HAL open science

Hypercoagulabilité dans les pneumopathies sévères COVID et non COVID : étude comparative par thromboélastrographie

Arthur Lyochon

To cite this version:

Arthur Lyochon. Hypercoagulabilité dans les pneumopathies sévères COVID et non COVID : étude comparative par thromboélastrographie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03258333

HAL Id: dumas-03258333

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03258333v1

Submitted on 11 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Hypercoagulabilité dans les pneumopathies sévères COVID et non COVID : étude comparative par thromboélastrographie

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 10 Juin 2021

Par Monsieur Arthur LYOCHON

Né le 15 septembre 1992 à Bourg-en-Bresse (01)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce – Paris

Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc	**Président**
Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BOUSSEN Salah	**Assesseur**
Monsieur le Docteur CORDIER Pierre-Yves	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Hypercoagulabilité dans les pneumopathies sévères COVID et non COVID : étude comparative par thromboélastrographie

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 10 Juin 2021

Par Monsieur Arthur LYOCHON

Né le 15 septembre 1992 à Bourg-en-Bresse (01)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce – Paris

Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc	**Président**
Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BOUSSEN Salah	**Assesseur**
Monsieur le Docteur CORDIER Pierre-Yves	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

▶ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
▶ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
▶ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
▶ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
▶ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
▶ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

▶ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
▶ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
▶ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
▶ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
▶ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

■ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
■ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
■ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
■ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
■ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
■ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
■ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
■ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
■ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
■ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noel
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-Fran;;ois
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stephane
BEROUD Christophe
BERTUCCI Fran;;ois
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLT Leon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stephane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frederic
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Herve
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Remi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frederic
COSTELLO Regis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D ERCOLE Claude
D JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Daniele
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikael
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frederic
FUENTES Stephane
GABERT Jean
GABORIT Benedicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stephane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stephanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA Rene
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Regis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noemie
JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL Fran;ois detachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Regis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Lo c MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joelle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gerard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valerie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sebastien Disponibilite
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO Fran;;ois
RACCAH Denis
RANQUE Stephane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaelle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sebastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frederic
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andreas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnes
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO Rene
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Veronique
VTEHWEGER Heide Elke detachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valerie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON Fran;;ois
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE a MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaetan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilite)
ATLAN Catherine (disponibilite)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Herve
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frederic (disponibilite)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurelie
DEGEORGES/VITTE Joelle
DELLIAUX Stephane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Gregory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Veronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frederique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphne
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurelie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilite)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA Andre
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sebastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noemie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irene
SAVEANU Alexandru
SECQ Veronique (disponibilite)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthelemy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frederic
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Helene

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphne (MCU-PH)
LAG/ER Aude (MCU-PH) disponibilite

THOLLON Lionel (MCF) (60eme section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stephane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA Andre (MCU-PH)
SECQ Veronique (MCU-PH) disponibilite

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoit (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Remi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilite
DUBOURG Gregory (MCU-PH)
GOURIET Frederique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (6 eme section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (6 eme section)
DESNUES Benoit (MCF) (65eme section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87eme section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Regis (PU-PH)
OUAFIK L Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69eme section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69eme section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69eme section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Herve (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5eme section)
BOYER Sylvie (MCF) (5eme section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noel (PU-PH)
BLONDEL Ben amin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sebastien (PU-PH) Disponibilite
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI Francois (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sebastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-Francois (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frederic (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stephane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frederic (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
V/EHWEGER Heide Elke (PU-PH) detachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sebastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frederic (PU-PH)
D JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Lo c (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sebastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frederic (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRULOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Regis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurelie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *520*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA Rene (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Veronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Helene (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *540*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBL/ Leon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D ERCOLE Claude (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stephanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noemie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Benedicte (MCF)(06eme section)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON Francois (PR) (69eme section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)

CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joelle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frederic (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andreas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL Francois (PU-PH) detachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Regis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Veronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Mar orie (MCF) (6 eme section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (lere section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irene (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaetan (PR Med. Gen. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Med. Gen. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associe Med. Gen. a mi-temps) retraite au 25/09/2

BARGIER Jacques (MCF associe Med. Gen. A mi-temps)
CALVET-MONTREDON Celine (MCF associe Med. Gen. a temps plein)
FORTE Jenny (MCF associe Med. Gen. A mi-temps)
JANCZEWSKI Aurelie (MCF associe Med. Gen. A mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associe Med. Gen. A mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaelle (MCF associe Med. Gen. A mi-temps)
THERY Didier (MCF associe Med. Gen. A mi-temps) (nomination au l

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO Rene (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilite
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66eme section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66eme section)
SOBOL Hagay (PR) (65eme section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Daniele (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7eme Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stepahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noemie (PU PH)
MOAL Valerie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stephane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO Francois (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joelle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stephane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Herve (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gerard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthelemy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaelle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE *16*

AGHABABIAN Valerie (PR)

LAZZAROTTO Sebastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

PHILOSOPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (l7eme section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Benedicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnes (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frederic (MCU-PH) (disponibilite)
DELLIAUX Stephane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jerome (MCF) (69eme section)
THIRION Sylvie (MCF) (66eme section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurelie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

MINISTÈRE DES ARMÉES

Liberté
Égalité
Fraternité

Service de santé des armées

ÉCOLE DU VAL DE GRACE - Paris

A Monsieur le Médecin chef des services Jean-François GALLET

Directeur de l'École du Val-de-Grâce par intérim

Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre du Mérite maritime

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ALPHONSE LAVERAN

A **Monsieur le Médecin Général Inspecteur Alain DROUET**
Médecin-chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite

A **Monsieur le Médecin chef des services Philippe SOCKEEL**
Chef du Pôle Formation Enseignement Recherche
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier des Palmes Académiques

REMERCIEMENTS

Au Président du jury, Monsieur le Professeur Marc LEONE

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous suis reconnaissant de l'intérêt que vous accordez à mon travail. Je vous remercie également pour l'accompagnement, et les enseignements que vous nous apportez tout au long de notre internat. Soyez assuré de mon profond respect.

Au membre du jury, Monsieur le Professeur Nicolas BRUDER

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury et d'apporter votre expertise et votre expérience sur le sujet. Je suis sensible à l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Veuillez accepter toute ma reconnaissance.

Au membre du jury, Monsieur le Docteur Salah BOUSSEN

Vous me témoignez votre confiance en acceptant de participer à ce jury, et je vous en suis très reconnaissant. Je vous exprime mes respectueuses considérations.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Médecin en Chef Pierre-Yves CORDIER

Je te remercie de m'avoir confié ce sujet et accompagné durant ce travail de thèse. Ta richesse d'enseignements, tes conseils et ta disponibilité ont su me guider tout au long de mon internat. Tu as toujours été un exemple à suivre, dans le travail comme en dehors (à quand l'iron man ?).

A toi Olympe,

Bientôt 10 ans que tu partages ma vie et tu as su faire de moi un homme meilleur chaque jour. Ton soutien et ton amour ont été indispensables à l'accomplissement de ce travail.

A toi Anselme, mon fils.

Tu embellis ma vie un peu plus à chaque instant. J'espère qu'un jour tu pourras relire ces quelques pages avec fierté.

A toi Maman,

Tu as toujours su être patiente et à l'écoute. Par ton éducation tu nous as toujours poussé à l'excellence, je pense que tu peux être fière de toi.

A toi Papa,

Ta résilience au quotidien et ta ténacité dans le travail ont toujours été un exemple pour moi, ô combien essentiel dans notre métier. Tes nombreux allers-retours du vendredi soir en P1 ont su porter leurs fruits.

A toi mon (plus si petit) Jules, mon frère.

Dès ta naissance j'ai compris qu'un lien spécial nous unissait. Malgré notre différence d'âge nous avons toujours été très proches, presque fusionnels. Je suis très fier de l'homme que tu es devenu aujourd'hui. Merci pour ton précieux travaille de relecture.

A ma belle-famille,

Dès les premiers instants vous avez su m'accueillir parmi vous. En espérant que les dimanches à Château Gombert puissent s'inscrire dans la tradition, avec toujours plus de cousins.

A mes amis,

Votre présence a toujours été précieuse que ce soit pour une bière, une soirée jeux / foot, un tour à vélo ou un détour en Norvège.

Au Pharmacien en Chef Corinne SURCOUF,

Je te remercie pour ta disponibilité, l'aide et l'expertise que tu as apporté à mon travail de thèse.

A toute l'équipe de Laveran,

Vous avez su m'accompagner et me faire progresser tout au long de mon internat. Je suis heureux de pouvoir continuer l'aventure avec vous dès novembre.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION....1
II. PATIENTS & METHODE....2
1. Patients....2
2. Thromboélastographie....2
3. Tests de coagulation standards....3
4. Recueil de données et suivi des patients. 3
5. Analyse statistique....4
6. Considérations éthiques....5
III. RESULTATS....5
1. Patients (Figure 2)....5
2. Tests de coagulation standard (Tableau 3)....6
3. Analyse par thromboélastométrie....7
IV. DISCUSSION....7
V. CONCLUSION....12
VI. BIBLIOGRAPHIE....13
VII. LEXIQUE....17
VIII. ANNEXES....18
1. Figure 1. Courbe de thromboélastométrie....18
2. Tableau 1. Caractéristiques démographiques....19
3. Figure 2. Diagramme de flux....20
4. Tableau 2. Défaillances d'organes et du devenir des patients.... 21
5. Tableau 3. Tests de coagulation standards....22
6. Figure 3. Comparaison des paramètres de thromboélastométrie.... 23

I. INTRODUCTION

Depuis décembre 2019, le coronavirus se propage dans le monde entier, provoquant une crise sanitaire sans précédent (1). La maladie à coronavirus (COVID-19) a été reconnue comme une pandémie mondiale. Le COVID-19 induit une réponse systémique et respiratoire responsable de 10 à 15% de formes sévères nécessitant une hospitalisation en réanimation (2,3).

La coagulopathie associée au COVID-19 est maintenant bien identifiée et associée à un mauvais pronostic (4-6). Nahum et al ont constaté que l'incidence des événements thromboemboliques pouvait atteindre 79 % (7). Certains auteurs ont décrit une incidence de 56% d'événements thrombotiques veineux chez des patients sous anticoagulation curative (8). Dans une autre série de 184 patients admis en soins intensifs pour une infection à COVID-19, une incidence de 31% d'événements thrombotiques a été rapportée (9). La fréquence élevée des thromboses veineuses et artérielles malgré une anticoagulation optimale soulève des questions sur la physiopathologie unique de l'infection à COVID-19.

D'autre part, les maladies infectieuses sont souvent accompagnées d'une activation de la coagulation et associées à une mortalité accrue (10). La coagulopathie associée au sepsis (CAS) résulte d'interactions complexes entre les différents facteurs de la coagulation, entrainant un large éventail de tableaux cliniques, allant de la coagulopathie de consommation avec un profil hémorragique à l'hypercoagulabilité avec coagulation intravasculaire disséminée et thromboses capillaires (11).

Pour étudier les différences entre la coagulopathie associée à la COVID-19 et la coagulopathie associée au sepsis, l’objectif de ce travail est de comparer lespropriétés viscoélastiques du thrombus chez les patients atteints de pneumonie sévèreà COVID et non COVID.

II. PATIENTS & METHODE

1. Patients

Nous avons mené une étude comparative et rétrospective dans un hôpital public français non universitaire. Nous avons inclus tous les patients admis consécutivement en réanimation pour détresse respiratoire aiguë d'origine infectieuse entre le 12 août 2020 et le 18 décembre 2020. Les patients ont été séparés en deux groupes entre les infections à COVID-19 confirmées par RT-PCR et les infections non COVID-19. Les patients non COVID-19 ont été inclus s'ils présentaient un syndrome inflammatoire (CRP > 50 mg/L, numération leucocytaire > 12 G/L ou hyperthermie > 38,2 °C) associé à une imagerie pulmonaire compatible (tomodensitométrie (TDM) ou radiographie pulmonaire), ou s'ils avaient une documentation bactériologique sur un prélèvement pulmonaire (lavage bronchoalvéolaire, prélèvement bronchique protégé ou expectorations). Les patients traités par anticoagulation orale ou réadmis en réanimation étaient exclus.

