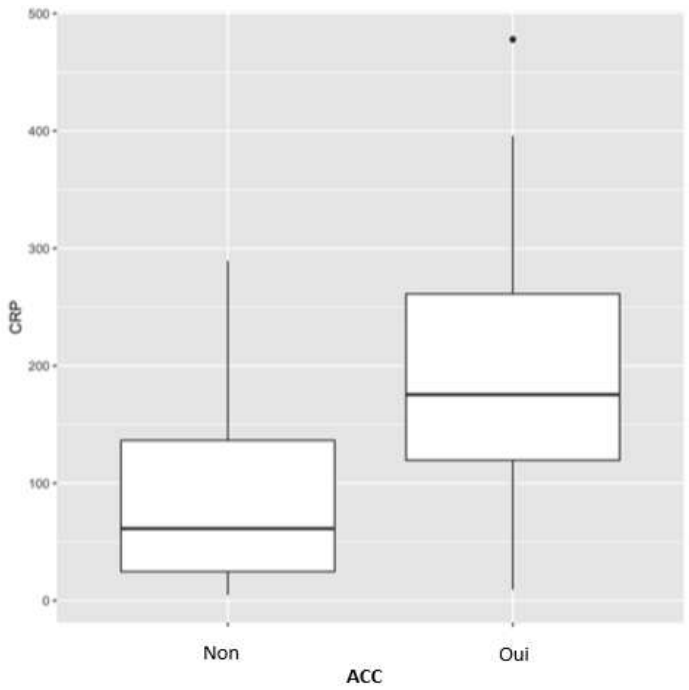

Figure 12 *: CRP en fonction de la présence d'ACC*

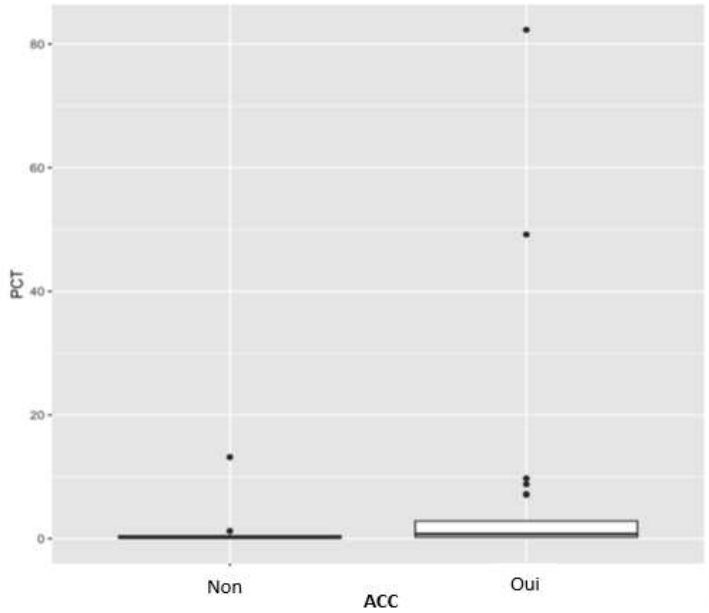

Figure 13 *: PCT en fonction de la présence d'ACC*

En cas de présence d'ACC, aucun lien statistique significatif n'a été observé entre la valeur du ratio S/C et la valeur de la CRP (p = 0,16), la corrélation est représentée par la figure 14. Il n'existe également pas de lien significatif entre la valeur du ratio S/C et la valeur de la PCT (p = 0,98) (Figure 15).

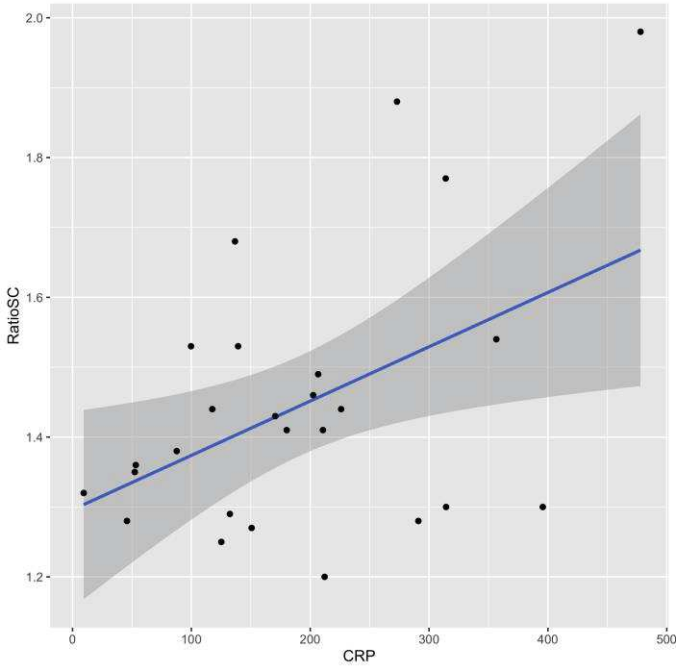

Figure 14 *: Corrélation entre CRP et ratio S/C*

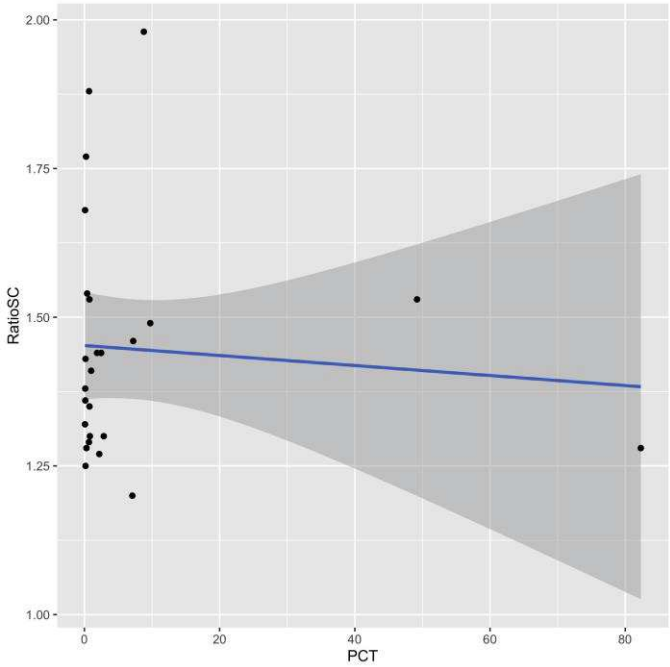

Figure 15 *: Corrélation entre PCT et ratio S/C*

III. Paramètres cliniques :

a. Complications cliniques liées à l'hémostase :

Il n'existe pas de différence significative concernant les complications cliniques thrombotiques et thromboemboliques apparues au cours du séjour en réanimation (p = 1). En effet, 25% des patients dans chaque groupe ont présenté au moins une complication clinique, les résultats sont détaillés dans le tableau 4. Un patient par groupe a combiné deux complications au cours de son séjour en réanimation. Dans les deux cas, le patient a présenté une embolie pulmonaire ainsi qu'un AVC. Aucun patient n'a présenté d'ischémie mésentérique, ni d'ischémie de membre. Le patient sous ECMO n'a pas présenté de coagulation de son circuit.

	1ère vague (n=20)	2eme vague (n=20)	p	Total (n=40)
Embolie pulmonaire ; n (%)	2 (10%)	2 (10%)	1	4 (10%)
Thrombose veineuse profonde ; n (%)	1 (5%)	0 (0%)	1	1 (2,5%)
Infarctus du myocarde ; n (%)	0 (0%)	2 (10%)	0,49	2 (5%)
AVC / AIT ; n (%)	3 (15%)	1 (5%)	0,61	4 (10%)
Ischémie mésentérique ; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)
Ischémie de membre ; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)
Coagulation du circuit d'EER ; n (%)	0 (0%)	1 (5%)	1	1 (2,5%)
Coagulation du circuit d'ECMO ; n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)
Patients ayant présenté une ou plusieurs complications thrombotiques ou thrombo-emboliques ; n (%)	5 (25%)	5 (25%)	1	10 (25%)
Hémorragie ; n (%)	2 (10%)	0 (0%)	0,49	2 (5%)

Tableau 4 *: Complications cliniques liées à l'hémostase*

Aucune différence significative n'a été objectivée concernant l'apparition d'une hémorragie au cours du séjour en réanimation (p = 0,49). Deux patients issus de la première vague ont présenté une hémorragie, il s'agissait d'une hémorragie sous ECMO pour le premier patient traité par anticoagulation curative et de rectorragies pour le second patient, traité par anticoagulation préventive renforcée.

