HAL
open science

Incidence des évènements thrombotiques veineux et hémorragiques chez des patients COVID-19 sévères en fonction du régime de thromboprophylaxie et niveau de support ventilatoire

Lucas Morand

To cite this version:

Lucas Morand. Incidence des évènements thrombotiques veineux et hémorragiques chez des patients COVID-19 sévères en fonction du régime de thromboprophylaxie et niveau de support ventilatoire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03356764

HAL Id: dumas-03356764

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03356764v1

Submitted on 28 Sep 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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

THESE

Pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue le 30 avril 2021

Par

Lucas MORAND, né le 04 novembre 1988

Incidence des évènements thrombotiques veineux et hémorragiques chez des patients COVID-19 sévères en fonction du régime de thromboprophylaxie et du niveau de support ventilatoire

Membres du Jury :

Président du jury :	Monsieur le Professeur Jean DELLAMONICA
Directeur de thèse :	Monsieur le Docteur Denis DOYEN
Assesseurs :	Monsieur le Professeur Gilles BERNARDIN
	Monsieur le Docteur Nihal MARTIS
	Madame la Docteure Pamela MOCERI

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	**Pr. ALUNNI Véronique**
Recherche	**Pr. DELLAMONICA Jean**
Étudiants	**M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus	Pr. PAQUIS Philippe
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires	M. RAMPAL Patrick
	M. BENCHIMOL Daniel

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean
M. ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
Mme EULLER-ZIEGLER Liana
M. FENICHEL Patrick
M. FUZIBET Jean-Gabriel
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GASTAUD Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GIBELIN Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HOFLIGER Philippe
M. JOURDAN Jacques
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SANTINI Joseph
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. THYSS Antoine
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
M. BENOLIEL José
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

Aux membres de mon jury

A Jean, merci pour ta gentillesse, ton humanité et ton soutien tout au long de mon internat prolongé… c'est avec joie que j'intègre la grande équipe de MIR niçoise !

A Denis, sans qui ce travail ne serait pas, merci encore de ton aide maître ! mais surtout pour tous ces éclats de rire autant à la pétanque qu'en visite ou sur nos discussions concernant l'imputation ! (Ps : j'attends encore mon collier, ma puce et la niche).

A Nihal, mon modèle d'interniste, j'ai eu le privilège que tu m'accueilles à J1 de mon internat, tu es resté pour moi un modèle d'honnêteté, d'exigence et de pragmatisme dont je n'oublierai jamais l'enseignement.

Au Pr Bernardin, merci de m'avoir accepté dans cette grande famille de la réanimation médicale et de faire l'honneur de juger mon travail de thèse.

Au Dr Moceri, merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse et d'apporter votre expertise cardiologique à ce travail.

A ma famille

Papa, maman merci pour ce soutien indéfectible malgré toutes les galères que je vous ai fais vivre entre la philosophie, les jambes, Paris … je ne vous remercierais jamais assez. A Romain et Jen et bientôt un nouveau venu dans la famille que j'ai hâte de rencontrer ! A Arnaud et Francesco merci de me faire découvrir le monde parallèle dans lequel vous vivez !

A mes grands-parents, vous êtes un modèle de courage et de force, il faut que cela continue !

A mes amis

A Trufet, Doudou, Tutur plus de 20 ans d'amitié pas besoin d'en dire plus !

A Matthieu : je compte sur toi pour venir dans le sud !

A Ludo, un médecin et homme a part comme on en fait peu, expert en chasse en croco qui s'est éloigné du droit chemin en quittant l'archet, j'espère toujours te voir revenir

A Calleja : merci pour ta folie, grâce a toi je me sens toujours sain d'esprit…

Aux Benichou : merci à toute la famille pour ces innombrables soirées, ces rires mais surtout pour la cuisine de Louise

A toutes les personnes qui m'ont aidé pendant cet interminable internat

A Matthieu, Sonia alias Tic et tac merci de votre gentillesse et de m'avoir encore donné plus envie de faire de la réanimation

A Clément, docteur ès « ventiologie, psili, P01 et autres entités obscures », vraiment merci pour tout ce que tu m'as appris pendant ces 6 derniers mois.

A Hervé, mon modèle en réanimation autant pour son phlegme, ses crocos mais surtout pour son sens clinique hyvernesque.

A Emilie, merci pour ces IRM, ces coma alpha et autres élucubrations de neurologie.

A Pierre-Yves, merci pour ton apprentissage et de m'avoir laissé mener ma maquette comme je le souhaitais.

A mes co-internes internistes : David, Margaux exemple d'intelligence et d'humour à l'anglaise, et surtout de compétences ! A Michael, Yannis j'espère vraiment pourvoir vite collaborer avec vous, Audrey, (bon séjour à tahiti) Julie, Sonia et les plus jeunes que je n'ai pas encore le plaisir de connaître.

A toute l'équipe de cardiologie de Cannes, docteur Tibi vous êtes un modèle sur tous les plans, Edouard, les deux Laurent, merci de m'avoir fait tant rire. Greg et Mickael merci d'avoir toléré un réanimateur-interniste vous côtoyer ! Et surtout courage à Nathalie pour la gestion de ces énergumènes. Mention spéciale pour Clara, (alias chaouche) merci de m'avoir appris le peu que je sais en ETT !

A tout les internes de MIR : Lombardo je suis vraiment fière de t'avoir vu autant évoluer depuis ton premier semestre mémorable, et ravie de bosser avec toi dès novembre. A Didac (alias mini DD), tu vas devoir m'apprendre pleins de choses en échographie je compte sur toi ! A Thomas, je pense que je vais vraiment beaucoup rigoler avec toi ... Et enfin à Cassilia, sincèrement je n'ai jamais été autant par un premier semestre que cela soit dans ses connaissances, son dévouement mais surtout son courage, continue comme ça !

Aux internes que j'ai découvert dans cette période sombre de Covid. A Danny, tout comme Ludo je pense qu'il faut que tu rejoignes le bon côté de la force... J'aurai vraiment plaisir à re travailler avec toi. A Renaud spécialiste en micro-organisme inconnue au bataillon. A Riri qui a apporté de la joie et du « fluffy » dans le service.