2. Thromboélastographie

En raison de l'incidence élevée des événements thromboemboliques signalés lors de la pandémie à COVID-19, nous avons décidé, en tant que standard de soins, d'évaluer l'hémostase par une thromboélastographie (TEG) en association avec les tests de coagulation standards chez tous les patients admis en réanimation. Lors de l'admission en réanimation un échantillon supplémentaire de sang total était prélevé dans un tube de 3 ml contenant 0,3 ml de citrate de sodium tamponné à 3,2 % (109 mM).

Le TEG a été réalisé à l'aide d'un analyseur TEG 5000 (Haemonetics Corporation, Braintree, MA, US). Dans les 30 minutes suivant le prélèvement de l'échantillon de sang total citraté, la coagulation du sang était accélérée par l'ajout d'un millilitre de sang dans la solution d'activation fournie par le fabricant, contenant du kaolin, des phospholipides et des stabilisateurs tamponnés. A partir de ce flacon, 340 mL était prélevés puis recalcifiés avec 20 mL de chlorure de calcium (200 mM) à l'intérieur d'un contenant spécifique à l'analyseur TEG. L'enregistrement et l'analyse ont été effectués à l'aide du logiciel d'analyse TEG V4 .2 (TAS Haemonetics Corporation, Braintree, MA,

USA). Chaque échantillon était traité en même temps avec et sans héparinase pour éviter toute interférence de l'héparine de bas poids moléculaire ou non fractionnée sur le profil de coagulation. Comme recommandé par le fabricant, nous avons sélectionné le profil avec héparinase chaque fois qu'il y avait une preuve d'interaction avec l'héparine.

Le tracé du TEG comprend les paramètres suivants (Figure 1). Le temps de réaction (R, en minutes) est la période entre le départ du test et le début de la formation du caillot. Le temps de coagulation (K, en minutes) est l'intervalle de temps entre le temps R et le moment où le tracé atteint une amplitude de 20 mm. L'angle alpha (α, en degrés) est l'angle entre la ligne de base (R) et la pente du tracé (K) représentant la formation du caillot. L'amplitude maximale (AM, en mm) correspond à la largeur maximale du tracé. La force du caillot (G, en dyn/cm²) est une valeur calculée dérivée du paramètre AM (G = 5000AM/(100-AM)). L'indice de lyse (LY30, en pourcentage) est le pourcentage de réduction de l'amplitude 30 minutes après l'AM. L'indice de coagulation (IC) décrit la coagulation globale du patient et est calculé à l'aide de la formule suivante : IC = -0,6516R - 0,3772K + 0,1224AM + 0,0759α -7,7922. Ainsi, un état d'hypercoagulabilité peut être caractérisé par une diminution des valeurs R, K, LY30, ou une augmentation des valeurs IC, α, AM, G.

3. Tests de coagulation standards

Les tests biochimiques et de coagulation standard (TP, TCA, numération plaquettaire, D-dimères, fibrinogène, antithrombine, protéine C réactive et numération lymphocytaire) ont été réalisés à l'admission. Tous les examens étaient réalisés sur un coagulomètre automatisé (STA-R Evolution, Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France). Le score de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) a été calculé en utilisant les critères de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) associés aux valeurs seuils du taux de D-dimères proposées par Demfle et al (12).

4. Recueil de données et suivi des patients.

Les données démographiques (âge, sexe, taille, poids), le traitement reçu, l'administration de médicaments et les soins de supplémentation d'organe (ventilation mécanique, épuration extra rénale) ont été recueillis par le biais du dossier médical

électronique dédié à la réanimation (Centricity Critical CareTM, General Electric Healthcare). La gravité des patients a été évaluée à l'aide de l'Indice de Gravité Simplifié (IGS II) à l'admission. Conformément aux recommandations de la Société française d'imagerie thoracique, nous avons réalisé un angioscanner thoracique à tous les patients COVID-19 pour évaluer le degré d'atteinte parenchymateuseet détecter une embolie pulmonaire (13). Pour les patients non COVID-19, l'angioscanner était réalisé à la discrétion du clinicien.

La prophylaxie antithrombotique au cours de l'hospitalisation en réanimation était basée sur l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou l'héparine non fractionnée (HNF) selon les recommandations du groupe français d'étude de l'hémostase et de la thrombose et du groupe d'intérêt pour l'hémostase périopératoire (14). Les patients COVID-19 recevaient une anticoagulation préventive renforcée (enoxaparine 4000 UI deux fois par jour) dès qu'ils nécessitaient un support ventilatoire par oxygénothérapie à haut débit nasal ou ventilation mécanique. Les patients avec un IMC > 30 kg/m² sans autre facteur de risque thrombotique recevaient la même prophylaxie sans tenir compte de l'assistance ventilatoire. Les patients avec un IMC > 30 kg/m² associé à un autre facteur thrombotique, un syndrome inflammatoire sévère (fibrinogène > 8 g/L), un profil hypercoagulable (D-dimères > 3 µg/L) ou une thrombose itérative du filtre d'épuration extrarénal étaient traités par anticoagulation curative avec de l'enoxaparine ou de l'héparine non fractionnée en fonction de leur clairance rénale mesurée. Les patients du groupe non COVID-19 ont reçu une anticoagulation préventive standard avec de l'enoxaparine 4000 UI une fois par jour. L'activité anti-Xa était utilisée pour contrôler l'efficacité du traitement.

Pendant l'hospitalisation, un angioscanner pulmonaire ou une IRM cérébrale pouvaient être réalisés pour le diagnostic d'embolie pulmonaire ou d'accident vasculaire cérébral ischémique, en fonction de l'évolution clinique. La survenue d'événements thromboemboliques et le statut vital ont été déterminés à la sortie de l'unité de soins intensifs.

5. Analyse statistique

Les données ont été recueillies à l'aide d'Excel™, version 16.29.1 (Microsoft, Washington, États-Unis), et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel RSoftware, version 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing,Institute for Statistics

and Mathematics, Vienne, Autriche, http://www.r-project.org). Les variables continues sont présentées sous forme de médiane avec les quartiles inférieur et supérieur, et les variables qualitatives sous forme d'effectifs avec pourcentage du total. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test U de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été testées avec le test du chi² ou le test exact de Fisher lorsque les conditions d'application n'étaient pas réunies.

6. Considérations éthiques

Les patients ou leurs personnes de confiance ont été informés de l'étude. Cette étude anonyme a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous le numéro 2217653v0 et réalisée conformément aux exigences de la méthodologie de référence MR-004. L'étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique de la Société française d'anesthésie et de réanimation (IRB 00010254 - 2020 - 068).

III. RESULTATS

1. Patients (Figure 2)

Pendant la période d'étude, 217 patients ont été hospitalisés en réanimation. Nous avons dénombré un total de 115 admissions pour détresse respiratoire aiguë. 11 patients ont été exclus en raison de la prise d'anticoagulants par voie orale avant l'admission et 2 patients avaient déjà séjourné en réanimation. Parmi les patients non COVID, 18 ont été exclus en raison d'une étiologie non infectieuse de leur détresse respiratoire aiguë. Au total, 83 patients, 63 infectés par la COVID-19 et 20 non-COVID-19, ont remplis les critères d'inclusion. Un patient du groupe COVID-19 a été exclu en raison d'un suivi inachevé. Parmi ces 83 patients, 25 n'ont pas eu d'analyse TEG car le prélèvement sanguin n'a pas été effectué selon le protocole établi. En outre, 13 patients ont été exclus parce que leur prélèvement n'a pas été acheminé correctement au laboratoire, entrainant un tracé ininterprétable. Finalement, l'analyse a été réalisée sur 45 patients, 30 COVID-19 et 15 non-COVID-19.

Les caractéristiques des patients ne différaient pas significativement entre les deux groupes concernant l'âge et le sexe. Les patients du groupe COVID-19 avaient un IMC médian significativement plus élevé. Nous avons également remarqué un score

médian IGS II plus élevé à l'admission en réanimation dans le groupe non COVID. (Tableau 1)

Dans le groupe COVID-19, le scanner a révélé des lésions modérées (<25%) chez 5 patients (16%), des lésions étendues (25-50%) chez 10 patients (31%), des lésions sévères (50-75%) chez 7 patients (32%) et des lésions critiques (>75%) chez 5 patients (16%). L'atteinte n'a pas pu être quantifiée chez deux patients (5%) en raison d'une présentation radiologique inhabituelle. Dans le groupe non-COVID-19, 14 patients (93%) avaient une imagerie évocatrice d'une pneumopathie au scanner ou à la radiographie pulmonaire et 6 (40%) avaient une documentation bactériologique : deux *Legionella pneumophila* (33%), trois *Pseudomonas aeruginosa* (50%) et un *Pneumocystis jiroveci* (17%). Quatre patients présentaient une hyper ou une hypothermie (27 %) à l'admission aux soins intensifs.

En ce qui concerne la réponse inflammatoire, les deux groupes présentaient une augmentation du syndrome inflammatoire biologique, mais la protéine C réactive était plus élevée pour les patients non-COVID-19 (162 mg/L [25-276] et 91 mg/L [57-128], p=0,48). Enfin, nous avons trouvé une augmentation du taux de fibrinogène et une lymphopénie marquée (0,62 G/L [0,48-0,90] et 0,68 G/L [0,46-1,03]) dans les deux groupes sans différence statistique.

Concernant le devenir des patients, il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant la durée de séjour en soins intensifs et la mortalité à la sortie de réanimation. La gravité de l'insuffisance respiratoire était équivalente dans les deux groupes, sans différence significative en ce qui concerne le besoin d'oxygénothérapie à haut débit, de ventilation non invasive (VNI), de ventilation mécanique, de curare, de décubitus ventral ou de monoxyde d'azote. La survenue d'une défaillance hémodynamique ou rénale était comparable, comme le montre la nécessité de recours aux d'amines ou à l'épuration extra rénale. Nous n'avons pas constaté une incidence plus élevée d'événements thromboemboliques (embolie pulmonaire ou accident vasculaire cérébral) dans le groupe COVID-19. (Tableau 2)

2. Tests de coagulation standard (Tableau 3)

En ce qui concerne les tests de coagulation standards, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les groupes concernant la numération plaquettaire, le

TCA, le taux de D-Dimères, le fibrinogène et le score DIC. Le TP était significativement plus bas dans le groupe non-COVID-19.

Aucun patient du groupe COVID ou non-COVID n'a atteint un score DIC > 5 témoignant d'une coagulation intravasculaire disséminée. Dans les deux groupes, la numération plaquettaire était maintenue, le TP et TCA médians n'étaient pas modifiés, le taux de fibrinogène et les D-dimères étaient fortement augmentés.

3. Analyse par thromboélastométrie

La figure 3 montre les valeurs des différents paramètres du TEG dans le groupe COVID-19 (boite bleue) par rapport au groupe non-COVID-19 (boite rouge). Les normes supérieures et inférieures définies par le fabricant sont signalées par la zone grise.

Nous n'avons pas trouvé de différence entre les groupes sur le temps de réaction (R), le temps de coagulation (K), l'angle alpha (α), l'amplitude maximale (AM), la force du caillot (G), le taux de lyse (LY30) et l'indice de coagulation (IC).

Les deux groupes présentaient une augmentation de la valeur G, de l'amplitude maximale et de l'angle alpha. Le temps de réaction et de coagulation se situait dans la fourchette basse des valeurs standards. Le taux de lyse n'était pas augmenté et l'indice de coagulation était proche de la norme haute des valeurs standards.

IV. DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons constaté que les patients COVID et non-COVID présentaient un état hypercoagulable en thromboélastométrie avec une force du caillot augmentée. À notre connaissance, notre étude est la première à comparer les profils thromboélastométriques de patients COVID-19 à un groupe contrôle composé de patients atteint de sepsis pulmonaires hospitalisés en réanimation.

La physiopathologie de la coagulopathie associée au sepsis (CAS) et de la coagulation intravasculaire disséminée a été largement décrite dans la littérature. Les mécanismes de la réponse procoagulante sont complexes et comprennent différents facteurs tels que les désordres moléculaires associés aux agents pathogènes et aux lésions, qui conduisent à un état pro-inflammatoire, proportionnel à la gravité de la maladie (15).