Aucune corrélation n'a été observée entre la présence d'un ACC et l'apparition d'une complication thrombotique ou thromboembolique (p = 0,72). En effet, 60% des patients ayant présenté une complication, avaient un ACC positif. Parmi les patients n'ayant pas présenté de complication, 66,67% avaient également un ACC positif.

En cas de présence d'ACC, il n'existe pas de lien significatif entre la valeur du ratio S/C et la présence d'une complication thrombotique ou thrombo-embolique (médiane [Q1-Q3] = 1,42 [1,30-1,53] pour les patients n'ayant pas eu de complication vs 1,34 [1,30-1,42] pour les patients ayant eu une complication ; p = 0,36). Le boxplot représentant la distribution de ces variables correspond à la figure 16.

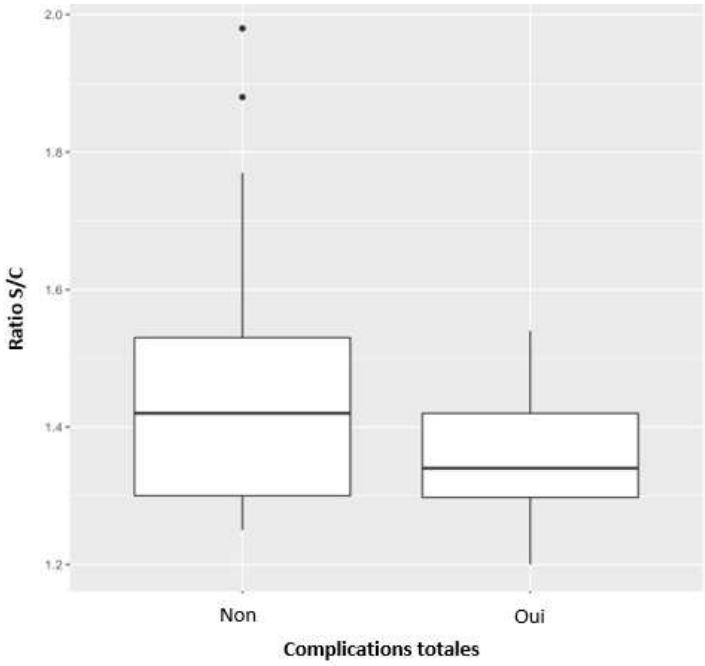

Figure 14 *: Ratio S/C en fonction de la présence d'une complication thrombotique*

b. Survie à 28 jours :

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux cohortes concernant la survie à 28 jours (p = 0,27). 65% des patients issus de la première vague étaient toujours en vie 28 jours après l'admission en réanimation contre 85% des patients issus de la seconde vague. Les courbes de survie type Kaplan-Meier sont représentées par la figure 17, il n'existe pas de différence significative concernant la comparaison de ces deux courbes (p = 0,30). Un lien statistique significatif a cependant été observé entre l'absence d'ACC et la survie à 28 jours (p<0,01). En effet, les deux vagues confondues, 100% des patients ne présentant pas d'ACC étaient vivants à 28 jours contre 61,54% des patients présentant un ACC.

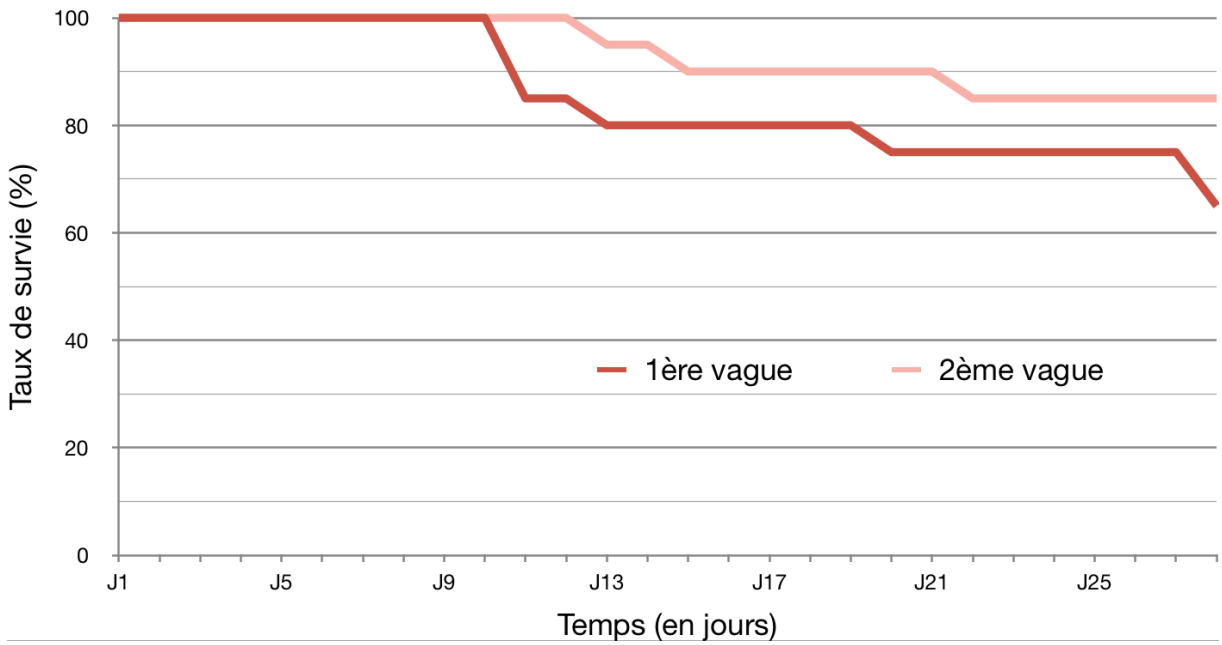

Figure 15 *: Taux de survie en fonction du temps*

c. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation est significativement plus longue dans le groupe de la première vague comparativement au groupe constitué par les patients de la seconde

vague (médiane [Q1-Q3] = 20,5 jours [13-33] pour les patients issus de la première vague vs 14 jours [9,5-21] pour les patients issus de la seconde vague ; p = 0,04). Concernant la durée d'hospitalisation totale, il n'existe en revanche pas de différence significative (médiane [Q1-Q3] = 28 jours [18,25-46,75] pour les patients issus de la première vague vs 25,5 jours [17,25-31,5] pour les patients issus de la deuxième vague ; p = 0,57). La distribution des variables concernant la durée d'hospitalisation en réanimation et totale est représentée par les figures 18 et 19 respectivement.