A l'ensemble du personnel du service de MIR, il me faudrait une thèse entière pour vous remercier autant les IDE/AS/ASH. Je n'ai jamais connu une équipe comme vous avec autant de courage, de rire et de motivations surtout dans cette période difficile. Je ne peux pas citer tout le monde mais le cœur y est ! A Bilger parce que « c'est rigolo », Yann « l'embourneur », Ladure une vraie mère pour moi, Triglia et son harcèlement, Leilouche Vero tempête d'énergie,Sylvie pour son côté syndicaliste, Boavista et Macconi le binôme maléfique, Romain tricheur à la contrée,Djé pour ses commandes, Najet pour le viol du doigt, Caro parce qu'il faut toujours qu'elle soit à la tête, Thibaut et Thomas parce que vous allez devoir l'utiliser cet extracteur de No, Lucas parce que tu as un super prénom, Julia parce qu'elle manque, Arnaud pour ta motivation à toute épreuve, Séverine pour un sacré souvenir sur ma première garde, Julie, Allison, Victoria, Fati pour m'avoir fait vivre l'enfer en garde (mais merci pour le café), Sandra et Marion le binôme maléfique de jour, Fanny et ses embuscades… je ne peux vraiment pas citer tout le monde mais de tout cœur merci à tous !

Table des matières

Résumé....13
Méthodologie....15
Population étudiée.... 15
Dépistage d'évènements thrombotiques veineux.... 15
Définition des évènements hémorragiques.... 16
Définition des différents régimes de thromboprophylaxie.... 16
Définition de l'intensité du support ventilatoire.... 17
Recueil des autres données.... 17
Analyse statistique.... 18
Résultats....19
Caractéristiques de la population.... 19
Caractéristiques des patients selon la présence d'un ETV et caractéristiques des ETV.... 19
Incidence des hémorragies.... 20
Incidence des ETV et des évènements hémorragiques en fonction du régime d'anticoagulation.... 20
Incidence des ETV et des évènements hémorragiques en fonction du niveau de support ventilatoire.... 21
Discussion....22
Conclusion....24
Bibliographie....25
Annexes....27
Figure 1.... 27
Tableau 1.... 28
Tableau 2....31
Tableau 3.... 30
Tableau 4.... 31
Tableau 5.... 32
SERMENT D'HIPPOCRATE....33

Résumé

Introduction : La coronavirus disease 2019 (COVID-19) s'accompagne d'une incidence élevée d'événements thrombotiques veineux (ETV). De nombreuses sociétés savantes proposent différents niveaux d'intensité d'anticoagulation pour en prévenir la survenue. Cependant peu de données sont disponibles pour mesurer l'efficacité et la sécurité selon l'intensité de thromboprophylaxie. Une forme sévère de COVID-19 a différents niveaux de gravité et d'oxygénation possible. De même, peu de données sont disponibles pour à la fois déterminer le risque d'ETV en fonction du niveau de sévérité, et l'efficacité et la sécurité des différents niveaux de thromboprophylaxie en fonction de la sévérité de la COVID-19. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'incidence des ETV et des hémorragies chez des patients présentant une forme sévère de COVID-19 sous différents régimes de thromboprophylaxie et sous différentes intensités de support ventilatoire.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude prospective, multicentrique incluant de manière consécutive les patients hospitalisés pour une COVID-19 sévère. Le dépistage des ETV était réalisé par un écho-doppler veineux et une échocardiographie transthoracique systématiques et répétés. Un angioscanner thoracique était réalisé en fonction de la clinique ou de l'échocardiographie. Trois régimes de thromboprophylaxie initiale étaient choisis à la discrétion de chaque centre : thromboprophylaxie standard, renforcée ou curative. Trois niveaux d'intensité de support ventilatoire ont été analysés : oxygénothérapie simple, oxygénothérapie à haut débit et ventilation mécanique.

Résultats : Au total, 133 patients ont été inclus : 19 (14%) étaient sous thromboprophylaxie standard, 84 (63%) sous régime intermédiaire et 30 (23%) en curatif. Quarante-quatre patients ont présenté un ETV (33 %) dont 63% étaient des thromboses veineuses profondes, 22.7% des thromboses veineuses superficielles et 7.5% des embolies pulmonaires. La thrombophylaxie standard était un facteur de risque de développer un ETV (OR : 7.8 (IC 95% [2.7-25.9], p=0.001) alors que les régimes intermédiaire et curatif tendaient à en réduire l'occurrence. Trente-trois patients ont présenté un évènement hémorragique (24.8%) dont 19 étaient mineurs et 14 majeurs. Nous n'avons pas constaté de différence concernant les évènements hémorragiques en fonction du régime de thromboprophylaxie initial et de l'intensité du support ventilatoire. Mais nous n'avons pas non plus constaté de différence de mortalité entre les différents régimes de thromboprophylaxie.

Conclusion : La COVID-19 sévère est responsable d'une incidence élevée d'ETV quel que soit le régime de thromboprophylaxie. Une intensification de la thromboprophylaxie permet de diminuer la survenue d'ETV sans majoration du risque hémorragique.

Introduction

Depuis novembre 2019 l'épidémie de « Coronavirus disease 2019 » (COVID-19) causée par le virus Sars-Cov-2 est devenue une pandémie mondiale. Bien que le tableau respiratoire de la COVID-19 soit au premier plan, des manifestations extra-pulmonaires ont été observées, notamment au niveau du système cardiovasculaire (1). De nombreuse études ont rapidement rapporté une augmentation du risque de maladie thrombo-embolique veineuse notamment chez les patients hospitalisés en secteur de réanimation chez qui une incidence d'environ 30% a été objectivée (2-3). Des facteurs de risque d'événements thrombo-emboliques spécifiques ont notamment été mis en évidence tels que l'intensité du syndrome inflammatoire, le sexe masculin, l'absence de traitement anticoagulant durant l'infection (4). Ainsi, plusieurs sociétés savantes se sont positionnées en faveur d'une intensification de la thromboprophylaxie dans la COVID-19 (5). Cependant l'intensité de la thromboprophylaxie devant être instaurée reste encore débattue en particulier chez les patients hospitalisés en réanimation.