Les médiateurs de l'inflammation sont les interleukines (IL) 1 et 6, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) et les protéines du système du complément, qui peuvent tous induire une coagulopathie. De plus, l'expression du facteur tissulaire sur les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages entraîne également une activation de l'hémostase. Cette réponse inflammatoire provoque des dommages endothéliaux augmentant la génération de thrombine (16). La coagulopathie induite par le sepsis est également associée à une suppression de la fibrinolyse due à la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) entrainant la formation de caillots intravasculaires et la défaillance d'organes (17).

Notre étude a retrouvé un taux de fibrinolyse extrêmement faible dans les deux groupes associé à une augmentation de la force du caillot, ce qui est cohérent avec l'inhibition de la fibrinolyse constatée dans les états septiques. De manière surprenante, nous n'avons pas mis en évidence de coagulation intravasculaire disséminée dans le groupe non-COVID, même si le score DIC médian était plus élevé (2 [0-3]). Cela peut s'expliquer par le faible effectif du groupe : Angstwurm et al. ont rapporté une prévalence de 13% pour la CIVD diagnostiquée selon les critères de l'ISTH chez 232 patients septiques admis en réanimation (18). De plus, la CIVD dans le sepsis est principalement décrite lorsqu'une défaillance hémodynamique est associée, ce qui n'était pas systématiquement le cas dans notre étude, puisque seulement 60% des patients non-COVID ont nécessité un recours à la noradrénaline (19).

D'autre part, si la coagulopathie de consommation est une caractéristique typique et bien décrite de la CAS, la coagulopathie associée au COVID-19 semble être différente avec une incidence de CIVD rapportée inférieure à 1%, même dans les cas les plus sévères (20). Ces données sont cohérentes avec nos résultats puisque le score DIC médian pour les patients COVID-19 était de 0 [0-2] et qu'aucun d'entre eux n'a atteint les critères de CIVD de l'ISTH. Dans l'infection à COVID-19, le taux de D-dimères est généralement élevé, expliqué par l'augmentation de la fibrinolyse dans les alvéoles par l'activateur du plasminogène de type urokinase libéré par les macrophagesalvéolaires (21). Des niveaux élevés d'IL-1 et d'IL-6 sont également décrits, entretenant un état pro-inflammatoire et induisant une thrombocytose et une hyperfibrinogénémie (22). De plus, le virus infeste directement les cellules endothéliales par l'intermédiaire de la protéine ACE2 entraînant une libération massive

d'activateur du plasminogène, des microthrombi capillaires ainsi que des taux élevés de D-dimères et de fibrinogène (23,24). Ces phénomènes sont mis en évidence dans notre étude par un syndrome inflammatoire biologique marqué (CRP médiane à 91 mg/L [57-128]), une augmentation du taux de D-dimères (0,73 µg/L [0,58-1,59]) et une augmentation du fibrinogène (6,6 g/L [5,6 - 7,6]).

Il a été démontré que le TEG est plus fiable pour la détection de la coagulopathie que les tests de coagulation traditionnels (numération plaquettaire, TCA, TP, D-dimères, fibrinogène) (25). Cela peut s'expliquer par le fait que les tests de coagulation habituels reflètent une partie limitée de la cascade de coagulation alors que la TEG rend compte en continu des changements viscoélastiques associés à la polymérisation de la fibrine, fournissant ainsi une évaluation globale de la fonction hémostatique (26). Le TEG est classiquement utilisé pour décrire les profils hémorragiques mais une revue de 2020 portant sur 8939 patients de 35 centres a démontré sa capacité à détecter lesétats hypercoagulables (27). Le temps de réaction (R) reflète la contribution enzymatique à la formation du caillot. Le temps cinétique (K) et l'angle alpha représentent le clivage par la thrombine du fibrinogène disponible en fibrine. La contribution du fibrinogène et des plaquettes à la solidité du caillot est évaluée par lesparamètres AM et G. Selon le fabricant du TEG, plusieurs profils d'hypercoagulabilité peuvent être identifiés : hypercoagulabilité enzymatique (IC > 3, R < 5 min, AM < 70 mm), hypercoagulabilité plaquettaire (IC > 3, R > 5 min, AM > 70 mm) et hypercoagulabilité mixte (IC > 3, R < 5 min, AM > 70 mm). L'augmentation du taux defibrinogène, de l'angle alpha, de l'amplitude maximale et du paramètre G constatée dans notre étude souligne le rôle clé du fibrinogène et suggère une participation des plaquettes dans la coagulopathie associée au sepsis mais aussi au COVID-19. Ces résultats sont cohérents avec les recherches récentes sur la coagulation basées sur le TEG ou la thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM). Dans une étude prospectivecontrôlée incluant des patients infectés par la COVID-19, Spieza et al. ont montré un profil nettement hypercoagulable reflété par un temps de formation du caillot plus courtet une force maximale du caillot plus élevée en INTEM, EXTEM et FIBTEM (28). Dansune autre étude, Ranucci et al. ont également retrouvé un profil pro-coagulant avec une augmentation de la force du caillot liée aux plaquettes et au fibrinogène (29).

La coagulopathie associée au sepsis est largement rapportée dans la littérature mais semble être complexe à caractériser précisément en thromboélastométrie. Dans une

revue systématique analysant les profils TEG de 680 patients septiques issus de 18 études, une hypercoagulabilité a été identifiée dans 30 à 100% des cas étudiés, mais un profil type n'a pu être identifié en raison d'une importante hétérogénéité entre les études concernant le protocole et la sévérité du sepsis (31).

Les implications thérapeutiques de cette hypercoagulabilité restent discutées, même si plusieurs thérapies adjuvantes ont déjà été proposées pour atténuer la coagulopathie associée au sepsis. Dans les études PROWESS et ENHANCE, la protéine C activée humaine recombinante (drotrecogine alpha) semblait réduire la mortalité dans le sepsis sévère en contrepartie d'un risque hémorragique accru (32,33). Quelques années plus tard, l'essai PROWESS-SHOCK, portant sur le choc septique, a invalidé ces résultats en ne constatant aucune différence de mortalité entre la protéine C activée et le placebo, conduisant à son retrait du marché (34). La courte demi-vie plasmatique de l'héparine et son antagonisation facile d'accès pourraient en faire une molécule de choix pour traiter l'hypercoagulabilité associée au sepsis. Deux revues systématiques ont montré un bénéfice potentiel de survie lié à l'utilisation de l'héparine chez les patients septiques sans augmenter la fréquence des hémorragies majeures (35,36). Néanmoins, la surviving sepsis campaign ne formule à l'heure actuelle aucune recommandation à ce sujet (37). L'essai international en cours HALO pourrait apporter des réponses intéressantes dans les prochains mois.

Des données récentes sur COVID-19 suggèrent une diminution des événements thromboemboliques chez les patients sous anticoagulation curative par rapport à ceux recevant une anticoagulation à doses prophylactiques (38). Cependant, dans l'essai INSPIRATION, une anticoagulation par HBPM à 1 mg/kg par rapport à une anticoagulation prophylactique standard n'a pas permis de réduire les complications thromboemboliques ni la mortalité (38). De plus, l'hyperfibrinogénémie, largement décrite dans la population COVID-19, pourrait entraîner une résistance à l'héparine (39).

Le niveau de preuve concernant la stratégie antithrombotique chez les patientsCOVID-19 reste insuffisant. C'est pourquoi nous avons émis l'hypothèse que le TEG pourrait aider à identifier les patients pouvant bénéficier de thérapies adjuvantes ciblant la coagulopathie. Notre étude met en évidence une faible participation de la réaction enzymatique dans l'état d'hypercoagulabilité du COVID-19 contrastant avec la grande participation des plaquettes et du fibrinogène. D'autres thérapies pourraient

être envisagées pour atténuer la coagulopathie associée au COVID-19. Rannucci et al. ont proposé un traitement par clopidogrel pour les patients présentant une thrombocytémie (nombre de plaquettes > 400 000 cellules/µL) (29). Dans une autre étude, Viecca et al ont montré une amélioration significative du rapport ventilation/perfusion chez des patients en réanimation sous traitement antiplaquettaire (40). Enfin, l'hypercoagulabilité associée au COVID-19 semble persister dans le temps malgré une évolution clinique favorable, soulevant la question de la durée de traitement après la sortie de la réanimation (41).

Certaines limites de notre étude doivent être signalées. Tout d'abord, il s'agit d'une recherche monocentrique et rétrospective, exposée aux biais de sélection et de recueil. De plus, nous n'avons pas réussi à identifier un profil viscoélastique clairement distinct entre les groupes COVID-19 et non-COVID-19. Une hypothèse pourrait être que le TEG n'explore pas toutes les interactions in vivo, en particulier la fonction endothéliale, essentielle dans la physiopathologie de la coagulopathie. Une autre explication pourrait venir d'un manque de puissance dans notre population d'étude. Nous avons eu des difficultés à inclure un nombre exhaustif de patients en raison de la gestion spécifique des prélèvements requis par la thromboélastométrie et des nombreux changements d'équipe. En effet, le TEG doit faire face à des défis pratiques et techniques. Ainsi, il est nécessaire d'anticiper la formation des équipes médicales et paramédicales sur les conditions de prélèvement et d'acheminement nécessaires à sa mise en œuvre. Par exemple, le transport pneumatique vers le laboratoire peut activer les facteurs de coagulation et les plaquettes, modifiant ainsi la courbe du TEG (42). Il est donc nécessaire de faire transporter le prélèvement par un coursier jusqu'au laboratoire, impliquant des erreurs pour les équipes qui n'en ont pas l'habitude. De plus, notre décision d'évaluer l'hémostase par thromboélastométrie chez tous les patients admis en réanimation fait suite aux premiers rapports sur les évènements thromboemboliques liés aux infections à COVID-19. En raison de la forte rotation des équipes induite par le stress hospitalier en situation pandémique, toute l'équipe de réanimation n'a pas pu suivre les derniers changements de protocole, notamment la prescription du TEG. Afin de réduire ces phénomènes, il semble essentiel pour les études ultérieures de mettre en place un protocole standardisé afin d'encadrer le prélèvement du TEG.

V. CONCLUSION

Dans notre étude, le TEG démontre un état hypercoagulable similaire chez les patients atteints de pneumopathies à COVID et non-COVID. Cette hypercoagulabilité est complexe et comprend une contribution élevée du fibrinogène et des plaquettes, ainsi qu'une forte inhibition de la fibrinolyse. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer la meilleure stratégie antithrombotique dans les pneumonies COVID et non-COVID. Le TEG pourrait être intéressant pour fournir un traitement personnalisé aux patients atteints de pneumopathie à COVID-19.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020;382(13):1199 207. -

2. WHO-China Joint Mission, Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), (2020). https://www.who.int/docs/default-source /coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf (accesse, 2020).

3. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. JAMA. 2020;323(16):1545.

4. 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. 2020;395(10229):1054 62. -

5. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708 20. -

6. 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. 2020;18(4):844 7. -

7. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet J-M, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open. 2020;3(5):e2010478.

8. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1743 6. -

9. Klok FA. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research. 2020;3.

10. Walsh TS, Stanworth SJ, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D. Prevalence, management, and outcomes of critically ill patients with prothrombin time prolongation in United Kingdom intensive care units*: Critical Care Medicine. 2010;38(10):1939 46.-

11. van Gorp ECM, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WMV, van der Meer JWM, ten Cate JW, et al. Review: Infectious Diseases and Coagulation Disorders. J INFECT DIS. 1999;180(1):176 86. -

12. Dempfle C-E, Wurst M, Smolinski M, Lorenz S, Osika A, Olenik D, et al. Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. Thromb Haemost. 2004;91(04): 812 8. -

13. Herpe G, Lederlin M, Naudin M, Ohana M, Chaumoitre K, Gregory J, et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia Diagnosis in France. Radiology. 2021;298(2):E81-7.

14. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Nguyen P, Godier A, et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalise avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase propositions du GIHP et du GFHT. :5.

15. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. J Thromb Haemost. 2018;16(2):231 41. -

16. Chang JC. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. Thrombosis J. 2019;17(1):10.

17. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. :6.

18. Angstwurm MWA, Dempfle C-E, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores: Critical Care Medicine. 2006;34(2):314 20. -

19. Dhainaut J-F, Yan SB, Joyce DE, Pettila V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation1. J Thromb Haemost. 2004;2(11):1924-33.

20. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, 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. -

21. Gralinski LE, Iii AB, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, et al. Mechanisms of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus- Induced Acute Lung Injury. 2013;4(4):12.