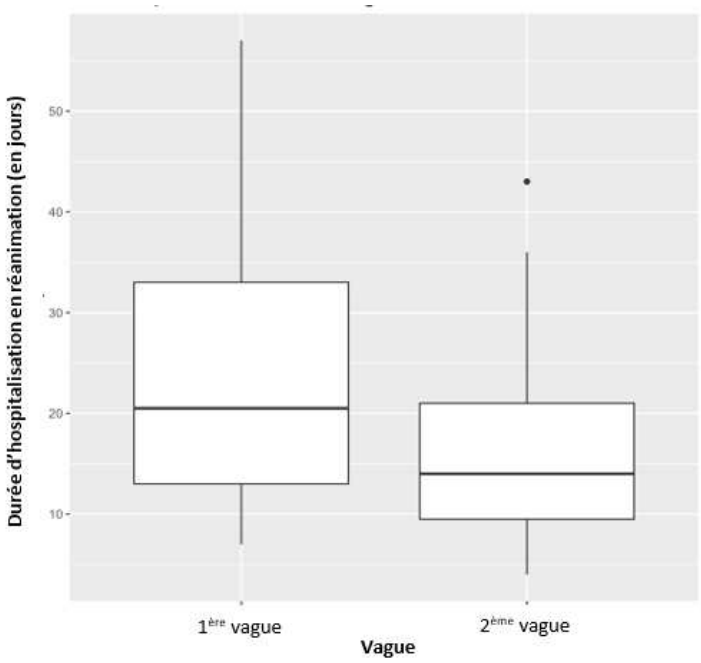

Figure 16 *: Durée d'hospitalisation en réanimation en fonction de la vague COVID-19*

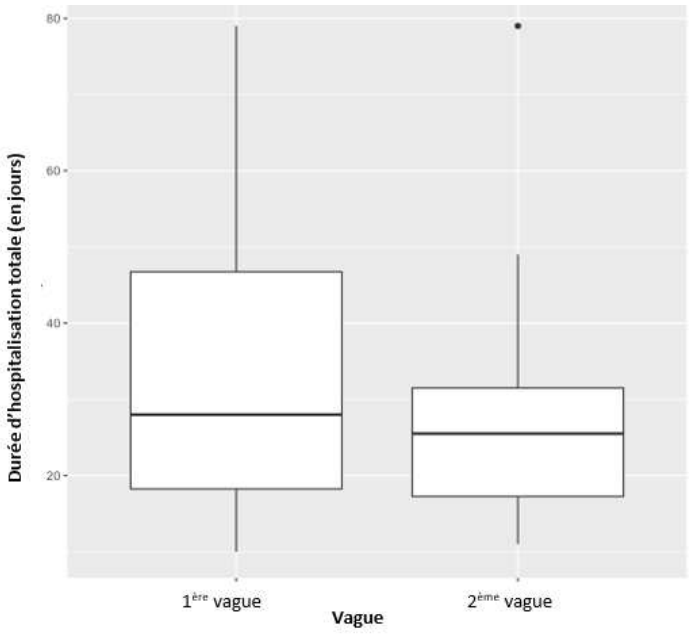

Figure 17 *: Durée d'hospitalisation totale en fonction de la vague COVID*

Il n'existe pas de lien statistiquement significatif entre la présence d'un ACC et la durée d'hospitalisation en réanimation (médiane [Q1-Q3] = 18,5 jours [11,5-27,25] pour les patients avec un ACC positif vs 17 jours [11-31,75] pour les patients avec un ACC négatif ; p = 0,83) (Figure 20).

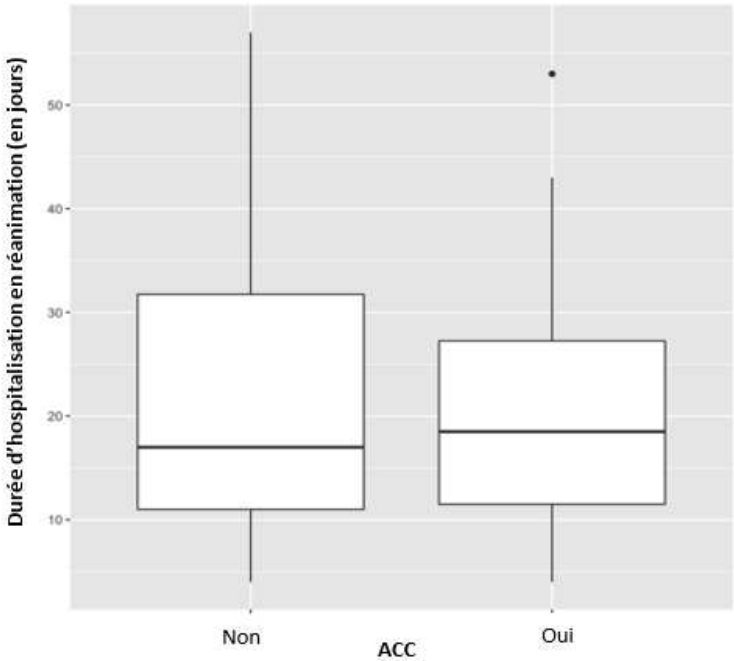

Figure 18 *: Durée d'hospitalisation en réanimation en fonction de la présence d'un ACC*

Il n'existe également pas de différence concernant la durée d'hospitalisation totale que l'ACC soit présent ou non (médiane [Q1-Q3] = 24 jours [13,25-34,25] pour les patients avec un ACC positif vs 31 jours [24,75-38,5] pour les patients avec un ACC négatif ; p = 0,11) (Figure 21).

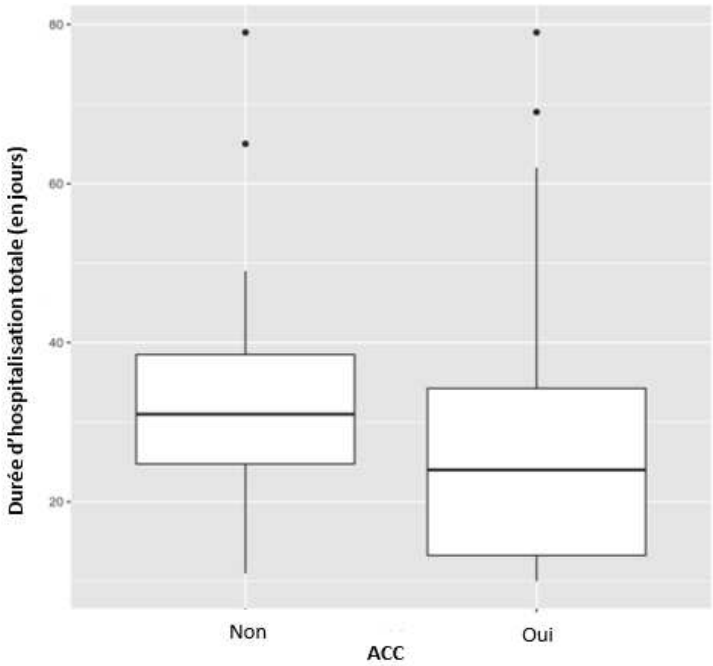

Figure 19 *: Durée d'hospitalisation totale en fonction de la présence d'un ACC*

IV. Traitements initiés en réanimation pouvant influencer les paramètres liés à l'hémostase :

Les résultats concernant les principaux traitements analysés sont représentés par le tableau 5.

	1ère vague (n=20)	2ème vague (n=20)	p	Total (n=40)
Dexamétasone ; n (%)	0 (0%)	20 (100%)	<0,01	20 (40%)
Héparine dose préventive simple ; n (%)	5 (25%)	2 (10%)	0,19	7 (17,5%)
Héparine dose préventive renforcée ; n (%)	2 (10%)	6 (30%)		8 (20%)
Héparine dose curative ; n (%)	13 (65%)	12 (60%)		25 (62,5%)

Tableau 5 *: Traitements administrés en réanimation pouvant influencer les paramètres liés à l'hémostase*

a. Traitement par dexaméthasone :

Aucun patient issu de la première vague n'a été traité par dexaméthasone alors que tous les patients issus de la seconde vague en ont reçu. Cela signifie que parmi les patients ayant été traités par dexaméthasone, 40% présentaient un ACC positif contre 90% parmi les patients n'ayant pas été traités par dexaméthasone (p<0,01).

En cas de présence d'ACC, il n'existe cependant pas de lien significatif entre la valeur du ratio S/C et l'initiation d'un traitement par dexaméthasone (médiane [Q1-Q3] = 1,35 [1,31-1,42] pour les patients traités par dexaméthasone vs 1,44 [1,30-1,54] pour les patients n'ayant pas été traités par dexaméthasone ; p = 0,25). Le boxplot représentant la distribution de ces variables correspond à la figure 22.