Peu de données sont disponibles pour mesurer l'efficacité et la sécurité en termes d'hémorragie selon l'intensité de thromboprophylaxie sur la survenue d'ETV, la plupart des études étant des analyses de cohorte rétrospective ou prospective mais dont l'évaluation de l'incidence des ETV n'a pas été basée tout le temps sur un screening systématique (6-7-8). De plus, peu de données sont disponibles pour déterminer le risque d'ETV en fonction du niveau d'oxygénation notamment chez les patients sous oxygénothérapie à haut débit, et l'efficacité et la sécurité des différents niveaux de thromboprophylaxie en fonction de la sévérité de la COVID-19 (6-7-8).

L'objectif de notre étude était de déterminer l'incidence des thromboses et des évènements hémorragiques en fonction du régime de thrombophylaxie initial et selon l'intensité du support ventilatoire grâce à un dépistage systématique effectué par écho-doppler veineux et échocardiographie trans thoracique.

Méthodologie

Population étudiée

Nous avons mené une étude prospective multicentrique sur une durée de huit mois (avril 2020-Décembre 2020) dans trois unités de médecine intensive réanimation (33 lits dédiés à la prise en charge de la COVID-19) et deux secteurs d'hospitalisation conventionnelle (20 lits dédiés à la prise en charge de la COVID-19). Il s'agit d'une étude non interventionnelle descriptive puisqu'elle n'a pas donné lieu à une modification de la prise en charge du patient. Notre étude s'inscrit dans la COV-CardioVasc study (ClinicalTrials.gov number, NCT04335162; Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ID RCB number 2020-A01197-32). Tous les participants consécutivement hospitalisés ont été inclus. Les patients ou leur personne de confiance (si le patient n'était pas en capacité d'adhérer à la participation) ont été informés de leurs participation à l'étude par un formulaire écrit. Les critères d'inclusions de l'étude étaient les suivants : un âge supérieur ou égal à 18 ans, un prélèvement naso-pharyngé positif en RT-PCR confirmant l'infection à SARS COV-2, et une oxygénoréquérance. Les critères de non-inclusions à l'étude étaient la décision de limitation des thérapeutiques actives lors de l'admission, ainsi qu'une mesure de sauvegarde de justice. Les critères d'exclusion de l'étude était le manque de données échocardiographiques ou une mauvaise échogénicité rendant l'examen non interprétable.

Dépistage d'évènements thrombotiques veineux

Le dépistage d'une thrombose veineuse profonde, d'une thrombose veineuse superficielle ou d'une embolie pulmonaire étaient considérés comme un événement thrombotique veineux (ETV). Les événements thrombotiques artériels n'ont pas été recensés en l'absence de screening systématique possible.

La recherche systématique de thrombose veineuse a été réalisée par échographie doppler veineuse (de la veine fémorale commune à la trifurcation poplitée, ainsi qu'au niveau des veines jugulaires, sus et sous clavières) par des opérateurs entrainés, à l'admission, puis de manière hebdomadaire, et lors de la sortie d'hospitalisation. De plus l'échographie-doppler veineuse était répétée en cas de suspicion clinique de thrombose veineuse (inflammation locale, douleur, dysfonction de cathéter ou bactériémie) ou ablation de voie veineuse périphérique ou centrale. Une échographie doppler des membres supérieurs était également réalisée devant des signes cliniques évoquant une thrombose veineuse.

La recherche d'embolie pulmonaire était réalisée par angioscanner thoracique. L'angioscanner était réalisé en cas de 1) signes cliniques évocateur d'embolie pulmonaire (dégradation

respiratoire ou hémodynamique inexpliquée, syncope, douleur thoracique sans cause coronarienne, hémoptysie) 2) et/ou d'une échocardiographie transthoracique (ETT) révélant des signes de surcharge du ventricule droit (signes de dysfonction ventriculaire droite, dilatation du ventricule droit, modification du septum inter ventriculaire, ou augmentation des pressions artérielles pulmonaires) (9). L'angioscanner n'était pas réalisé de façon systématique devant le risque d'insuffisance rénale aigue liée au produit de contraste chez les patients présentant une infection à SARS- Cov-2 (10). Durant le séjour, l'ETT était toujours couplée à l'écho-doppler veineux et réalisée systématiquement lors de l'admission puis de manière hebdomadaire et à la sortie d'hospitalisation. L'ETT était également répétée devant une suspicion clinique d'embolie pulmonaire.

Définition des évènements hémorragiques

Un évènement hémorragique était considéré comme majeur en cas de : décès lié à l'hémorragie, d'une localisation critique d'un saignement (saignement intra-crânien, médullaire, péricardique, rétropéritonéal, intramusculaire avec syndrome des loges), d'un saignement causant la perte de deux g/dL d'hémoglobine et/ou la nécessité d'une transfusion de deux concentrés globulaires rouges sur une journée secondairement à l'hémorragie (11).

Les évènements hémorragiques étaient considérés comme mineurs en cas de : saignement nécessitant une intervention médicale (tamponnement d'une épistaxis, compression d'un hématome), d'une modification du traitement anticoagulant, d'une transfusion de concentrés globulaires rouges n'excédant pas une poche.

Nous avons évalué 3 incidences différentes d'hémorragies : 1) l'incidence d'hémorragie au cours de tout le séjour en fonction du régime de thromboprophylaxie à l'admission, 2) l'incidence d'hémorragie en fonction de l'anticoagulation administrée au moment de l'hémorragie (en raison de possible modification de l'intensité de l'anticoagulation au cours du séjour), et 3) l'incidence des hémorragies ayant eu directement lieu durant la thromboprophylaxie (en excluant les hémorragies pouvant avoir lieu après une intensification de l'anticoagulation pour traiter un ETV ou prévenir un accident cardio-embolique lié à une arythmie supra-ventriculaire par exemple).