22. Yang M, Ng MHL, Li CK, Chan PKS, Liu C, Ye JY, et al. Thrombopoietin levels increased in patients with severe acute respiratory syndrome. Thrombosis Research. 2008;122(4):473 7. -

23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 2020;395(10234):1417-8.

24. 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. 2020;383(2):120 8. -

25. Iwasaki Y, Shiga T, Konno D, Saito K, Aoyagi T, Oshima K, et al. Screening of COVID-19-associated hypercoagulopathy using rotational thromboelastometry. Journal of Clinical Anesthesia. 2020;67:109976.

26. Reikvam H, Steien E, Hauge B, Liseth K, Hagen KG, Størkson R, et al. Thrombelastography. Transfusion and Apheresis Science. 2009;40(2):119 23.-

27. Brown W, Lunati M, Maceroli M, Ernst A, Staley C, Johnson R, et al. Ability of Thromboelastography to Detect Hypercoagulability: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Orthopaedic Trauma. 2020;34(6):278 86. -

28. 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. 2020;120(06):998 1000.

29. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1747 51.-

30. Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. Crit Care. 2014;18(1):R30.

31. Bernard GR, Dhainaut J-F, Helterbrand JD. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. The New England Journal of Medicine. 2001;11.

32. Vincent J-L, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut J-F, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: Further evidence for survival and safety and implications for early treatment*: Critical Care Medicine. 2005;33(10):2266 77.-

33. Silva E, de Figueiredo LFP, Colombari F. PROWESS-SHOCK trial: a protocol overview and perspectives. Shock. 2010;34(7):48 53. -

34. Wang C, Chi C, Guo L, Wang X, Guo L, Sun J, et al. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2014;18(5):563.

35. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, Turgeon AF, Kumar A, Houston DS, et al. The Efficacy and Safety of Heparin in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Metaanalysis*. Critical Care Medicine. 2015;43(3):511 8. -

36. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304 77. -

37. for the CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care Sepsis Trial Group for Global EvaluationResearch in Sepsis), Helms J, Severac F, Merdji H, Schenck M, Clere-Jehl R, et al. Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study. Ann Intensive Care. 2021;11(1):14.

38. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA.2021 [

39. Harr JN, Moore EE, Chin TL, Ghasabyan A, Gonzalez E, Wohlauer MV, et al. Postinjury Hyperfibrinogenemia Compromises Efficacy of Heparin-Based Venous Thromboembolism Prophylaxis: Shock. 2014;41(1):33 9. -

40. Viecca M. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. Pharmacological Research. 2020;7.

41. Cordier P-Y, Pierrou C, Noel A, Paris R, Gaudray E, Martin E, et al. Complex and prolonged hypercoagulability in coronavirus disease 2019 intensive care unit patients: A thromboelastographic study. Australian Critical Care. 2021;34(2):160 6. -

42. Espinosa A, Ruckert A, Navarro J, Videm V, Sletta BV. Are TEG ® results in healthy blood donors affected by the transport of blood samples in a pneumatic tube system? Int Jnl Lab Hem. 2016;38(4):e73 6. -

VII. LEXIQUE

AM : Amplitude maximale

CAS : Coagulopathie associée au sepsis

COVID-19 : Maladie à Coronavirus 19

DIC : Coagulation intravasculaire disséminée

DRA : Détresse respiratoire aiguë

EER : Epuration extra rénale

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

IC : Index de coagulation

IGS II : Indice de gravité simplifié II

IL : Interleukine

ISTH : International society on thrombosis and hemostasis

K : Temps de coagulation

NACO : Nouveaux anticoagulants oraux

R : Temps de réaction

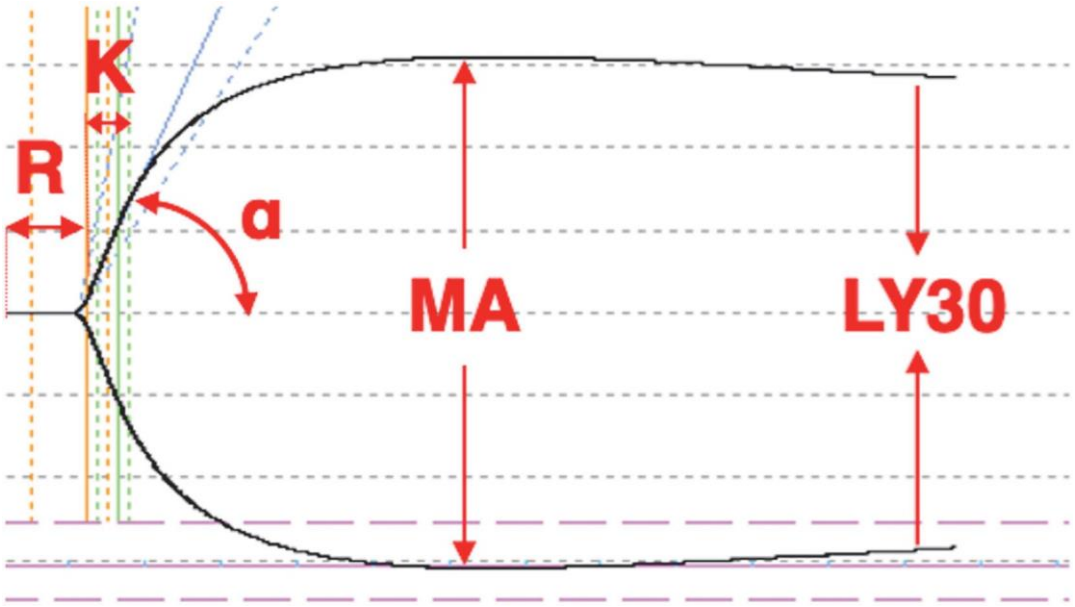
TDM : Tomodensitométrie

TEG : Thromboélastométrie

TNFα : Tumor necrosis factor alpha

USI : Unité de soins intensifs

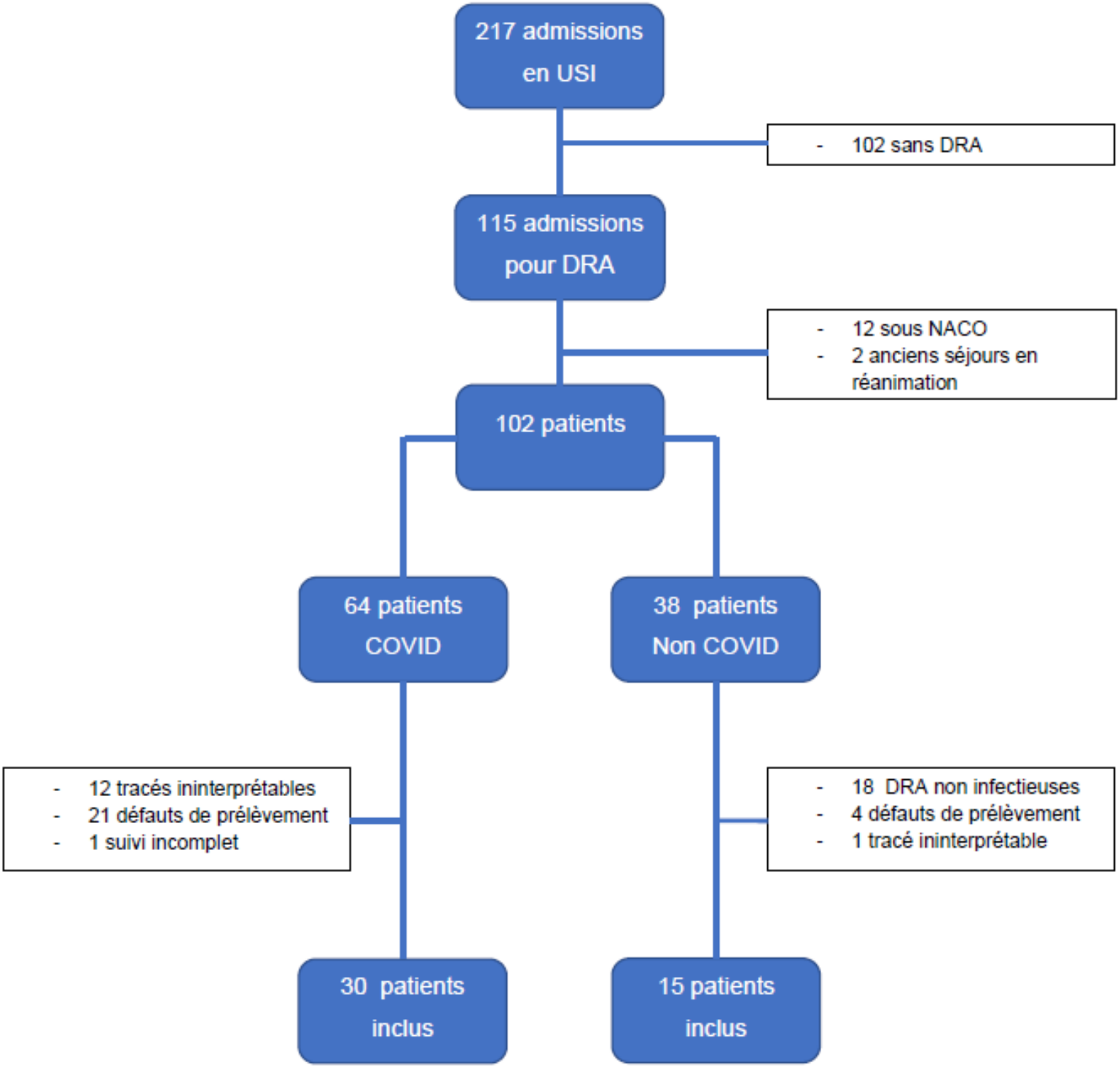
VIII. ANNEXES



1. **Figure 1. Courbe de thromboélastométrie**

	Patients COVID-19 n= 30	**Patients Non COVID-19 n=15**	**p**
Age	65 (57 – 72)	69 (65 – 80)	*p=0.0916*
Sexe (M)	22 (73%)	8 (53%)	*p=0.1797*
BMI	29.1 (26.3 – 30.8)	23.5 (21.9 – 26.1)	*p=0.0017*
BMI>30	13 (45%)	3 (20%)	*p=0.1046*
SAPS2	34 (28 – 41)	46 (38 – 67)	*p=0.0027*

2. **Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients COVID-19 et non COVID-19**