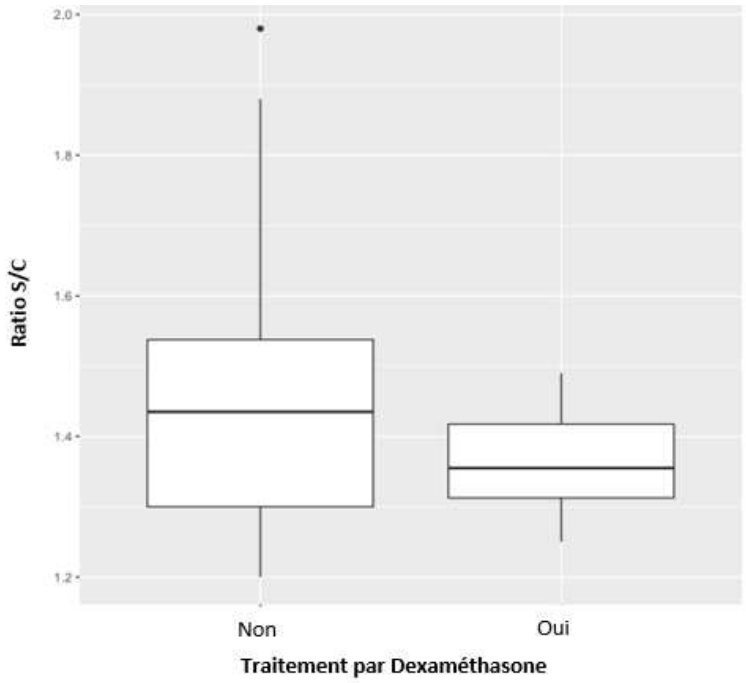

Figure 20 *: Ratio S/C en fonction de la présence d'un traitement par dexaméthasone*

b. Traitement héparinique :

Les deux vagues confondues, tous les patients étaient traités par héparine dès l'admission en réanimation. Au moment du dosage des paramètres biologiques, 65% des patients issus de la première et 60% des patients issus de la seconde étaient traités à dose curative. Les patients traités à dose préventive renforcée représentaient 10% des patients de la première cohorte contre 30% de la deuxième et les patients à dose préventive standard correspondaient à 25% pour la première cohorte contre 10% pour la deuxième. Il n'existe pas de différence significative entre les deux cohortes concernant les dosages de traitement héparinique (p = 0,19).

Il n'existe pas de lien significatif entre la présence d'un ACC et un traitement héparinique à dose curative, préventive renforcée ou préventive standard (p = 0,17). Les deux vagues confondues, 76% des patients ayant une anticoagulation curative ont présenté un ACC, contre 42,86% des patients

avec une anticoagualtion préventive renforcée et 50% des patients avec une anticoagulation préventive standard.

En cas de présence d'ACC, il n'existe également pas de lien significatif entre la valeur du ratio S/C et le dosage du traitement héparinique (médiane [Q1-Q3] = 1,41 [1,29-1,48] pour les patients traités par anticoagulation curative vs 1,54 [1,42-1,76] pour les patients traités par anticoagulation préventive renforcée vs 1,38 [1,33-1,44] pour les patients traités par anticoagulation préventive standard ; p = 0,48). Le boxplot représentant la distribution de ces variables correspond à la figure 23.

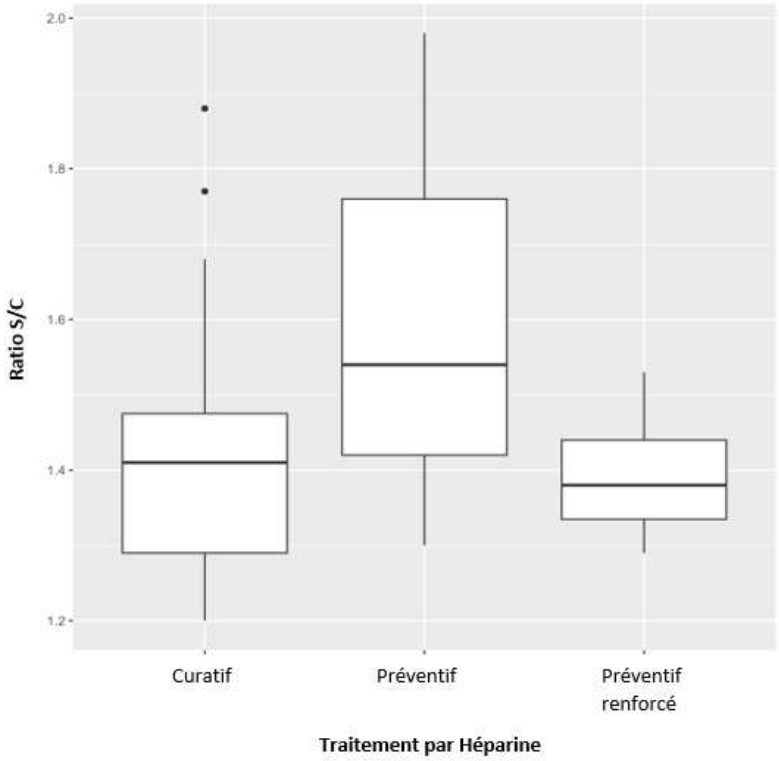

Figure 21 *: Ratio S/C en fonction de la dose d'anticoagulation*

Discussion :

I. Profils hémostatiques :

Nous avons réalisé une étude dont l'objectif était de comparer des profils hémostatiques des patients hospitalisés en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2, entre la première et la seconde vague de la pandémie. Les troubles de l'hémostase chez les patients atteints de la COVID-19 ont déjà été analysés dans de nombreuses études (cf. Introduction partie III b). Notre étude semble être cohérente avec les données de la littérature concernant la fréquence des ACC chez les patients atteints de la COVID-19 (8,84,85). En effet, la recherche d'ACC est revenue positive chez 65% des 40 patients inclus dans notre analyse, les deux cohortes confondues. *Bowles et al.* ont observé un taux d'ACC positif chez 91% des patients ayant un TCAr allongé, *Harzallah et al.* ont retrouvé un ACC chez 45% des patients gravement malades, ce taux a atteint 87,7% des patients en unités de soins intensifs dans l'étude de *Helms et al.* Cette différence de pourcentage peut être expliquée par des critères d'inclusion différents avec uniquement des patients présentant un TCAr élevé dans l'étude de *Bowles et al.* et des patients hospitalisés en réanimation dans l'étude de *Helms et al.*

Dans notre étude, les patients issus de la première vague présentaient plus fréquemment un ACC que les patients issus de la deuxième vague. Nous avons également recherché une différence entre les deux cohortes concernant le ratio S/C chez les patients présentant un ACC, qui s'est révélée non significative. Il semble cependant exister une tendance à une plus forte positivité des ACC chez les patients issus de la première cohorte avec des ratio S/C semblant plus élevés allant jusqu'à 1,98 comparativement à la seconde cohorte où la maximale s'élève à 1,49. Ce résultat non significatif pourrait être expliqué par un manque de puissance statistique au vu du faible nombre de patients constituant les cohortes.

Nous avons observé un TCAr significativement augmenté chez les patients issus de la première cohorte, ces résultats sont cohérents avec le nombre d'ACC significativement plus important chez les patients issus de la première vague. Ils restent cependant difficilement interprétables en raison d'un traitement anticoagulant très fréquent, ce dernier pouvant dans le cas d'une HBPM à haute dose ou a fortiori d'une HNF, augmenter la valeur du TCAr. En effet, un traitement héparinique à dose curative était présent chez 65% des patients de la première cohorte (60% des patients sous HBPM à dose curative et 5% des patients sous HNF à dose curative) et 60% des patients de la seconde cohorte (45% des patients sous HBPM à dose curative et 15% des patients sous HNF à dose curative).