Définition des différents régimes de thromboprophylaxie

La thromboprophylaxie introduite initialement lors de l'hospitalisation a été recueillie pour chaque patient et n'était pas randomisée. Le régime d'anticoagulation initialement introduit était choisi à la discrétion du clinicien de chaque centre participant à l'étude. L'intensité de l'anticoagulation était définie de la manière suivante : thromboprophylaxie préventive

(enoxaparine sous-cutanée 4000 UI/jour, daltéparine sous-cutanée 5000 UI/jour, enoxaparine sous-cutanée 6000 UI/jour si l'indice de masse corporelle était supérieur à 30 kg/m^2, fondaparinux sous-cutanée 2.5 mg/jour, calciparine sous-cutanée 5000 UI deux fois par jour) ; thomboprophylaxie intermédiaire (enoxaparine sous-cutanée 4000 UI deux fois par jour, enoxaparine sous-cutanée 2000 UI deux fois par jour si l'indice de masse corporelle était inférieur à 20 kg/m^2, enoxaparine sous-cutanée 6000 UI deux fois par jour si l'indice de masse corporelle était supérieur à 30 kg/m^2) et thromboprophylaxie curative (enoxaparine sous-cutanée 100 UI/kg deux fois par jour, héparine non fractionnée intra-veineuse adaptée à une activité anti-Xa).

Définition de l'intensité du support ventilatoire

Nous avons constitué trois groupes de patients selon l'intensité de leur support ventilatoire : 1) oxygénothérapie aux lunettes avec des débits allant jusqu'à sept litres/minute; 2) oxygénothérapie à haut débit recevant une oxygénation à haut débit (OHD) par canule nasale avec des débits allant jusqu'à 60 litres/minute et des taux de fraction inspirée d'0_2 allant jusqu'à 100 % (les patients ayant nécessité par la suite une ventilation invasive n'ont pas été inclus dans ce groupe) ; 3) ventilation invasive (comprenant les patients ayant nécessité initialement une oxygénothérapie à haut débit).

Recueil des autres données

Les caractéristiques démographiques, les antécédents, les données cliniques et biologiques, la nécessité d'un support transfusionnel ainsi que les principaux évènements de morbi-mortalité (durée de séjour en réanimation, durée d'hospitalisation, nombre de défaillance d'organe, mortalité) ont été recueillis. Les pathologies cardiovasculaires ont été définies par la présence d'une coronaropathie, d'une maladie neuro-vasculaire, d'un anévrisme de l'aorte abdominale, d'une maladie carotidienne extra-crânienne, ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Pour chaque patient nous avons calculé le score de Caprini pour évaluer le risque d'événement thrombotique veineux (ETV) ainsi que le score VTE-bleed pour évaluer le risque de saignement (12-13). Pour les patients hospitalisés en Médecine intensive Réanimation la localisation de chaque voie veineuse centrale a été collectée ainsi que le nombre de séances de décubitus ventral réalisé (séances de 16 à 20 heures). Pour les patients présentant une thrombose durant leur hospitalisation, le nombre de séances de décubitus ventral avant l'événement a été recueilli.

Nous avons évalué l'incidence des ETV et des hémorragies en fonction du régime de thromboprophylaxie et du support ventilatoire utilisé.

Un électrocardiogramme douze dérivations était réalisé pour chaque patient à l'admission afin de rechercher des signes de surcharge ventriculaire droite (fibrillation auriculaire, négativation des ondes T dans les dérivations V1 à V4, un pattern QR ou S1Q3, ou un bloc de branche droit complet ou incomplet) (9).

L'ensemble des échocardiographies doppler a été réalisé par des opérateurs entrainés selon les recommandations (14). Une mauvaise échogénicité était définie selon les critères suivants : pas de visualisation des valves atrio-ventriculaires, impossibilité de détecter deux segments et impossibilité d'aligner correctement le faisceau doppler pour obtenir un tracé satisfaisant. Nous avons recueilli les paramètres suivants : fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), les pics de vélocité de l'onde E et de l'onde A en doppler transmitral, les pics de vélocité de l'onde e' septale et latérale à l'anneau mitral en doppler tissulaire, le rapport E/A, le rapport E/e', les pressions artérielles pulmonaires sytoliques, l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide, le pic systolique (S) de la vitesse de l'anneau tricuspide en doppler tissulaire et le rapport de la surface télédiastolique ventriculaire droite/surface télédiastolique ventriculaire gauche.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel Rstudio (*RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL http://www.rstudio.com/.).* Les variables continues sont présentées sous forme de médiane avec leurs 25ème et 75ème quartiles. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de pourcentages. Pour comparer les variances des variables suivant une loi de distribution normale nous avons utilisé le test de Fischer ou du Chi-2 en fonction de l'effectif. Pour les variables n'ayant pas une distribution normale le test non paramétrique de Kruskall Wallis a été utilisé. Pour déterminer des odds ratio concernant l'impact du régime d'anticoagulation sur la survenue d'un ETV nous avons réalisé une régression logistique univariée puis multivariée en ajustant sur le type de support ventilatoire. Le modèle utilisé a été sélectionné en utilisant le critère d'information d'Akaike.

Résultats

Durant la période de l'étude, 223 patients ont été hospitalisés pour une forme sévère de COVID. Onze patients n'ont pas été inclus en raison d'une limitation des thérapeutiques actives. 79 patients ont été exclus : 68 pour manque de données échocardiographiques et 11 pour mauvaise échogénicité.

Au total, 133 patients ont été inclus : 38 patients sous oxygénothérapie simple, 24 patients sous oxygénothérapie à haut débit, et 71 patients en ventilation mécanique (Flow Chart, Figure 1).