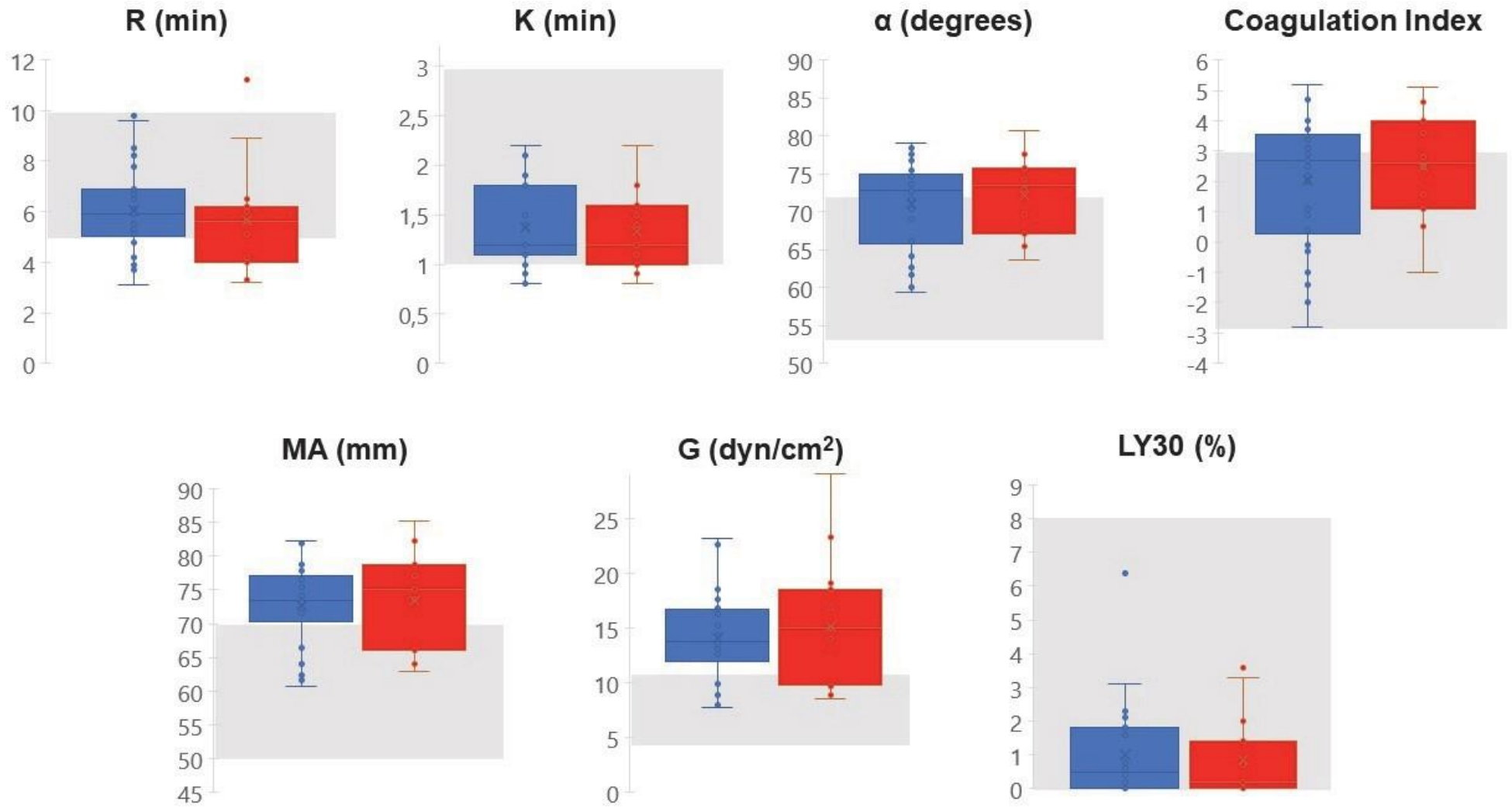
3. Figure 2. Diagramme de flux

	Patients COVID-19 n=30	**19 patients non COVID-19 n=15**	***p***
Durée de séjour (jours)	6 (3 – 12)	4 (3 – 9)	*p=0.4975*
Décès	5 (17%)	3 (20%)	*p=0.7828*
Noradrénaline	10 (33%)	9 (60%)	*p=0.0877*
Lunettes haut débit	25 (83%)	6 (40%)	*p=0.0057*
Ventilation non invasive	14 (47%)	6 (40%)	*p=0.6714*
Ventilation mécanique	11 (37%)	10 (67%)	*p=0.0572*
Curare	9 (30%)	6 (40%)	*p=0.5023*
Décubitus ventral	9 (30%)	4 (27%)	*p=0.8161*
NO	4 (13%)	2 (13%)	*p=1*
Trachéotomie	3 (10%)	0 (0%)	*p=0.2049*
EER	3 (10%)	0 (0%)	*p=0.2049*
Embolie pulmonaire	2 (6.7%)	3 (20%)	*p=0.3146*
AVC ischémique	1 (3.3%)	1 (6.7%)	*p=1*
Évènements thromboemboliques	3 (10%)	4 (27%)	*p=0.1992*

3. Tableau 2. Défaillances d'organes et du devenir des patients

Test	**Patients COVID-19 n=30**	**Patients Non COVID-19 n=15**	**p**
Plaquettes (G/L)	224 (180 – 269)	263 (219 – 398)	*p=0.0966*
TP (%)	92 (85 – 97)	78 (67 – 83)	*p=0.0020*
INR	1.1 (1.0 – 1.1)	1.2 (1.1 – 1.4)	*p=0.0012*
TCA (sec)	37.1 (33.6 – 41.2)	34.5 (29.0 – 41.6)	*p=0.3477*
Fibrinogène (g/L)	6.6 (5.6 – 7.6)	5.4 (4.2 – 7.0)	*p=0.2627*
D-dimère (µg/L)	0.73 (0.58 – 1.59)	2.60 (0.87– 2.94)	*p=0.1095*
Score DIC	0 (0 – 2)	2 (0 – 3)	*p = 0.0953*

4. Tableau 3. Tests de coagulation standards



5. **Figure 3. Comparaison des paramètres de thromboélastométrie entre le groupe COVID-19 (boîte bleue) et non COVID-19 (boîte rouge). La zone grise correspond aux normes délivrées par l'industriel**

Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine

Hypercoagulability in severe COVID and non-COVID pneumonia: a comparative thromboelastometric study

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ACCPM-D-21-00253
Article Type:	Original article
Keywords:	Keys words: COVID-19; hypercoagulability; thromboelastometry; sepsis associated coagulopathy,
Corresponding Author:	Arthur LYOCHON HIA Laveran Marseille, Bouches du Rhône FRANCE
First Author:	Arthur LYOCHON
Order of Authors:	Arthur LYOCHON
	Corinne SURCOUF
	Alexandre NOEL
	Edouard MARTIN
	Eliott GAUDRAY
	Raphaël PARIS
	Claire CONTARGYRIS
	Candice PIERROU
	Pierre-Yves CORDIER
Abstract:	Background Coagulopathy in COVID-19 disease and sepsis is well identified and associated with poor outcome. The pathophysiology of coagulation disorders is complex and evidence regarding detection, management, and monitoring of COVID-19- associated coagulopathy are still missing. We propose to describe thromboelastometric properties of severe COVID-19 patients compared to a group of non-COVID infectious ARDS. Methods We performed thromboelastometric and standard coagulation evaluation on 45 consecutive patients (30 COVID 19 and 15 non-COVID 19) admitted in ICU for infectious acute respiratory distress between the 12th of august 2020 and the 18 th of December 2020. Results Both groups had an augmented clot strength shown by the increased G value. Fibrinogen and platelet contribution appears to be preponderant in this hypercoagulable state with increased MA, alpha angle, and fibrinogen level in both groups. Enzymatic part of coagulation and fibrinolysis were not modified. None of our patients reach ISTH disseminated intravascular coagulation criteria. Discussion Coagulation disorders between COVID 19 patients and severe septic patients have some similitudes with high participation of platelet and fibrinogen in hypercoagulable state. This can be explained by the major inflammatory state of these two populations. However, even if thromboelastometry allowed to study a wider part of coagulation, it does not take account in vivo reaction such as endothelial function. Further studies are needed to understand COVID 19 complex pathophysiology.

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

May 16, 2021

Dear Editor-in-Chief,

I am writing to submit our manuscript entitled ‘Hypercoagulability in severe COVID and non-COVID pneumonia: a comparative thromboelastometric study’ for consideration as a research article in “Anesthesia Critical Care and Pain Medicine”.

Our purpose was to compare the thrombus viscoelastic properties in patients with severe COVID and non-COVID pneumonia to investigate the differences between COVID-19 associated coagulopathy and sepsis-induced coagulopathy.

We have already published an article describing TEG abnormalities in COVID-19 patients compared to a healthy group. In this study we compared thromboelastography (TEG) on 30 consecutive patients admitted to an intensive care unit for COVID-19 pneumonia to 15 patients admitted for infectious acute respiratory distress. Based on TEG data, we found a similar hypercoagulable state in patients with COVID and non-COVID pneumonia. This hypercoagulability is complex and includes high fibrinogen and platelet contribution, and fibrinolysis shutdown. We suggest that TEG could be relevant to provide an appropriate therapy to COVID-19 patients.

As the primary author, I attest that this manuscript has not been previously published and is not currently under consideration by any other journal. All the authors have approved the contents of this paper and have agreed for submission to “Anesthesia Critical Care and Pain Medicine”. Additionally, the named authors have no conflict of interest, financial or otherwise. Each named author has substantially contributed to drafting this manuscript.

Sincerely,

Mr LYOCHON Arthur
Corresponding author
Intensive Care Unit - Laveran Military Teaching Hospital
34 Boulevard Laveran - 13384 MARSEILLE
Phone: +33 4 91 61 79 63 - Mobile: +33 6 64 23 75 56

Hypercoagulability in severe COVID and non-COVID pneumonia: a comparative thromboelastometric study

Authors : Arthur LYOCHON, Corinne SURCOUF, Alexandre NOEL, Edouard MARTIN, Eliott GAUDRAY, Raphaël PARIS, Claire CONTARGYRIS, Candice PIERROU, Pierre-Yves CORDIER.

Corresponding author: Arthur LYOCHON
Phone : + 33 4 91 61 79 63 – Mobile : + 33 6 64 23 75 56
Mail : arthurlyochon@gmail.com

Affiliation (all authors): Intensive Care Unit - Laveran Military Teaching Hospital
34 Boulevard Laveran – 13384 MARSEILLE

Declaration of interests : none

ABSTRACT

Background: Coagulopathy in COVID-19 disease and sepsis is well identified and associated with poor outcome. The pathophysiology of coagulation disorders is complex and evidence regarding detection, management, and monitoring of COVID-19- associated coagulopathy are still missing. We propose to describe thromboelastometric properties of severe COVID-19 patients compared to a group of non-COVID infectious ARDS.

Methods: We performed thromboelastometric and standard coagulation evaluation on 45 consecutive patients (30 COVID 19 and 15 non-COVID 19) admitted in ICU for infectious acute respiratory distress between the 12th of august 2020 and the 18th of December 2020.

Results: Both groups had an augmented clot strength shown by the increased G value. Fibrinogen and platelet contribution appears to be preponderant in this hypercoagulable state with increased MA, alpha angle, and fibrinogen level in both groups. Enzymatic part of coagulation and fibrinolysis were not modified. None of our patients reach ISTH disseminated intravascular coagulation criteria.

Discussion: Coagulation disorders between COVID 19 patients and severe septic patients have some similitudes with high participation of platelet and fibrinogen in hypercoagulable state. This can be explained by the major inflammatory state of these two populations. However, even if thromboelastometry allowed to study a wider part of coagulation, it does not take account in vivo reaction such as endothelial function. Further studies are needed to understand COVID 19 complex pathophysiology.

Keys words: COVID-19, hypercoagulability, thromboelastometry, sepsis associated coagulopathy

I. INTRODUCTION

Since December 2019, the novel coronavirus disease is spreading around the world causing an unprecedent health crisis (1). Coronavirus disease (COVID-19) has been identified as a global pandemic. COVID-19 induces a systemic and respiratory illness responsible for 10 to 15% of severe forms requiring a hospitalization in intensive care units (ICU) (2).

COVID-19 associated coagulopathy is now well identified and associated with poor outcomes(3). Nahum et al found thromboembolic event's incidence to be as high as 79% (4). Some authors described an incidence of 56% of venous thrombotic events in patients undergoing therapeutic anticoagulation (5). In another series of 184 patients admitted in ICU for COVID-19 infection, a 31% incidence of thrombotic events was reported (6). The high occurrence of venous and arterial thrombosis despite optimum anticoagulation raises questions about the unique physiopathology of the COVID-19 infection.

On the other hand, infectious diseases are often accompanied by coagulation activation and associated with increased mortality (7). Sepsis induced coagulopathy (SIC) results from complex interactions between coagulation components leading to a wide range of clinical picture, from consumption coagulopathy and haemorrhagic profile to hypercoagulopathy with disseminated intravascular consumption and microvascular thrombosis (8).

To investigate the differences between COVID-19 associated coagulopathy and sepsis-induced coagulopathy, we purpose to compare the thrombus viscoelastic properties in patients with severe COVID and non-COVID pneumonia.

II. PATIENTS & METHODS

1. Patients

We conducted a comparative, retrospective study in a French non-university public hospital. We included all and consecutive patients admitted to the ICU for infectious acute respiratory

distress between the 12th of August 2020 and the 18th of December 2020. The patients were separated between COVID-19 infections confirmed by RT-PCR and non-COVID-19 infections. Non-COVID-19 patients were included if they had inflammatory syndrome (CRP > 50 mg/L, leucocyte count > 12 G/L or hyperthermia > 38,2 °C) associated with a compatible pulmonary imaging (computerized tomography (CT) or chest X-ray), or if they had a bacteriological documentation on a pulmonary sample (bronchoalveolar lavage, bronchial protected sampling or expectorations). Patients treated with oral anticoagulation or readmitted to the ICU were excluded.