En cohérence avec les données de la littérature (5,6,8), nous avons observé un taux de D-dimères et de fibrinogène supérieur à la normale pour la majorité des patients des deux cohortes. Ces deux paramètres étaient significativement augmentés chez les patients de la première cohorte comparativement à ceux de la deuxième. Ces résultats nous permettraient d'émettre l'hypothèse que les patients issus de la première vague pourraient présenter un état d'inflammation plus important du fait de l'absence de traitement par dexaméthasone, expliquant ainsi également les taux de CRP et PCT significativement plus élevés dans la première cohorte comparativement à la seconde ($p = 0,0002$ et $p = 0,007$ respectivement). Cet état d'inflammation favorise ainsi un état d'hypercoagulabilité avec une hyperexpression des facteurs pro-coagulants comme le fibrinogène, pouvant favoriser le remodelage des phospholipides membranaires et donc augmenter la formation d'aPL. Nous n'avons cependant pas observé de différence concernant le taux, et donc la consommation, de plaquettes. Le rôle du vWF dans cet état d'inflammation et d'hypercoagulabilité n'a malheureusement pas été comparé en raison du manque de données disponibles.

Cette potentielle différence d'état d'hypercoagulabilité entre les deux vagues reste cependant à nuancer en raison des résultats non significatifs concernant le retentissement clinique de ces troubles hémostatiques. Nous n'avons pas observé de différence significative concernant les complications

thrombotiques et thromboemboliques survenues au cours du séjour en réanimation, ni concernant la survie à 28 jours. Seule la durée d'hospitalisation en réanimation s'est révélée être significativement plus longue pour les patients de la première cohorte, ce résultat pouvant être expliqué par d'autres paramètres comme un variant du virus différent ou une meilleure connaissance de la maladie au cours de la seconde vague et donc une meilleure prise en charge du patient avec notamment l'utilisation de dexaméthasone et de ventilation non invasive.

L'absence de différence concernant les complications cliniques liées aux troubles de l'hémostase, malgré un taux d'ACC plus élevé chez les patients issus de la première vague, pourrait être expliquée par un manque de puissance statistique ou par l'absence de retentissement clinique (direct ou indirect) de l'ACC chez ces patients. Le seul lien statistiquement significatif retrouvé dans notre étude pouvant contrer cette dernière hypothèse est le lien observé entre l'absence d'ACC et la survie à 28 jours augmentée. Cette association entre expression d'aPL et survenue de thrombose reste particulièrement débattue dans la littérature et il est connu qu'un ACC peut être présent chez des patients atteints de certaines infections et de sepsis, pouvant ainsi être un marqueur de l'inflammation sans pour autant avoir un retentissement clinique (cf. Introduction partie III b). Dans notre étude, nous avons comparé le syndrome inflammatoire des patients par l'intermédiaire de marqueurs biologiques. La CRP et la PCT étaient significativement augmentées chez les patients issus du premier groupe comparativement aux patients issus du second. Il existait également un lien significatif entre la présence d'un ACC et l'augmentation de la CRP et de la PCT. Nous pouvons émettre l'hypothèse que la différence de fréquence d'ACC positifs entre les deux cohortes pourrait être expliquée par un état inflammatoire diminué chez les patients de la seconde vague, notamment grâce à l'utilisation systématique de la dexaméthasone.

Il est également reconnu qu'un traitement anticoagulant peut provoquer des faux positifs à la recherche d'un ACC. L'équipe de *Martinuzzo et al.* a analysé le plasma de patients sous anticoagulants

1,5 à 4h après administration (86). Les patients sous enoxaparine présentaient une prévalence élevée de résultats faux positifs au test dRVVT. Cependant, les réactifs utilisés dans le test dRVVT de notre étude contiennent de l'héparinase qui neutralise l'effet de l'héparine jusqu'à 0,8 UI/mL. Comme précisé précédemment (cf. Matériel et Méthodes, partie III a), le laboratoire recherche en dernier lieu, les potentielles causes de faux positifs en ACC. En particulier, l'activité anti-Xa est vérifiée lors de toute recherche positive en ACC, et le résultat n'est alors pas rendu pour une activité anti-Xa > 0,8 UI/mL associée à un traitement par héparine.

A noter également le rôle anti viral et anti inflammatoire de l'héparine par fixation non spécifique aux protéines de l'inflammation (87). Une diminution de l'état inflammatoire permettrait de freiner le remodelage des phospholipides membranaires et donc diminuer la formation d'aPL. Cependant, nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux cohortes concernant les dosages de traitement héparinique ($p = 0,19$), ni de lien significatif entre la présence d'un ACC et un traitement héparinique à dose curative, préventive renforcée ou préventive standard ($p = 0,17$). Le traitement héparinique ne semble ainsi pas expliquer la différence de pourcentage d'ACC observée entre les deux cohortes.

Une autre hypothèse pouvant expliquer la présence d'ACC retrouvée augmentée chez les patients de la première vague comparativement à la seconde est l'hypothèse d'une différence de variant du virus SARS-CoV-2 entre les deux vagues. Le variant majoritaire lors de la première vague pourrait être responsable d'apparition plus élevée d'ACC ou de syndrome inflammatoire plus important. Le séquençage des variants n'était malheureusement pas disponible pour la majorité des patients inclus dans notre étude.

II. Force et limites :

a. Force de l'étude :

A notre connaissance, aucune étude n'avait encore comparé les profils hémostatiques entre les différentes vagues chez les patients atteints de COVID-19, ce qui fait l'originalité de cette étude. La comparabilité des deux cohortes est permise grâce à un appariement des patients. Parmi les différences notables en termes de prise en charge réanimatoire, nous retrouvons l'utilisation systématique de la dexaméthasone au cours de la seconde vague, l'évolution des protocoles d'anticoagulation ainsi que le nombre de patients ayant nécessité une ventilation invasive, plus fréquente lors de la première vague. Cette dernière différence peut être expliquée par une réticence des équipes de réanimation à l'utilisation de ventilation non invasive (VNI et Optiflow), du fait de la méconnaissance concernant le risque de diffusion du virus lors de la première vague, le but étant ainsi de protéger les équipes soignantes et les autres patients. Cela ne signifie pas pour autant que l'état respiratoire des patients étaient moins grave lors de la seconde vague. En effet, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant le score SOFA et le rapport P/F à l'admission en réanimation.

b. Limites de l'étude :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, impliquant certaines données manquantes dans l'analyse des dossiers des patients. Il s'agit également d'une étude monocentrique limitant la généralisation des résultats à d'autres centres. Les effectifs inclus sont faibles mais sont cependant suffisants pour mettre en évidence une différence significative concernant le critère de jugement principal. Les résultats concernant les analyses de survie, nécessitant généralement un grand nombre de patients, sont revenus non significatifs dans notre étude, ce résultat pouvant être lié à un manque de puissance statistique.

De nombreux patients ont été exclus de l'étude en raison du transport sanitaire à l'origine d'un manque de données cliniques et biologiques disponibles. Les patients sélectionnés pour le transport sanitaire devaient rassembler plusieurs critères comme ne pas être trop instables et ne pas dépasser un certain seuil de FiO_2. Nous pouvons émettre comme hypothèse que les patients restant dans notre centre étaient les patients les plus graves. A Strasbourg, la majorité des transports sanitaires ont été réalisés lors de la première vague. Parmi les patients éligibles des cohortes de notre étude, 35 patients ont été exclus de la première cohorte contre un de la seconde pour cause de transport sanitaire. En suivant cette hypothèse, les patients de la première cohorte pourraient être considérés comme ayant un état clinique plus grave que ceux de la seconde cohorte. Cette hypothèse reste cependant à nuancer en raison d'un score SOFA similaire entre les deux cohortes.

En raison de nombreuses études liées aux troubles de la coagulation, apparues entre la première et la deuxième vague, les pratiques cliniques ont été modifiées (cf. Introduction partie III d) et des protocoles sont apparus dans les services concernant la prise en charge thérapeutique et notamment les bilans biologiques à réaliser. Il est probable que la recherche d'ACC ait été réalisée plus systématiquement lors de la seconde vague comparativement à la première où la recherche a pu être réalisée sur données évocatrices et donc augmentant la probabilité d'observer un ACC. Nous observons cependant que le nombre de patients exclus de notre étude en raison de l'absence de recherche d'ACC est similaire entre nos deux cohortes (10 patients exclus de la première cohorte versus 9 patients exclus de la seconde, cf. Flowchart), cette donnée nuançant donc l'idée d'un dosage systématique de l'ACC chez les patients lors de la seconde vague.