Caractéristiques de la population

L'âge médian de la population était de 69 ans [59-75] avec un sex ratio en faveur d'une population masculine (77%/33%). Les principaux antécédents retrouvés étaient l'hypertension artérielle (50%), la dyslipidémie (40%), le diabète (36%) et les pathologies cardio-vasculaires (26%). L'indice de masse corporelle médian était de 27.5 [24.6-35]. Les caractéristiques générales de la population sont décrites dans le Tableau 1.

Caractéristiques des patients selon la présence d'un ETV et caractéristiques des ETV

Toutes les caractéristiques des patients selon la présence d'un ETV ou pas, et les caractéristiques des ETV sont présentés respectivement Tableau 1 et 2.

Au total, 44 patients ont présenté un évènement thrombotique veineux correspondant ainsi à un taux d'incidence de 33% parmi toute la population. Parmi ces ETV, 28 étaient des thromboses veineuses profondes (63 % des ETV), et 10 des thromboses veineuses superficielles (22.7% des ETV). Les thromboses étaient principalement localisées aux membres inférieurs (55.5%). Les thromboses diagnostiquées aux membres supérieurs et dans le territoire cave supérieur (31.8%) étaient liées à l'implantation d'un cathéter périphérique ou central.

Dix embolies pulmonaires ont été diagnostiquées (22.7% des ETV) soit un taux d'incidence de 7.5%, six dépistées après dégradation respiratoire ou hémodynamique et quatre après réalisation d'une échocardiographie. Quatre des patients (40%) présentant une embolie pulmonaire avait une thrombose veineuse profonde localisée aux membres inférieurs.

Les patients ayant présenté un ETV avaient un score de Caprini plus élevé (9 [8-10] contre 7 [7-9] p= 0.003), ainsi qu'un niveau de D-Diméres, leucocytes, et de troponine plasmatique significativement plus élevé à l'admission.

La mortalité était plus importante en présence d'un ETV (10 (23%) vs. 9 (10%) décès, p=0.05). La survenue d'un ETV était également associée à une morbidité plus importante : durée d'hospitalisation plus longue (15 [8-33] contre 9 [6-14] jours, p=002), plus de recours aux amines vasopressives et à la ventilation mécanique (respectivement 70% vs. 40% et 68% vs. 46%, avec p=0.005 et p=0.016).

Incidence des hémorragies

L'ensemble des caractéristiques des patients selon la présence d'un évènement hémorragique est détaillé Tableau 3.

Trente-trois patients ont présenté un évènement hémorragique soit 24.8% de toute la population : 19 (14%) évènements hémorragiques étaient mineurs et 14 (11%) étaient majeurs. Les hémorragies majeures dépistées étaient les suivantes : hémorragie digestive (6), hématome musculaire (2), saignement sur cathéter (2), saignement sur trachéotomie (1), hémoptysie sur atélectasie (1), rupture de rate (1) et hématome intra cérébral (1). Deux hémorragies ont été directement responsables d'un décès (hématome du psoas et hématome intra-cérébral). Les hémorragies mineures dépistées étaient les suivantes : hématurie (6), hémorragie digestive (4), épistaxis (3), saignement sur cathéter (2), hématome musculaire (2), hémorroïdes (2).

Le score VTE-bleed n'était statistiquement pas plus élevé chez les patients ayant présenté une hémorragie (3.5 [1.5-3] vs. 3 [1.5-3.25], p=0.5). Les patients ayant présenté une hémorragie avaient un score SOFA à l'admission plus sévère (8 [2-9] vs. 3 [2-6], p=0.007) et ont présenté plus d'ETV (18 (55%) contre 26 (26%), p=0.002). La survenue d'un évènement hémorragique n'était pas associée à une augmentation plus significative de la mortalité (6 (18%) vs. 10 (10%) décès, p=0.230). Cependant, les patients ayant eu une hémorragie avaient une durée de séjour plus longue (22 [11-38] vs. 9 [6-14] jours, p=0.003) et ont nécessité plus de suppléance d'organe.

Incidence des ETV et des évènements hémorragiques en fonction du régime d'anticoagulation

L'ensemble des caractéristiques selon le régime de thromboprophylaxie intiale est présenté Tableau 4.

Au total, 19 patients (14.3%) ont reçu initialement une thromboprophylaxie préventive simple, 84 (63.1%) une thromboprophylaxie intermédiaire et 30 (22.6%) une thromboprophylaxie curative. La survenue d'un ETV était d'autant plus basse que l'intensité de la thromboprophylaxie était élevée (thromboprophylaxie standard : 14 (74%), renforcée : 23

(27%), et curative : 7 (23%) ETV, p=0.001). En régression logistique univariée, l'anticoagulation préventive simple était associée à la survenue d'un ETV avec un odds ratio à 7.8 (IC 95% [2.7-25.9], p=0.001), alors que les régimes intermédiaire et curatif tendaient à en réduire le risque (respectivement odds ratio à 0.5 ([IC 95% [0.2-1.05], p=0.06]] et 0.5 [IC 95% [0.19-1.33], p=0.004]). En analyse multivariée après ajustement sur le niveau de support ventilatoire le régime préventif reste associé à la survenue d'un ETV avec un odds ratio à 9.9 (IC 95% [3.01-39.9], p=0.01).

Il n'a pas été constaté de différence de survenue d'hémorragie en fonction du régime de thromboprophylaxie initiale (régime préventif : 5 (26%), intermédiaire : 17 (20%), curatif : 11 (37%) évènements hémorragiques, p= 0.180), de même que pour les besoins transfusionnels. Aucune différence de mortalité n'a été constatée entre les différents régimes de thromboprophylaxie. Cependant, 2 décès ont été en lien direct avec une hémorragie compliquant une anticoagulation curative.

Au total, 61% des patients ont vu leur régime d'anticoagulation modifiée en faveur d'une anticoagulation curative soit après diagnostic d'une thrombose veineuse profonde soit après diagnostic d'une arythmie supra-ventriculaire potentiellement cardio-embolique. L'incidence d'hémorragie en fonction de l'anticoagulation administrée au moment de l'hémorragie était proportionnelle à l'intensité de l'anticoagulation (anticoagulation préventive simple : 0 (0%), anticoagulation préventive renforcée 7 (12%), et anticoagulation curative 26 (37%) évènements hémorragiques, p=0.004).