2. Thromboelastography

Due to the high incidence of thromboembolic events reported during the COVID-19 outbreak, we decided, as a standard of care, to assess haemostasis with thromboelastography (TEG) associated with standard coagulation test in all patients admitted in the ICU. On ICU admission, one additional whole blood sample was collected into a 3 mL tube containing 0.3 mL of 3.2% (109 mM) buffered sodium citrate. The TEG was performed using a TEG 5000 analyzer (Haemonetics Corporation, Braintree, MA, US). Within 30 min after the patient's citrated whole blood sample had been collected, blood coagulation was accelerated by the addition of one milliliter of blood into the manufacturer-supplied activating solution containing kaolin, phospholipids, and buffered stabilizers. From this vial, 340 mL was drawn and recalcified with 20 mL of calcium chloride (200 mM) within a specific plastic cup for TEG use. Recording and analysis were made using the TEG analysis software V4 .2 (TAS Haemonetics Corporation, Braintree, MA, USA). Each sample was treated at the same time with and without heparinase to avoid low molecular weight or unfractionned heparin interference on baseline coagulation profile. As recommended by the manufacturer, we selected the heparinase profile each time there was any evidence of interaction with heparin.

The TEG trace includes the following feature parameters (Figure 1). The reaction time (R, minutes) is the period from the initiation of the test until the beginning of the clot formation. The coagulation time (K, minutes) is the time interval from R time until the trace reaches a 20 mm amplitude. The alpha angle (a, degrees) is the angle from the baseline (R) to the slop of tracing (K) that represents clot formation. The maximum amplitude (MA, mm) refers to the maximum width of the TEG trace. The clot strength (G, dyn/cm²) is a calculated value derived

from the MA parameter (G = 5000MA/(100-MA)). The lysis index (LY30, percentage) is the amplitude reduction percentage 30 minutes after the MA. The coagulation index (CI) describes the patient's overall coagulation and is calculated using the following formula: CI = –0.6516R – 0.3772K + 0.1224MA + 0.0759α -7.7922. Finally, A state of hypercoagulability can be characterized by decreased values of R, K, LY30, and increased values of CI, α, MA, G.

3. Standard Coagulation Tests

Standard biochemical and coagulation tests (PT, PPT, platelet count, DD-dimer, fibrinogen, antithrombin, C reactive protein and lymphocyte count) were carried out on admission. All tests were performed on the automated coagulometer (STA-R Evolution, Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France). The disseminated intravascular coagulation (DIC) score was calculated using the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) criteria associated with D-dimer level cut-off values proposed by Demfle et al. (9).

4. DATA Collection and Follow-up

Demographic data (age, sex, height, weight), treatment received, drug administration, and life support care (mechanical ventilation, renal replacement therapy) were collected through ICU dedicated electronic medical record (Centricity Critical Care™, General Electric Healthcare). Patients' severity was evaluated using the simplified acute physiological Score II (SAPS II) on admission. According to the French Thoracic Imaging Society recommendations, we performed a CT pulmonary angiography (CTPA) to all COVID-19 patients to assess lung damages and detect pulmonary embolism (10). For non-COVID patients, the CT was performed at the clinician's discretion.

Antithrombic prophylaxis during ICU hospitalization was based on low molecular weight heparin (LMWH) or unfractionned heparin (UFH) following French Haemostasis and Thrombosis Study group and Perioperative Haemostasis Interest Group recommendations (11). COVID-19 patients had a reinforced prophylactic dose with enoxaparin 4000 UI twice a day as soon as they require high-flow oxygen therapy or mechanical ventilation. Patients with BMI > 30 kg/m² without other thrombotic risk factors had the same prophylaxis without considering the ventilation support. Patients who had a BMI > 30 kg/m² with other thrombotic factors, severe inflammatory syndrome (fibrinogen > 8 g/L), hypercoagulable profile (D-dimers

> 3 µg/L) or iterative renal filter thrombosis were undergoing curative anticoagulation with enoxaparin or unfractionned heparin depending on their renal function. Patients in non-COVID-19 group received a standard prophylactic protocol with enoxaparin 4000 UI per day. Anti-Xa activity was used to monitor treatment efficiency.

During hospitalization, computerized tomography pulmonary angiogram (CTPA) or brain magnetic resonance imaging could have been repeated for pulmonary embolism or ischaemic stroke diagnosis, based on clinical evolution. Thromboembolic event occurrence and vital status were determined at ICU discharge.

5. Statistical Analysis

Data were collected using Excel™, version 16.29.1 (Microsoft,Washington, USA), and statistical analysis was realized using RSoftware, version 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing ,Institute for Statistics and Mathematics, Vienna, Austria,http://www.r-project.org). Continuous and categorical variables are presented as median with lower and upper quartiles and number with percentage of the total, respectively. Quantitative variables were compared using the Mann-Whitney U test. Categorical variables were tested with Chi-squared or Fisher's exact test when the application conditions were not met.

6. Ethical Considerations and fundings

The patients or their trusted persons have been informed of the study. This anonymous analysis has been declared to the French National Commission on informatics and Liberty (CNIL) under the number 2217653v0 and we performed according to its requirements (reference methodology MR-004). The study was approved by the ethics committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (IRB 00010254 - 2020 - 068). This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

III. RESULTS

1. Patients (Figure 2)

During the study period, 217 patients were hospitalized in ICU. We counted a total of 115 admissions for acute respiratory distress. Eleven patients were excluded due to oral anticoagulant medication prior to admission and 2 patients had a previous stay in ICU. Among the non-COVID patients, 18 were excluded because of a non-infectious etiology of their acute respiratory distress. A total of 83 patients, 63 COVID-19 infected and 20 non-COVID-19, gathered inclusion criteria. One patient in the COVID-19 group was excluded due to uncompleted follow up. From these 83 patients, 25 did not have a TEG analyze because the blood sampling was not done following the protocol. Also, 13 patients were excluded because their samples were not routed correctly to the laboratory, inducing uninterpretable TEG curves. As a result, analysis was performed on 45 patients, 30 COVID-19 and 15 non-COVID-19.

Patient's characteristics did not differ significantly between the two groups regarding sex and age. Patients in COVID-19 group had a significantly higher median BMI. We also noticed a higher median SAPS II score at ICU admission in the non-COVID group. (Table 1)

In the COVID-19 group, The CT scan found mild lesions (<25%) in 5 patients (16%), extensive lesions (25-50%) in 10 patients (31%), severe lesions (50-75%) in 7 patients (32%) and critical lesions (>75%) in 5 patients (16%). Two patients (5%) have not been evaluated on CT due to unusual imaging. In the non-COVID-19 group, 14 patients (93%) had an infectious evocative imaging on CT scan or chest radiography and 6 (40%) had a bacteriological documentation: two *Legionella pneumophila (33%)*, three *Pseudomonas aeruginosa (50%)* and one *Pneumocystis jiroveci (17%).* Four patients had hyper or hypothermia (27%) at the ICU admission.

Regarding the inflammatory response, both groups had an increased biological inflammatory syndrome, but median C reactive protein was higher for non-COVID-19 patients (162 mg/L [25-276] and 91 mg/L [57-128], p=0,48). Finally, we found an increased fibrinogen level and a marked lymphopenia (0,62 G/L [0,48-0,90] and 0,68 G/L [0,46-1,03]) in both groups without statistical differences.

Regarding the patient's outcome, we did not find any difference between groups concerning length of stay in ICU and mortality at ICU discharge. The severity of the respiratory failure was equivalent in both groups with no significant difference regarding the need for high-flow oxygen therapy, non-invasive ventilation (NIV), mechanical ventilation, curare, prone position, or nitrogen monoxide need. The occurrence of hemodynamic and renal dysfunction was comparable has shown by the similar need for amines or renal replacement therapy. We did not find a higher incidence of thromboembolic events (pulmonary embolism or stroke) in COVID-19 group. (Table 2)

2. Standard coagulation tests (Table 3)

Regarding standard coagulation tests, we did not find any significant difference between groups concerning platelet count, PTT, D-Dimer level, fibrinogen, and DIC score, except for the PT that was significantly lower in the non-COVID-19 group.

No patient in COVID or non-COVID group reached a DIC-score > 5 testifying disseminated intravascular coagulation. In both groups, platelet count was maintained, median PT and PTT were not altered, fibrinogen level and D-dimer were greatly increased.

3. TEG Analyses

Figure 3 shows the TEG parameters values in COVID-19 group (blue boxplot) compared to non-COVID-19 (red boxplot). The normal range value defined by the manufacturer is signaled by the grey area.

We did not find any difference between groups on reaction time (R), coagulation time (K), alpha angle (α), maximum amplitude (MA), clot strength (G), lysis rate (LY30) and coagulation index (CI).

Both groups had an increased G value, maximum amplitude and alpha angle. Reaction and coagulation time were at the low range of standard values. Lysis rate stayed low and coagulation index was close to the high range of standard value.

IV. DISCUSSION

In this study we found that both COVID and non-COVID had a hypercoagulable state on thromboelastometric profile with an increased clot strength. To our knowledge, our study is the first to compare TEG profiles in COVID-19 patients with a pulmonary sepsis control group in ICU.

Our study found an extremely low lysis rate in both groups associated with increased clot strength which is consistent with fibrinolysis shutdown widely described in literature(12). Surprisingly, we did not find disseminated intravascular coagulation in non-COVID group even if the median DIC score was increased (2 [0-3]). This can be explained by the short headcount of the group: Angstwurm et al. reported a prevalence of 13% for DIC diagnosed by the ISTH criteria in 232 septic patients admitted in ICU (13). Also, DIC in sepsis is mostly described when a hemodynamic failure is associated which was not systematically associated in our study, since only 60% of the non-COVID patients required norepinephrine (14).

On the other side, if consumption coagulopathy is a typical and well-known feature in SIC, COVID-19 associated coagulopathy appears to be different with a reported DIC incidence lower than 1%, even in severe cases. This is consistent with our finding since the median DIC score for COVID-19 patients was 0 [0-2] and none of them reach the ISTH DIC criteria. In COVID-19, D-dimer level is commonly high explained by the upregulation of local fibrinolysis in alveoli by urokinase type plasminogen activator released from alveolar macrophages. High level of IL-1 and IL-6 are also described sustaining a pro-inflammatory state and inducing thrombocytosis and hyperfibrinogenemia. In addition, the virus directly infests endothelial cells through ACE2 protein leading to massive plasminogen activator releasing, capillary microthrombi, elevated D-dimer and fibrinogen levels (15). These phenomena are highlighted in our study by a marked biological inflammatory syndrome (median CRP 91 mg/L [57-128]), increased D-dimer level (0,73 µg/L [0,58-1,59]) and augmented fibrinogen (6.6 g/L [5,6 – 7,6]).

TEG has been shown to be more reliable for the detection of coagulopathy than traditional coagulation tests (platelet count, APTT, PT, D-dimer, fibrinogen) (16). It can be explained by the fact that conventional coagulation tests reflect limited parts of the coagulation cascade while TEG reports the continuous profiles of whole blood coagulation by measurement of the

viscoelastic changes associated with fibrin polymerization, and thereby provides a global evaluation of haemostatic function. Increased fibrinogen level, alpha angle, maximum amplitude, and G parameter found in our study underline the fibrinogen key role and suggest platelet participation in SIC but also COVID-19 associated coagulopathy. These findings are consistent with recent research on clot formation based on TEG or rotational thromboelastometry (ROTEM). In a prospective controlled study on COVID-19, Spieza et al. showed a markedly hypercoagulable profile reflected by a shorter clot formation time and a higher maximum clot firmness in INTEM, EXTEM and FIBTEM (17).

Sepsis induced coagulopathy is widely reported in literature but appears to be difficult to characterize with thromboelastometry. In a systematic review analysing TEG profiles on 680 septic patients from 18 studies, hypercoagulability was identified from 30% to 100% of studied cases, but a clear pattern could not have been identified because of an important heterogeneity between the studies concerning protocol and sepsis severity (18).

Therapeutic consequences of this complex hypercoagulability remain unclear, even if various adjuvant therapies have already been proposed to manage sepsis induced coagulopathy. In the PROWESS and ENHANCE studies, recombinant human activated C protein (drotrecogin alpha) appeared to reduce mortality in severe sepsis but induced an increased hemorrhagic risk (19,20). Few years later, the PROWESS-SHOCK trial, selecting septic shock, invalidated these results finding no mortality difference between activated C protein and placebo, and leading to its market withdrawal (21). Heparin short plasma half-life and the easy access to antagonist would make it a choice molecule to deal with sepsis hypercoagulability. Two systematic reviews showed a potential survival benefit of heparin in patients with sepsis without increasing the occurrence of major bleedings (22,23).