Dans notre étude, le pourcentage de patients ayant présenté une ou plusieurs complications thrombotiques ou thromboemboliques était de 25% dans chaque groupe. A noter que le dépistage d'événement clinique thrombotique n'a été réalisé que chez les patients symptomatiques. Si la

stratégie de dépistage était systématique, peut-être que les évènements thrombotiques auraient été plus élevés et auraient pu montrer une différence significative entre les deux groupes.

III. Validité externe :

De nombreuses études ont déjà étudié les profils hémostatiques des patients hospitalisés pour une infection grave à COVID-19, ainsi que leur retentissement clinique (cf. Introduction parties III b et c). Nos résultats sont cohérents concernant le taux de D-dimères et de fibrinogène supérieur à la normale pour la majorité des patients atteints de COVID-19, ainsi que pour l'allongement du TCAr. Le taux de thrombopénie observé dans nos cohortes était de 10%, concordant avec les données de la littérature retrouvant une faible perturbation de la numération plaquettaire au cours de la COVID-19. Dans notre étude, 25% des patients ont présenté une ou plusieurs complications thrombo-emboliques, ce qui est cohérent avec l'étude de *Helms et al*., également réalisée chez des patients hospitalisés en réanimation, et observant des complications thrombo-thromboemboliques chez 18% des patients étudiés dans le cadre de leur infection à SARS-CoV-2.

Le petit effectif de nos cohortes ainsi que l'unicentricité de l'étude peuvent en altérer la validité externe et donc limiter l'extrapolation de nos résultats. Nous rappelons également que notre analyse s'est focalisée sur des patients hospitalisés en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2 grave, nos résultats ne sont donc pas généralisables à tous les patients atteints de la COVID-19.

IV. Perspectives :

Ce travail de thèse se base sur une étude rétrospective incluant 40 patients issus des services de réanimation de l'hôpital de Hautepierre à Strasbourg. Les résultats obtenus concernant le critère de jugement principal et les critères de jugements secondaires nous incitent à poursuivre les

recherches sur ce sujet. L'augmentation des effectifs de nos cohortes ainsi que le recrutement de patients issus de différents centres permettraient d'améliorer la validité interne de notre étude en augmentant la puissance et la significativité de nos résultats. Une étude multicentrique nous permettrait d'améliorer la validité externe et l'extrapolation de nos résultats à d'autres patients. Les résultats concernant les troubles hémostatiques observés lors de la première et seconde vague de l'épidémie à SARS-CoV-2 peuvent également être comparés aux troubles hémostatiques des vagues ayant suivies ainsi que les futures vagues à venir.

Nous n'avons pas observé de différence significative entre nos deux cohortes concernant la survie à 28 jours, néanmoins un lien statistique significatif a été observé entre l'absence d'ACC et la survie à 28 jours ($p<0,01$). Les résultats concernant les analyses de survie, nécessitent généralement un nombre de patients important. Une étude sur la mortalité à plus grande échelle pourrait être envisagée afin d'augmenter la puissance statistique.

L'association entre la présence d'un ACC et une incidence majorée de thrombose artérielle et veineuse chez les patients hospitalisés pour COVID-19 reste controversée. L'ACC pouvant être considéré comme un simple marqueur de l'inflammation chez ces patients sans retentissement clinique associé. La poursuite des recherches sur ce sujet semble indispensable à l'interprétation des résultats de recherche d'ACC et donc à la prise en charge des patients.

Nous rappelons que les ACC appartiennent à la famille des anticorps anti-phospholipides formant un groupe très hétérogène. D'autres anticorps appartiennent à cette famille tels que l'anticorps anti-cardiolipine ou les anticorps anti-beta2-glycoprotéine 1, dont la présence durable correspond aux critères biologiques diagnostiques du syndrome des anticorps anti-phospholipides. De nombreux autres anticorps anti-phospholipides, moins fréquents, existent. Dans notre étude, nous nous sommes concentrés sur la recherche d'ACC chez les patients hospitalisés en réanimation pour

infection à SARS-CoV-2, mais la recherche d'autres anticorps anti-phospholipides n'a pas été réalisée. Cependant, comme vu précédemment (cf. Introduction partie III b), leur fréquence chez ces patients, comparativement à celle des ACC, semble mineure. Comme pour les ACC, l'association entre expression d'aPL et survenue de thrombose reste controversée. Il semble intéressant de comparer la présence des différentes entités d'anticorps anti-phospholipides (et non seulement les ACC), entre les patients issus des différentes vagues COVID-19 et notamment entre les patients ayant ou non reçus un traitement par dexaméthasone au cours de leur prise en charge pour infection à SARS-CoV-2. Ces résultats seraient à mettre en parallèle des événements thromboemboliques recensés. Il est probable qu'un manque de données existe concernant ces anticorps anti-phospholipides car les recherches à ce sujet n'ont pas été réalisées de façon routinière lors des premières vagues. Une recherche plus systématique pourrait être envisagée pour les vagues futures.

Nous avons vu dans l'introduction (cf. partie III a) qu'une infection grave à SARS-CoV-2 pouvait être associée à un état d'hypercoagulabilité impliquant différents mécanismes comme des dommages endothéliaux et un état inflammatoire systémique et local, conduisant à la libération du vWF et favorisant ainsi l'agrégation plaquettaire. Dans notre étude, le manque de données concernant le vWF ne nous a pas permis d'analyser et donc comparer ce facteur entre les deux cohortes. La poursuite des recherches sur ce sujet semble intéressante pour compléter l'analyse du profil hémostatiques de ces patients et pour comprendre la physiopathologie des troubles de l'hémostase observés.

Enfin, le virus SARS-CoV-2 ayant déjà présenté de multiples mutations avec apparitions de nombreux variants, il semble indispensable de comparer les troubles hémostatiques en fonction du variant et non seulement en fonction des vagues COVID-19. Il semble être intéressant d'intégrer le séquençage du virus à nos futures recherches afin de dissocier un résultat induit par une modification thérapeutique d'un résultat induit par une variation de la maladie.

Conclusion :

Outre une atteinte pulmonaire, une infection grave à la COVID-19 peut être également associée à une atteinte multisystémique, et, notamment à un état d'hypercoagulabilité. Cette coagulopathie semble résulter de la convergence de plusieurs mécanismes physiopathologiques aboutissant au phénomène d'immunothrombose, associant une perturbation des paramètres biologiques d'hémostase, et conduisant à l'apparition d'événements thrombo-emboliques comme des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses profondes, des coagulations de circuits d'hémodialyse ou d'ECMO. Par ailleurs et dans une moindre mesure, des complications hémorragiques sont également décrites et résultent essentiellement d'une inadéquation de l'adaptation temporelle de la stratégie thromboprophylactique.

L'objectif de cette étude rétrospective était de comparer les profils biologiques hémostatiques, ainsi que la fréquence de survenue d'événements cliniques thrombotiques et hémorragiques, chez les patients hospitalisés en réanimation pour une infection grave à SARS-CoV-2 lors de la première vague printanière avec ceux hospitalisés lors de la deuxième vague automnale en 2020, en tenant compte des modifications des pratiques cliniques. Ce travail porte notamment sur la prévalence d'anticoagulant circulant de type lupique chez ces patients.

Les profils hémostatiques de 20 patients admis dans les services de réanimation de l'hôpital de Hautepierre à Strasbourg lors de la première vague ont été comparés à ceux de 20 patients semblables admis lors de la seconde vague. La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique était significativement plus fréquente chez les patients issus de la première vague comparativement aux patients issus de la seconde. Nous avons également observé des taux de fibrinogène plus élevés et des taux de D-dimères plus fréquemment supérieurs à 3000 µg/L chez les patients issus de la première vague. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant les complications

cliniques thrombo-emboliques, ni pour la survie à 28 jours. Il n'existait également pas de lien entre la présence d'anticoagulant circulant de type lupique et les complications thrombo-emboliques. Nous avons cependant observé une corrélation entre absence d'anticoagulant circulant de type lupique et la survie à 28 jours.