En analysant uniquement les hémorragies ayant lieu durant la thromboprophylaxie initiale et exclu celles ayant survenue après intensification de l'anticoagulation, l'incidence était aussi proportionnelle mais sans que cela soit significatif (régime préventif : 0 (0%), intermédiaire : 11 (13%), curatif : 5 (17%) évènements hémorragiques, p=0.210).

Incidence des ETV et des évènements hémorragiques en fonction du niveau de support ventilatoire

L'ensemble des caractéristiques des patients selon le niveau du support ventilatoire est détaillé Tableau 5.

Trente-huit patients ont bénéficié d'une oxygénation simple (28.5%), 24 d'une OHD (18.8%) et 71 ont nécessité le recours à une ventilation mécanique (53.3%). Le régime de thromboprophylaxie était plus agressif (intermédiaire renforcée ou curative) chez les patients en OHD et sous ventilation mécanique que les patients sous oxygénothérapie simple. Malgré cela, l'incidence des ETV tendait à être d'autant plus élevée que l'intensité du support ventilatoire était importante (8 (21%) pour les patients sous oxygénation simple, 6 (25%) pour

les patients sous OHD et 30 (42%) pour les patients sous ventilation invasive, p=0.053). Cette tendance plus importante de présenter un évènement thrombotique veineux pour les groupes OHD et ventilation mécanique était confirmée en régression logistique univariée avec un odds ratio à 2.74 (IC 95% [1.14-7.19], p=0.049). Malgré une thromboprophylaxie plus agressive chez les patients graves (sous OHD et en ventilation mécanique), l'incidence d' événements hémorragiques n'était significativement pas différente selon l'intensité du support ventilatoire (8 (21%) pour le groupe oxygénation simple, 3 (12%) pour le groupe OHD et 22 (31%) hémorragies pour le groupe ventilation invasive, p=0.160).

Discussion

Dans notre étude, nous avons retrouvé chez les patients hospitalisés pour une COVID-19 sévère un taux d'incidence globale d'événements thrombotiques veineux de 33%. La présence d'un ETV était associé à une majoration de la morbi-mortalité. Ces résultats confirment une incidence de thromboses élevée dans la COVID-19 (12-13-14) et une surmortalité chez les patients présentant un événement thrombotique (3-4).

Notre étude est la première à notre connaissance à analyser de manière prospective l'incidence de thromboses et de saignements selon les 3 niveaux d'anticoagulation et les 3 niveaux de support ventilatoire couramment utilisés.

Elle est également la première à étudier une stratégie de dépistage d'embolie pulmonaire par échocardiographie dans la COVID-19.

Une thromboprophylaxie préventive simple était associée à un surrisque d'ETV comparé aux régimes de thromboprophylaxie intermédiaire renforcée et curative qui tendaient à en réduire le risque. Cependant, aucune différence de mortalité n'était retrouvée entre les différents régimes de thromboprophylaxie, en particulier ni la thromboprophylaxie intermédiaire renforcée ni l'anticoagulation curative n'ont amélioré la mortalité.

Concernant les événements hémorragiques, nous avons observé une incidence de 24.8 %. L'incidence des hémorragies ayant directement eu lieu pendant la thromboprophylaxie semblait proportionnelle à l'intensité de la thromboprophylaxie mais sans que cela soit statistiquement significatif en raison probablement d'un manque de puissance. Au total, 61% des patients ont vu leur anticoagulation majorée après la thromboprohylaxie initiale et l'incidence des hémorragies était alors statistiquement proportionnelle à l'intensité de l'anticoagulation utilisée au moment de l'hémorragie. En analysant les hémorragies durant la globalité du séjour selon la thromboprophylaxie initiale et non en fonction de l'anticoagulation administrée durant l'hémorragie, l'incidence n'était pas différente selon le type de

thromboprophylaxie. Ainsi, par exemple les patients avec une thromboprophylaxie initialement préventive avait une incidence d'hémorragie similaire aux patients ayant reçu une thromboprophylaxie curative. Au vu de tous ces résultats, il est possible que les hémorragies imputées au régime de thromboprophylaxie préventive initiale soit en fait liées à l'anticoagulation curative nécessaire par la suite pour traiter les ETV ou arythmies supra-ventriculaires ayant eu lieu au cours de l'hospitalisation.

Nous avons confirmé que l'anticoagulation curative diminuait l'incidence d'ETV sans majorer le risque hémorragique par rapport à une anticoagulation préventive (7-8). Cependant, la mortalité n'était pas différente selon les groupes de thromboprophylaxie. La plateforme REMAP-CAP pour l'anticoagulation curative, et l'essai INSPIRATION pour la thrombopropylaxie préventive renforcée ont également observé de manière prospective l'absence d'amélioration de morbi-mortalité avec ces 2 régimes par rapport à une thromboprophylaxie préventive seule (15-16). Dans ces 2 essais, il n'était pas prévu un dépistage systématique par échographie-doppler des ETV.

Dans notre étude, l'OHD qui concerne des patients dont la gravité est intermédiaire tendait à être associée à une incidence d'ETV aussi intermédiaire entre celle du régime prophylactique simple et celle du régime curatif. L'incidence d'ETV semble ainsi proportionnelle à l'intensité du support ventilatoire. Le niveau d'inflammation (CRP, procalcitonine plasmatique, leucocytose) était également lui aussi proportionnel à l'intensité du support ventilatoire et peut en partie expliquer cette constatation. L'incidence des hémorragies n'était en revanche pas proportionnelle à l'intensité du niveau de support ventilatoire et était similaire entre les différents groupes.

Le screening des embolies pulmonaires dans notre étude était guidé par la clinique et par échocardiographie. L'incidence d'embolie pulmonaire de notre étude (7.5%) était similaire à celle rapportée dans un registre français mutlicentrique (8%) et dans une récente méta-analyse (10%) (4-8). Cette stratégie peu invasive par rapport à un angioscanner thoracique systématique minimise le risque d'insuffisance rénale liée aux produits de contraste iodée décrit dans la COVID-19 (10). Notre étude est la première à notre connaissance à décrire une stratégie de screening par un examen systématique.