Recent data on COVID-19 suggest a better outcome on thromboembolic events with heparin therapeutic anticoagulation compared to prophylactic dose (24). However, in the INSPIRATION trial, a 1 mg/kg LMWH anticoagulation versus a standard prophylactic anticoagulation did not result in reducing thromboembolic complications or mortality (25). Moreover, hyperfibrinogenemia, widely described in COVID-19 population, could lead to heparin resistance (26).

Evidence is still lacking concerning the antithrombotic strategy in COVID-19 patients. That is the reason why we hypothesized that TEG might help to identify the patients who might benefit from therapies that target coagulopathy. Our study highlights a small participation of enzymatic reaction in COVID-19 hypercoagulable state contrasting with the large participation of platelets and fibrinogen. Other therapies could be considered to manage COVID-19 associated coagulopathy. Rannucci et al. proposed a treatment with clopidogrel for patients with thrombocytemia (platelet count > 400 000 cells/µL) (27). In another study, Viecca et al showed a significant improvement of ventilation / perfusion ratio on ICU patients undergoing anti-platelet therapy (28). Eventually, COVID-19-related hypercoagulable state appears to be persistent in time despite a good clinical course, raising the question of the duration of antithrombotic prophylactic treatment after ICU discharge (29).

Some limitations need to be reported in our study. At first, this is a monocentric and retrospective research, exposed to selection and collection bias. Furthermore, we failed to identify a clearly distinct viscoelastic profile between COVID-19 and non-COVID-19 groups. One hypothesis can be that TEG does not explore all in vivo interactions, especially endothelial function, which is essential in the coagulopathy pathophysiology. Another explanation may come from a lack of power in our population. We had some issues to include an exhaustive number of patients caused by the specific TEG sample management and team changes. Indeed, TEG has to face practical and technical challenges. Thus, it is necessary to anticipate the training of medical and paramedical teams on sampling and routing conditions necessary for its implementation. For example, pneumatic transport to the laboratory can activate coagulation factors and platelets, modifying the TEG curve. (30) Therefore, the sample is needed to be carried by a courier, implying mistakes for teams unused to it. In addition, our decision to assess hemostasis with TEG in all patients admitted in ICU followed the first thromboembolic reports in COVID-19 outbreak. Because of the high team turnover induced by the pandemic hospital stress, not everyone was able to follow the latest protocol changes, including TEG prescription. To reduce these phenomena, it appears essential for further studies to set up a standardized framework for TEG sampling.

V. CONCLUSION

In our study, TEG demonstrates a similar hypercoagulable state in patients with COVID and non-COVID pneumonia. This hypercoagulability is complex and includes high fibrinogen and platelet contribution, and fibrinolysis shutdown. Further studies are needed to determine the best antithrombotic strategy in COVID and non-COVID pneumonia. TEG could be relevant to provide an appropriate therapy to COVID-19 patients.

VI. BIBLIOGRAPHY

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. N Engl J Med. 26 mars 2020;382(13):1199‑207.

2. 2. WHO-China Joint Mission, Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), (2020). https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf (accessed March 1, 2020).

3. 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. avr 2020;18(4):844‑7.

4. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet J-M, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open. 29 mai 2020;3(5):e2010478.

5. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID- 19 patients. J Thromb Haemost. juill 2020;18(7):1743‑6.

6. Klok FA. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research. 2020;3.

7. Walsh TS, Stanworth SJ, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D. Prevalence, management, and outcomes of critically ill patients with prothrombin time prolongation in United Kingdom intensive care units*: Critical Care Medicine. oct 2010;38(10):1939‑46.

8. van Gorp ECM, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WMV, van der Meer JWM, ten Cate JW, et al. Review: Infectious Diseases and Coagulation Disorders. J INFECT DIS. juill 1999;180(1):176‑86.

9. Dempfle C-E, Wurst M, Smolinski M, Lorenz S, Osika A, Olenik D, et al. Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. Thromb Haemost. 2004;91(04):812‑8.

10. Herpe G, Lederlin M, Naudin M, Ohana M, Chaumoitre K, Gregory J, et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia Diagnosis in France. Radiology. févr 2021;298(2):E81‑7.

11. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Nguyen P, Godier A, et al. TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT. :5.

12. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J. Diagnosis and management of sepsis- induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. :6.

13. Angstwurm MWA, Dempfle C-E, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores: Critical Care Medicine. févr 2006;34(2):314‑20.

14. Dhainaut J-F, Yan SB, Joyce DE, Pettila V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation1. J Thromb Haemost. nov 2004;2(11):1924‑33.

15. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Crit Care. déc 2020;24(1):360.

16. Iwasaki Y, Shiga T, Konno D, Saito K, Aoyagi T, Oshima K, et al. Screening of COVID-19-associated hypercoagulopathy using rotational thromboelastometry. Journal of Clinical Anesthesia. déc 2020;67:109976.

17. 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.

18. Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. Crit Care. 2014;18(1):R30.

19. Bernard GR, Dhainaut J-F, Helterbrand JD. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. The New England Journal of Medicine. 2001;11.

20. Vincent J-L, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut J-F, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: Further evidence for survival and safety and implications for early treatment*: Critical Care Medicine. oct 2005;33(10):2266‑77.

21. Silva E, de Figueiredo LFP, Colombari F. PROWESS-SHOCK TRIAL: A PROTOCOL OVERVIEW AND PERSPECTIVES. Shock. sept 2010;34(7):48‑53.

22. Wang C, Chi C, Guo L, Wang X, Guo L, Sun J, et al. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. oct 2014;18(5):563.

23. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, Turgeon AF, Kumar A, Houston DS, et al. The Efficacy and Safety of Heparin in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Metaanalysis*. Critical Care Medicine. mars 2015;43(3):511‑8.

24. for the CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care Sepsis Trial Group for Global EvaluationResearch in Sepsis), Helms J, Severac F, Merdji H, Schenck M, Clere-Jehl R, et al. Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study. Ann Intensive Care. déc 2021;11(1):14.

25. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care

Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 18 mars 2021 [cité 7 avr 2021]; Disponible sur: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777829

26. Harr JN, Moore EE, Chin TL, Ghasabyan A, Gonzalez E, Wohlauer MV, et al. Postinjury Hyperfibrinogenemia Compromises Efficacy of Heparin-Based Venous Thromboembolism Prophylaxis: Shock. janv 2014;41(1):33‑9.

27. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost. juill 2020;18(7):1747‑51.

28. Viecca M. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. Pharmacological Research. 2020;7.

29. Cordier P-Y, Pierrou C, Noel A, Paris R, Gaudray E, Martin E, et al. Complex and prolonged hypercoagulability in coronavirus disease 2019 intensive care unit patients: A thromboelastographic study. Australian Critical Care. mars 2021;34(2):160‑6.

30. Espinosa A, Ruckert A, Navarro J, Videm V, Sletta BV. Are TEG ® results in healthy blood donors affected by the transport of blood samples in a pneumatic tube system? Int Jnl Lab Hem. août 2016;38(4):e73‑6.