En prenant compte les modifications thérapeutiques réalisées entre ces deux premières vagues, nous émettons l'hypothèse qu'un traitement précoce par dexaméthasone, mis en place lors de la seconde vague, pourrait expliquer ces différences observées. En l'absence de preuves irréfutables de l'implication des anticoagulants circulants de type lupique dans les phénomènes thrombotiques, nous pouvons tout de même fortement supposer que leur présence dans les formes sévères de la maladie est, a minima, le reflet du contexte de forte activation cellulaire résultant de l'emballement du phénomène immunothrombotique. Cette hypothèse nous incite à poursuivre nos recherches sur une cohorte plus nombreuse, issue de différents centres, afin d'étudier plus en profondeur l'impact de la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique chez les patients hospitalisés en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2.

VU
Strasbourg, le 03/05/2022
Le président du jury de thèse
Professeur Julien POTTECHER

Professeur Julien POTTECHER
PU-PH - Chef de Service
Service Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Hôpital de Hautepierre
67098 STRASBOURG CEDEX
Tél. : 03 88 12 70 95 - Secr. : 03 88 12 70 75
Email : julien.pottecher@chru-strasbourg.fr
N° RPPS : 10001631562

VU et approuvé
Strasbourg, le 11 MAI 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA

Annexes :

Annexe 1 : Protocole d'anticoagulation proposé par le GIHP et le GFHT pour la prévention du risque thrombotique chez les patients hospitalisés pour COVID-19 (80) :

Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitorage de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux (par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,6 UI/ml
IMC ≥30 kg/m² sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m² avec FDR*				
Thromboses iteratives de catheter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO		HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.		Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire | Risque élevé | Risque très élevé

NB: le risque faible n'est pas représenté

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

Annexe 2 : Posologie de l'anticoagulation proposée par le GIHP et le GFHT selon l'indice de masse corporelle et la clairance de la créatinine (79) :

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

IMC : indice de masse corporelle (kg/m²). HBPM : héparine de bas poids moléculaire. HNF : héparine non fractionnée. IVSE : intraveineux à la seringue électrique.
* utilisation possible de tinzaparine 3500 UI/24h; dalteparine 5000 UI/24h; fondaparinux 2,5 mg/24h si clairance de la créatinine > 50 ml/min.

Bibliographie :

1. Gao Y-D, Ding M, Dong X, Zhang J-J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy. févr 2021;76(2):428-55.

2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.

3. Marchandot B, Sattler L, Jesel L, Matsushita K, Schini-Kerth V, Grunebaum L, et al. COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity? J Clin Med. 31 mai 2020;9(6):1651.

4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(4):586-90.

5. 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. 15 févr 2020;395(10223):497-506.

6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 28 mars 2020;395(10229):1054-62.

7. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. Blood. 23 juill 2020;136(4):489-500.

8. 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.

9. Jiménez D, García-Sanchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. Chest. mars 2021;159(3):1182-96.

10. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM van der, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 1 juill 2020;191:145-7.

11. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM van der, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb Res. 1 juill 2020;191:148-50.

12. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. Radiology. 23 avr 2020;201561.

13. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. Blood Rev. juill 2011;25(4):155-67.

14. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. févr 2010;38(2 Suppl):S26-34.

15. Levi M, Poll T van der, Cate H ten. Tissue Factor in Infection and Severe Inflammation. Semin Thromb Hemost. févr 2006;32(01):033-9.

16. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. J Leukoc Biol. 2008;83(3):536-45.

17. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. Nature. sept 2000;407(6801):258-64.

18. Furie B, Furie BC. Role of platelet P-selectin and microparticle PSGL-1 in thrombus formation. Trends Mol Med. 1 avr 2004;10(4):171-8.

19. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. Circulation. 20 mai 1997;95(10):2387-94.

20. Sower LE, Froelich CJ, Carney DH, Fenton JW, Klimpel GR. Thrombin induces IL-6 production in fibroblasts and epithelial cells. Evidence for the involvement of the seven-transmembrane domain (STD) receptor for alpha-thrombin. J Immunol. 15 juill 1995;155(2):895-901.

21. Poll T van der, Jonge E de, Levi M. Regulatory Role of Cytokines in Disseminated Intravascular Coagulation. Semin Thromb Hemost. 2001;27(06):639-52.

22. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 18 juin 2020;10.1111/jth.14975.

23. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. Blood. 23 juill 2020;136(4):381-3.

24. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus Disease 2019–Associated Coagulopathy. Mayo Clin Proc. janv 2021;96(1):203-17.

25. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 9 juill 2020;383(2):120-8.

26. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, et al. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2021;18(3):194-209.

27. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. Circulation. 27 oct 2020;142(17):1609-11.

28. 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. 1 juin 2020;220:1-13.

29. Conway EM, Pryzdial ELG. Is the COVID-19 thrombotic catastrophe complement-connected? J Thromb Haemost. 6 août 2020;10.1111/jth.15050.

30. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. mai 2021;21(5):319-29.

31. Bautista-Vargas M, Bonilla-Abadía F, Cañas CA. Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19. J Thromb Thrombolysis. 1 oct 2020;50(3):479-83.

32. Chauhan AJ, Wiffen LJ, Brown TP. COVID-19: a collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. J Thromb Haemost. 30 juin 2020;10.1111/jth.14981.

33. Wang R, Xiao H, Guo R, Li Y, Shen B. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. Emerg Microbes Infect. mai 2015;4(5):e28.

34. Nougier C, Benoit R, Simon M, Desmurs-Clavel H, Marcotte G, Argaud L, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in sars-cov2 associated thrombosis. J Thromb Haemost. 15 juill 2020;10.1111/jth.15016.

35. 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;50(3):580-6.

36. Levi M, van der Poll T. Two-Way Interactions Between Inflammation and Coagulation. Trends Cardiovasc Med. 1 oct 2005;15(7):254-9.

37. Busch MH, Timmermans SAMEG, Nagy M, Visser M, Huckriede J, Aendekerk JP, et al. Neutrophils and Contact Activation of Coagulation as Potential Drivers of COVID-19. Circulation. 3 nov 2020;142(18):1787-90.

38. Gazzaruso C, Paolozzi E, Valenti C, Brocchetta M, Naldani D, Grignani C, et al. Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19. A possible link with obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 30 oct 2020;30(11):1914-9.

39. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. J Thromb Haemost. 23 avr 2020;10.1111/jth.14872.

40. 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. avr 2020;18(4):844-7.

41. Vollmer O, Tacquard C, Dieudonné Y, Nespola B, Sattler L, Grunebaum L, et al. Follow-up of COVID-19 patients: LA is transient but other aPLs are persistent. Autoimmun Rev. juin 2021;20(6):102822.

42. Marchandot B, Trimaille A, Curtiaud A, Carmona A, Matsushita K, Sato C, et al. Staging Severity of COVID-19 according to Hemostatic Abnormalities (CAHA Score). Thromb Haemost. déc 2020;120(12):1716-9.

43. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. Crit Care. 19 juin 2020;24(1):364.

44. Juneja GK, Castelo M, Yeh CH, Cerroni SE, Hansen BE, Chessum JE, et al. Biomarkers of coagulation, endothelial function, and fibrinolysis in critically ill patients with COVID-19: A single-center prospective longitudinal study. J Thromb Haemost. 2021;19(6):1546-57.

45. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1324-9.

46. Planquette B, Berre AL, Khider L, Yannoutsos A, Gendron N, Torcy M de, et al. Prevalence and characteristics of pulmonary embolism in 1042 COVID-19 patients with respiratory symptoms: A nested case-control study. Thromb Res. 1 janv 2021;197:94-9.

47. Trimaille A, Curtiaud A, Marchandot B, Matsushita K, Sato C, Leonard-Lorant I, et al. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. Thromb Res. 1 sept 2020;193:166-9.

48. Godon A, Tacquard CA, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Lasne D, et al. Prévention du risque thromboembolique veineux et surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour COVID-19 : propositions réactualisées (avril 2021). Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT). Anesth Réanimation. nov 2021;7(6):467-76.