Cette étude présente de nombreuses limites, notamment l'absence de randomisation concernant le régime d'anticoagulation initial. Cependant les pratiques médicales étant les mêmes dans les différents secteurs d'hospitalisation inclus dans notre étude les pratiques restent comparables. Les effectifs par sous-groupes de thromboprophylaxie et de support ventilatoire sont faibles minimisant la puissance statistique des résultats. Cependant, l'effectif global est important pour une cohorte prospective avec screening échographique

systématique. Par ailleurs, nous n'avons pas recueillis les évènements thrombotiques artériels car le recueil systématique était difficilement réalisable. Il est possible que nous ayons sous-estimé l'incidence d'évènements thrombotiques dans leur globalité. Enfin, notre étude étant prospective et l'infection à SARS Cov-2 étant une nouvelle pathologie, les pratiques ont changé en fonction du temps et de la littérature médicale pouvant créer une hétérogénéité de prise en charge entre les patients inclus au début et à la fin de l'étude. D'autres études comparant de manière randomisée les différents régimes de thromboprophylaxie et avec screening échographique systématique sont nécessaires.

Conclusion

L'incidence des ETV est élevée dans les formes sévère de COVID-19. Cette incidence est d'autant plus importante que le niveau d'oxygénation est élevé et est associée à une augmentation de la morbi-mortalité. L'incidence des ETV est d'autant plus faible que la thromboprophylaxie est élevée sans observer de majoration du risque hémorragique, mais sans non plus diminuer la mortalité.

Bibliographie

1. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation. 19 mai 2020;141(20):1648-55.

2. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 25 sept 2020;

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

4. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. Eur Heart J. 1 juill 2020;41(32):3058-68.

5. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. sept 2020;158(3):1143-63

6. Helms J, Severac F, Merdji H, Schenck M, Clere-Jehl R, Baldacini M, et al. Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study. Ann Intensive Care. 25 janv 2021;11(1):14.

7. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Godet J, Poissy J, Garrigue D, et al. Impact of High-Dose Prophylactic Anticoagulation in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. Chest. 16 janv 2021

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

9. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 1 nov 2019;40(42):3453-5.

10. Selby NM, Forni LG, Laing CM, Horne KL, Evans RD, Lucas BJ, et al. Covid-19 and acute kidney injury in hospital: summary of NICE guidelines. BMJ. 26 mai 2020;369:m1963.

11. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. avr 2005;3(4):692-4.

12. Zhou H, Hu Y, Li X, Wang L, Wang M, Xiao J, et al. Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Medical Inpatients using the Padua Prediction Score and Caprini Risk Assessment Model. J Atheroscler Thromb. 1 nov 2018;25(11):1091-104.

13. Klok FA, Barco S, Turpie AGG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, et al. Predictive value of venous thromboembolism (VTE)-BLEED to predict major bleeding and other adverse events in a practice-based cohort of patients with VTE: results of the XALIA study. Br J Haematol. nov 2018;183(3):457-65.

14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. mars 2015;16(3):233-70.

15. Remap-Cap T, ACTIV-4a, Investigators A, Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. medRxiv. 12 mars 2021;2021.03.10.21252749.

16. 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. 18 mars 2021;