GLOSSARY

TEG : Thromboelastometry

CI : Coagulation index

COVID-19 : coronavirus disease

CT : computerized tomography

CTPA : computerized tomography pulmonary angiogram

DIC : Disseminated intravascular coagulation

ICU : intensive care unit

IL : Interleukins

ISTH : International Society on Thrombosis and Hemostasis

K : Kinetic time

LMWH : Low molecular weight heparin

MA : Maximum amplitude

R : reaction time

SIC : sepsis Induced coagulopathy

TNFα : Tumor necrosis factor alpha

UFH : unfractionned heparin

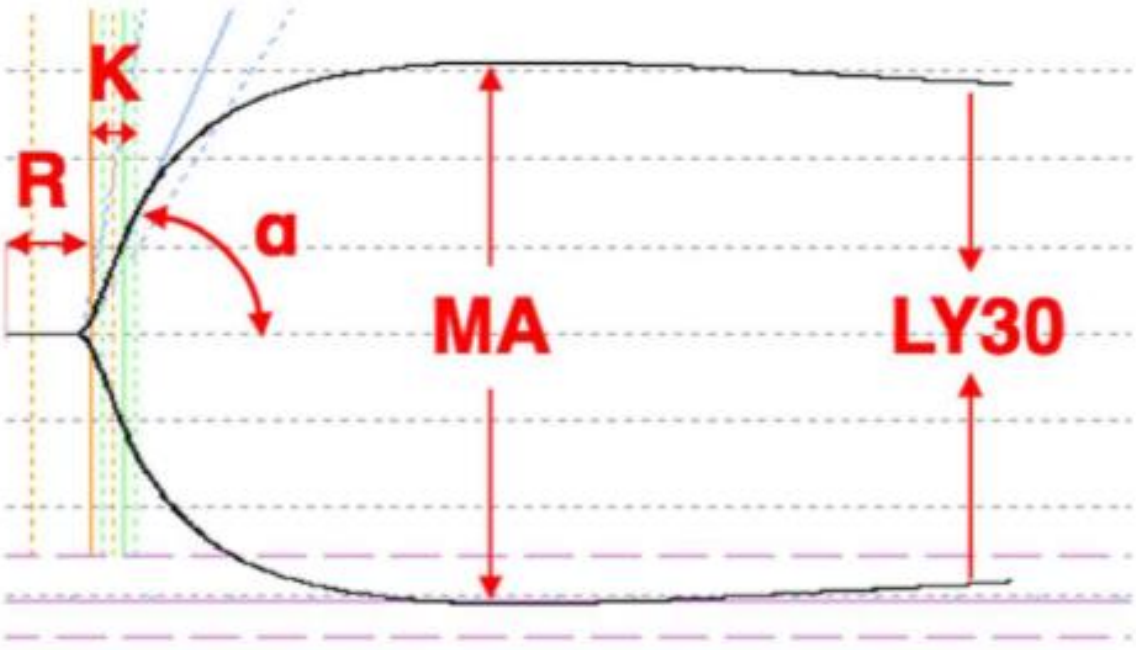


Figure 1 : TEG curve and parameters

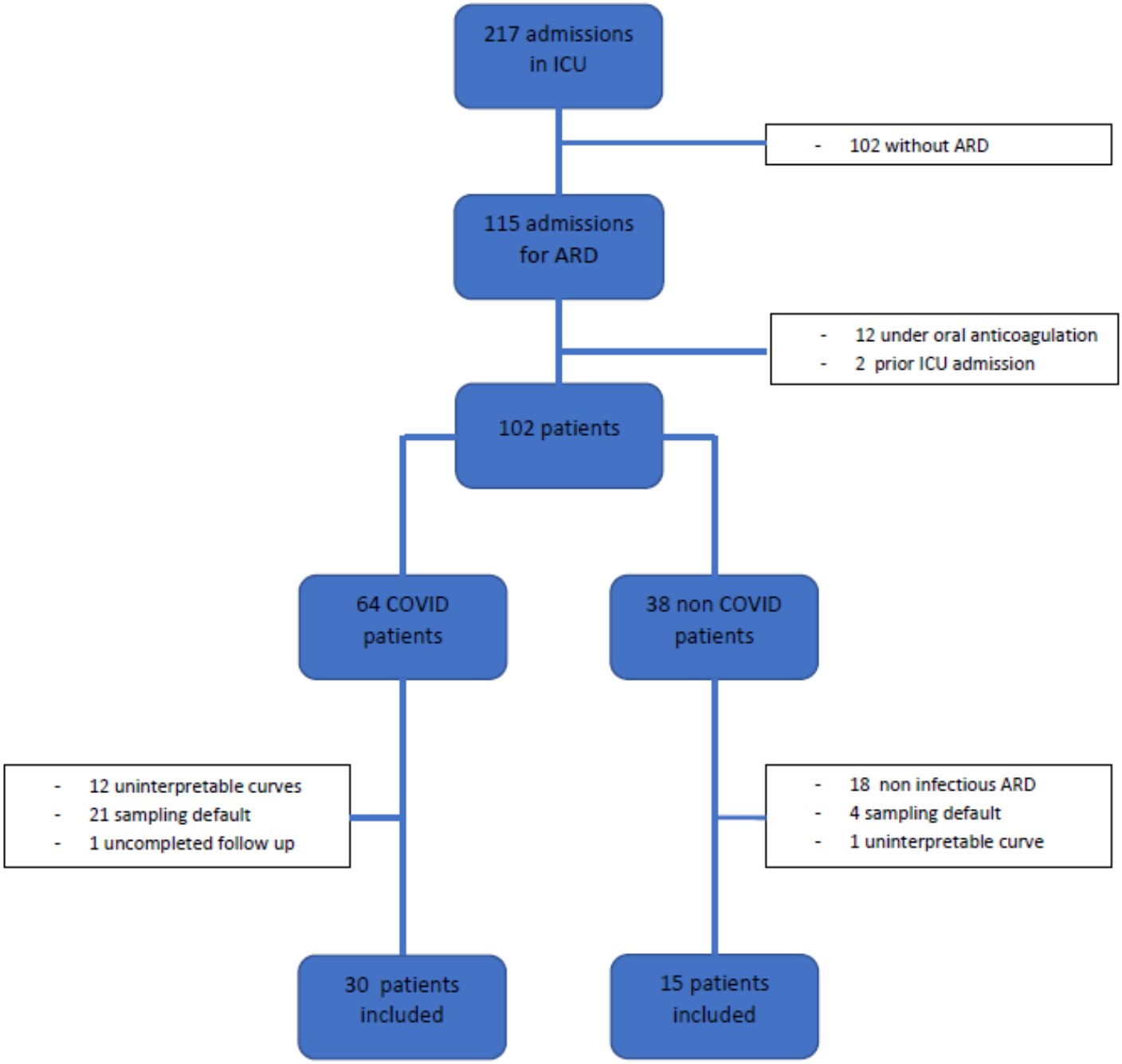


Figure 2 : Flow chart

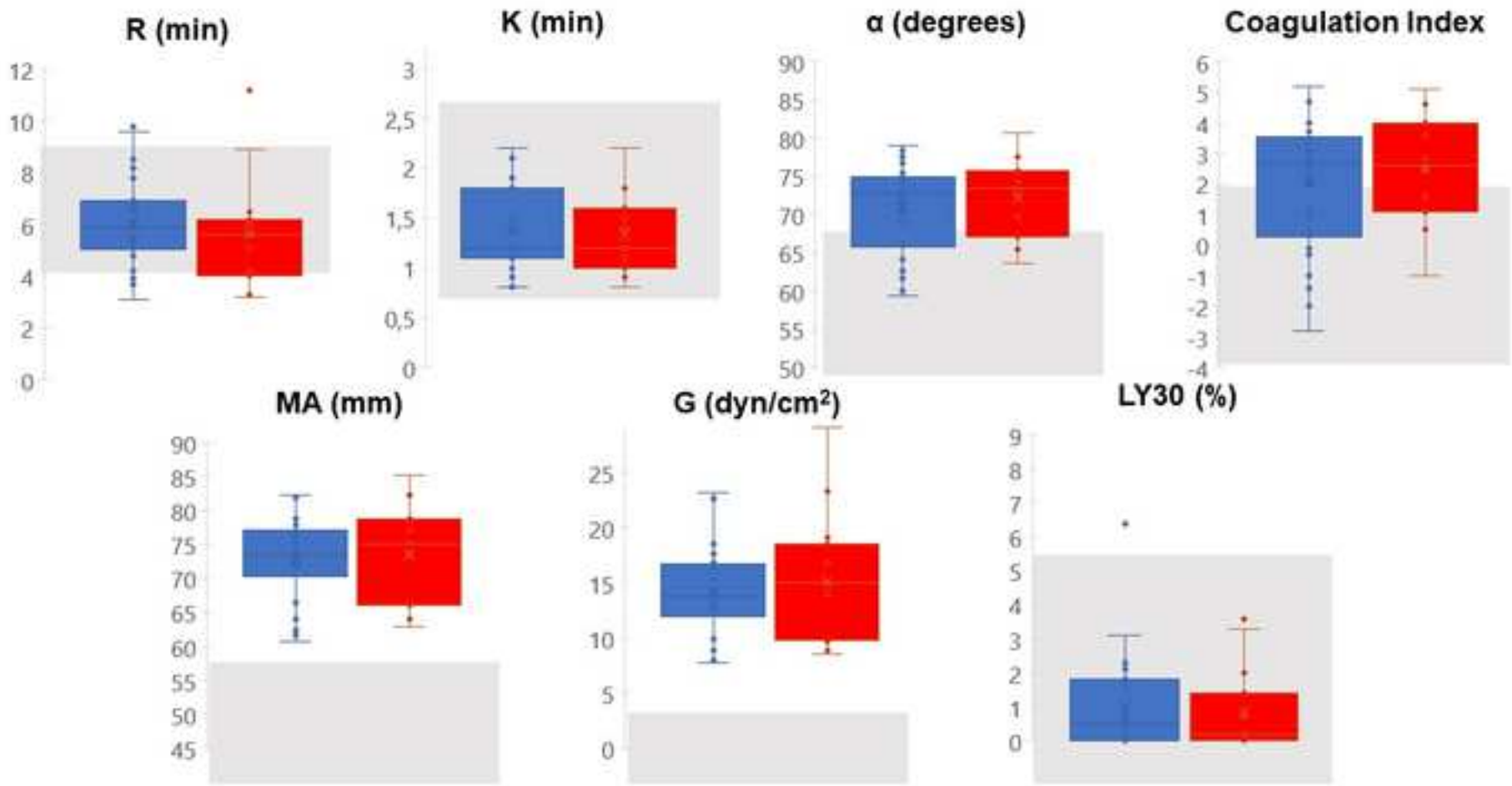


Figure 3. TEG results, COVID-19 (blue boxplot) and non-COVID-10 (red boxplot)

	COVID-19 patients n=30	**Non COVID-19 patients n=15**	***p***
Age	65 (57 – 72)	69 (65 – 80)	*p=0.0916*
Sexe (M)	22 (73%)	8 (53%)	*p=0.1797*
BMI	29.1 (26.3 – 30.8)	23.5 (21.9 – 26.1)	*p=0.0017*
BMI>30	13 (45%)	3 (20%)	*p=0.1046*
SAPS2	34 (28 – 41)	46 (38 – 67)	*p=0.0027*

Table 1. Demographics characteristics

	COVID-19 patients n=30	non COVID-19 patients n=15	*p*
Length of stay (days)	6 (3 – 12)	4 (3 – 9)	*p=0.4975*
Death	5 (17%)	3 (20%)	*p=0.7828*
Norepinephrine	10 (33%)	9 (60%)	*p=0.0877*
High nasal flow	25 (83%)	6 (40%)	*p=0.0057*
Non-invasive ventilation	14 (47%)	6 (40%)	*p=0.6714*
Mechanical ventilation	11 (37%)	10 (67%)	*p=0.0572*
Curare	9 (30%)	6 (40%)	*p=0.5023*
Prone position	9 (30%)	4 (27%)	*p=0.8161*
NO	4 (13%)	2 (13%)	*p=1*
Tracheotomy	3 (10%)	0 (0%)	*p=0.2049*
Renal Replacement Therapy	3 (10%)	0 (0%)	*p=0.2049*
Pulmonary embolism	2 (6.7%)	3 (20%)	*p=0.3146*
Stroke	1 (3.3%)	1 (6.7%)	*p=1*
Thromboembolic event	3 (10%)	4 (27%)	*p=0.1992*

Table 2. Organ failures and patients' outcome

Test	**COVID-19 patients n=30**	**Non COVID-19 patients n=15**	***p***
Platelet count (G/L)	224 (180 – 269)	263 (219 – 398)	*p=0.0966*
PT (%)	92 (85 – 97)	78 (67 – 83)	*p=0.0020*
INR	1.1 (1.0 – 1.1)	1.2 (1.1 – 1.4)	*p=0.0012*
PTT (sec)	37.1 (33.6 – 41.2)	34.5 (29.0 – 41.6)	*p=0.3477*
Fibrinogen (g/L)	6.6 (5.6 – 7.6)	5.4 (4.2 – 7.0)	*p=0.2627*
D-dimer level (µg/L)	0.73 (0.58 – 1.59)	2.60 (0.87– 2.94)	*p=0.1095*
DIC score	0 (0 – 2)	2 (0 – 3)	*p = 0.0953*

Table 3. Standard coagulation test

Declaration of interests

☒ The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

☐The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of ***cohort studies***

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	1
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	2
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	2
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	3
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	3
Participants	6	(*a*) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (*b*) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	3
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	3-4
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	4
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	6
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	5
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (*c*) Explain how missing data were addressed (*d*) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (*e*) Describe any sensitivity analyses	5
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	6
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	6-7
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	7

Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized (*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	7
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	8
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	10
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	8
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	8-10
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	12-14

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at http://www.plosmedicine.org/, Annals of Internal Medicine at http://www.annals.org/, and Epidemiology at http://www.epidem.com/). Information on the STROBE Initiative is available at http://www.strobe-statement.org.

Author responsibilities, integrity, ethics

Article title : Hypercoagulability in severe COVID and non-COVID pneumonia: a comparative thromboelastometric study

Human and animal rights

☑ The authors declare that the work described has been carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association revised in 2013 for experiments involving humans as well as in accordance with the EU Directive 2010/63/EU for animal experiments.

☐ Not applicable.

Informed consent and patient details

☑ The authors declare that this report does not contain any personal information that could lead to the identification of the patient(s).

☐ Not applicable

☑ The authors declare that they obtained a written informed consent from the patients and/or volunteers included in the article. The authors also confirm that the personal details of the patients and/or volunteers have been removed.

☐ Not applicable

Disclosure of interest

☑ The authors declare that they have no known competing financial or personal relationships that could be viewed as influencing the work reported in this paper.

☐ The authors declare the following financial or personal relationships that could be viewed as influencing the work reported in this paper:

Funding

☑ This work did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

☐ This work has been supported by:

Author contributions

☑ All authors attest that they meet the current International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for Authorship.

Acknowledgements

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir lasanté dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

Hypercoagulabilité dans les pneumopathies COVID et non COVID, étude comparative par thromboélastographie

RÉSUMÉ

Introduction : L'existence d'une coagulopathie dans l'infection à COVID-19 et dans les états septiques est aujourd'hui bien identifiée et associée à un moins bon pronostic. Les mécanismes physiopathologiques liés aux troubles de coagulations sont complexes et les preuves scientifiques concernant leur détection, gestion et monitorage restent minces. Nous proposons de décrire les propriétés thromboélastométriques des patients atteints de pneumopathies sévères à COVID-19 comparés à un groupe de patients atteint de pneumopathies non COVID-19.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective de la coagulation par thromboélastométrie (TEG) associée aux analyses standards (TP, TCA, fibrinogène, D-dimères, plaquettes) chez 45 patients consécutifs (30 COVID-19 et 15 SDRA non COVID-19) hospitalisés en réanimation pour détresse respiratoire aiguë entre le12 août 2020 et le 18 décembre 2020 dans un centre hospitalier non universitaire.

Résultats : Nous avons mis en évidence une élévation de la force du caillot dans les deux groupes (valeur G). La responsabilité du fibrinogène et de l'agrégation plaquettaire semble être prépondérante dans cet état d'hypercoagulabilité avec une élévation de l'AM, de l'angle alpha et du taux de fibrinogène. La part enzymatique de la coagulation et la fibrinolyse ne semblent pas modifiées dans les deux groupes (valeursR et LY30). Aucun des patients étudiés n'a atteint les critères de coagulation intravasculaire disséminée établis par l'ISTH. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes concernant le TP, TCA, fibrinogène, les plaquettes, D-dimères et le score DIC.

Discussion : Dans notre étude, le TEG démontre un état hypercoagulable similaire chez les patients atteints de pneumopathies à COVID et non-COVID. Cette hypercoagulabilité est complexe et comprend une contribution élevée du fibrinogène et des plaquettes, ainsi qu'une forte inhibition de la fibrinolyse. Le TEG pourrait être intéressant pour fournir un traitement personnalisé aux patients atteints de pneumopathie à COVID-19.

Mots-clés : COVID-19, hypercoagulabilité, thromboélastométrie, coagulopathie associée au sepsis.