49. Li J-Y, Wang H-F, Yin P, Li D, Wang D-L, Peng P, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. J Thromb Haemost. 2021;19(4):1038-48.

50. Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, Moulis G. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. Br J Haematol. 2020;190(5):e276-9.

51. 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. 23 avr 2020;382(17):e38.

52. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, Antiphospholipid Antibodies, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Possible Association? Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 1 janv 2020;13:1179544120978667.

53. Gendron N, Dragon-Durey M-A, Chocron R, Darnige L, Jourdi G, Philippe A, et al. Lupus Anticoagulant Single Positivity During the Acute Phase of COVID-19 Is Not Associated With Venous Thromboembolism or In-Hospital Mortality. Arthritis Rheumatol. 2021;73(11):1976-85.

54. Trahtemberg U, Rottapel R, Santos CCD, Slutsky AS, Baker A, Fritzler MJ. Anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 positive and negative patients. Ann Rheum Dis. 1 sept 2021;80(9):1236-40.

55. 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. 1 nov 2020;195:74-6.

56. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? J Thromb Haemost. 2020;18(9):2191-201.

57. 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. avr 2018;27(4):572-83.

58. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic Review of Case Reports of Antiphospholipid Syndrome Following Infection. Lupus. déc 2016;25(14):1520-31.

59. Sène D, Piette J-C, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. Autoimmun Rev. 1 févr 2008;7(4):272-7.

60. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. Immunol Res. 1 oct 2020;68(5):310-3.

61. Heinz C, Miesbach W, Herrmann E, Sonntagbauer M, Raimann FJ, Zacharowski K, et al. Greater Fibrinolysis Resistance but No Greater Platelet Aggregation in Critically Ill COVID-19 Patients. Anesthesiology. 1 mars 2021;134(3):457-67.

62. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thromb Haemost. juin 2020;120(06):998-1000.

63. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. J Am Coll Surg. août 2020;231(2):193-203.e1.

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

65. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Gruel Y, Susen S, Godier A, et al. Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? Anaesth Crit Care Pain Med. avr 2021;40(2):100857.

66. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 3 nov 2020;76(18):2060-72.

67. Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. Crit Care. 2 juin 2020;24:275.

68. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. Ann Intern Med. 14 mai 2020;M20-2566.

69. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis. oct 2020;20(10):1135-40.

70. Hardy M, Lecompte T, Douxfils J, Lessire S, Dogné JM, Chatelain B, et al. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory. Thromb J. 7 sept 2020;18(1):17.

71. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 25 févr 2021;384(8):693-704.

72. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 6 oct 2020;324(13):1330-41.

73. SFAR, SRLF, GFRUP, SPILF, SPLF, SFMU. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients infectés à SARS-CoV2. 2020.

74. 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. 27 mai 2020;10.1111/jth.14929.

75. 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. 11 févr 2021;372:n311.

76. Zermatten MG, Pantet O, Gomez F, Schneider A, Méan M, Mazzolai L, et al. Utility of D-dimers and intermediate-dose prophylaxis for venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19. Thromb Res. déc 2020;196:222-6.

77. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Godet J, Poissy J, Garrigue D, et al. Impact of High-Dose Prophylactic Anticoagulation in Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia. Chest. juin 2021;159(6):2417-27.

78. INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA. 27 avr 2021;325(16):1620-30.

79. Godon, Tacquard, Mansour, Guarrigue, Nguyen, Lasne, et al. Prévention du risque thromboembolique veineux et surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour COVID-19 : propositions réactualisées (avril 2021). Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT). 2021.

80. Susen S, Tacquard, Godon, Mansour, Garrigue, Nguyen, et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase. Propositions du GIHP et du GFHT. 2020.

81. Li J, Wang X, Chen J, Cai Y, Deng A, Yang M. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. Br J Haematol. 26 mai 2020;10.1111/bjh.16797.

82. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. Clin Infect Dis. 15 juill 2021;73(2):328-31.

83. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med. 15 oct 2020;383(16):1522-34.

84. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 11 mai 2020;10.1111/jth.14867.

85. 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. 16 juill 2020;383(3):288-90.

86. Martinuzzo ME, Barrera LH, D ’Adamo MA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frequent False-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. Int J Lab Hematol. 2014;36(2):144-50.

87. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. Sibley DR, éditeur. Pharmacol Rev. 1 janv 2016;68(1):76-141.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR

Faculté de **médecine** **maïeutique** et **sciences** de la **santé**
Université de Strasbourg

Nom : GARDOT Prénom : Léonie

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.

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

Signature originale :

À Strasbourg, le 09/05/2022

RESUME :

Introduction : La pandémie COVID-19 a évolué par vagues, en début 2020 puis en automne 2020 et hiver 2021. Les formes sévères de COVID-19 peuvent être associées à un état d'hypercoagulabilité par des mécanismes au carrefour entre la thrombose et l'inflammation. L'apparition d'un anticoagulant circulant de type lupique (ACC) est parfois observée. Le but de cette étude rétrospective est de vérifier l'existence de profils hémostatiques différents entre la première et la seconde vague de la pandémie, notamment en termes de présence d'ACC chez les patients hospitalisés en réanimation.

Matériel et méthodes : Après consultation de son Président, cette étude descriptive rétrospective observationnelle sur dossiers ne nécessite pas d'avis de la part du CERAR. Elle est déclarée au registre de traitement des données du CHRU de Strasbourg sous la référence 21-029. Les profils hémostatiques de 20 patients admis en réanimation du 15/03/2020 au 12/04/2020 ont été comparés à ceux de 20 patients semblables admis du 07/09/2020 au 12/01/2021. La comparabilité des groupes est évaluée à partir de 7 critères généraux. Le critère principal est la présence d'un ACC. Les critères secondaires sont les autres troubles biologiques liés à l'hémostase ainsi que la survie à 28 jours. Sont également comparés les traitements, notamment par dexaméthasone et par héparine, ainsi que les événements cliniques en rapport potentiel avec un trouble de l'hémostase. Les données sont comparées au moyen des tests usuels de statistique fréquentiste.

Résultats et Discussion : Les deux groupes de patients sont comparables. La présence d'un ACC est significativement plus fréquente lors de la première vague (90% vs 40% pour la seconde ; $p<0,01$). Les patients de la première vague présentent des taux de fibrinogène plus élevés (8,24±1,52 vs 5,97±1,65 g/L $p<0,01$) et leur taux de d-dimères est plus fréquemment supérieur à 3000 µg/L (55% vs 15% ; $p<0,01$). Aucune différence significative n'est retrouvée pour les complications thrombo-emboliques ($p=1$), ni la survie à 28 jours ($p=0,27$). Aucun patient de la première vague n'a été traité par dexaméthasone alors que tous en ont reçu lors de la seconde. Il n'existe pas de différence pour les doses du traitement par héparine dans les deux groupes ($p=0,19$). L'analyse multivariée ne permet pas d'établir de lien entre la présence d'ACC et les complications thrombo-emboliques ($p=0,72$), il existe en revanche une corrélation entre l'absence d'ACC et la survie à 28 jours (100% vs 61,54% ; $p<0,01$).

Conclusion : Les patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19 durant la seconde vague de la pandémie semblent avoir un profil hémostatique différent de celui des patients de la première vague. Le traitement précoce par dexaméthasone pourrait contribuer aux différences pour ce qui concerne les ACC. Cette hypothèse doit être vérifiée sur une cohorte plus nombreuse, issue de différents centres hospitaliers.

Rubrique de classement : Thèse de médecine – mention Anesthésie Réanimation

---

Mots clés : Anticoagulant circulant de type lupique ; Infection à SARS-CoV-2 ; Profils hémostatiques ; Complications thrombo-emboliques

---

Président : Professeur Julien POTTECHER
Assesseurs : Professeur Éric NOLL, Docteur Laurent SATTLER

Adresse de l'auteur : Léonie GARDOT, 29 rue du vieil hôpital, 67000 STRASBOURG
Adresse électronique : leonie.gardot@gmail.com