Annexes

Figure 1 Flow-chart de l'étude

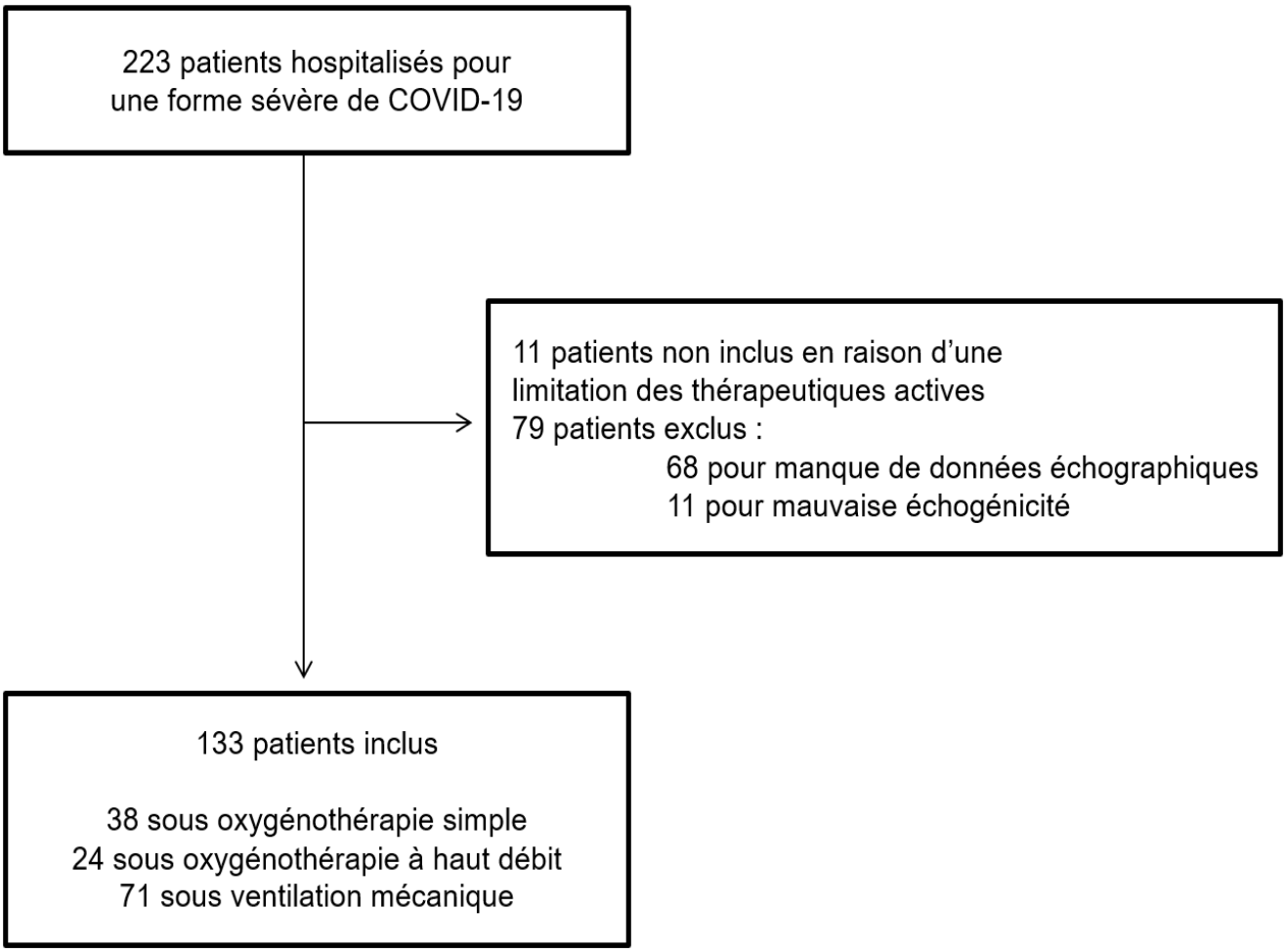

Tableau 1 Caractéristiques des patients à l'admission selon la présence ou pas d'un ETV

	Total (*N* = 133)	Patient avec ETV (*N* = 44)	Patient sans ETV (*N* = 89)	*P*
Age, années	69 [59-75]	71 [56-75]	67[58-74]	0.521
Sex ratio, (no. (%) Homme/no. (%) Femme)	103 (77)/ 30 (23)	39 (89)/5 (11)	64 (72)/25 (28)	0.032
Score de Caprini	8 [7-9]	9 [8-10]	8 [7-9]	0.003
Score IGS 2	34 [27.5-45]	37.5 [32-45.8]	33 [27-44]	0.088
Score SOFA	4 [2-7]	5 [3-8]	3 [2-7]	0.017
Comorbidités				
Hypertension artérielle, n. (%)	67 (50)	25 (57)	42 (47)	0.320
Diabète, n. (%)	48 (36)	13 (30)	35 (39)	0.271
Tabagisme, n. (%)	26 (20)	11 (25)	15 (17)	0.274
Dyslipidémie, n. (%)	53 (40)	19 (43)	34 (38)	0.582
Antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse, n. (%)	9 (6.8)	6(6.7)	3 (6.8)	1.000
Antécédent de thrombophilie, n. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000
Maladies cardio-vasculaires [a], n. (%)	35 (26)	15 (34)	20 (22)	0.150
Maladies respiratoires chroniques, n. (%)	27 (20)	8 (18)	9 (21)	0.670
Néoplasie, n. (%)	18 (14)	7 (16)	11 (12)	0.570
Indice de Masse Corporelle, kg/m²	27.5. [24.6-30.5]	26.7 [24.5-30.1]	27.8 [24.7-31]	0.141
Paramètres biologiques, médiane				
D-Dimères, µg/L	1088 [653-1936]	1834 [903-5536]	948 [634-1341]	0.007
Fibrinogène, g/L	6.1 [5.2-7.6]	6.1 [5.5-7.6]	6.1 [4.8-7.6]	0.784
Prothrombine, %	82.5 [71-91]	83.5 [69-90]	82 [72-91]	0.722
Temps de Céphaline Activée, secondes	30 [28-33]	30.5 [28.6-33.8]	30.2 [28.5-32.8]	0.823
Clairance de la créatinine, mL/min	83 [60-96]	75 [48-95]	85 [65-97]	0.113
Proteine C reactive, mg/L	132 [75-211]	145 [80-196]	124 [68-211]	0.270
Procalcitonine, ng/mL	0.24 [0.11-0.73]	0.35 [0.17-1.83]	0.18 [0.10-0.50]	0.590
Leucocytes, $x10^9$/L	7.8 [5.5-10;2]	8.4 [6.6-12.8]	7.6 [5.2-9.9]	0.029
Neutrophiles, $x10^9$/L	6.4 [4.4-8.7]	7.6 [5.4-11.5]	6.1 [4.3-8.2]	0.009
Lymphocytes, $x10^9$/L	0.8 [0.5-1.1]	0.79 [0.5-1.03]	0.8 [0.5-1.1]	0.710
Hemoglobine, g/dL	12.7 [11.5-14.0]	12.9 [11.9-14.2]	12.7 [11.4-13.9]	0.354
Plaquettes, $x10^9$/L	227 [172-271]	234 [168.5-273]	226 [173-266]	0.609
Troponine plasmatique, ng/ml	18.5 [16-52.8]	39.5 [16-104]	16 [16-36]	0.018
Troponine plasmatique positive J0, n (%)	39 (30)	19 (44)	20 (23)	0.013
B-type natriuretic peptide, pg/ml	65.5 [30-140]	67 [30-146]	64 [31-132]	0.740
Traitement spécifique de la COVID-19				
Traitement anti-viral, n. (%)	33 (25)	16(36)	17 (19)	0.033
Corticothérapie systémique, n. (%)	96 (72)	33 (75)	63 (71)	0.610
Tocilizumab, n. (%)	21 (16)	7 (16)	14 (16)	0.980
Thromboprophylaxie initiale, n. (%)				0.002
Préventive	19 (14)	14 (74)	5 (25)	-
Intermédiaire	84 (63)	23 (27)	61 (73)	-
Curative	30 (23)	7 (23)	23 (77)	-
Hémorragie, n (%)	33 (25)	18 (41)	15 (17)	0.006
Hémorragie majeure	14 (11)	9 (20.5)	5 (6)	0.015
Hémorragie mineure	19 (14)	9 (20.5)	10 (11)	0.086
Transfusion, n (%)	27 (20)	16 (36)	11 (12)	0.003
Nombre d'échocardiographies et doppler veineux	2.5 [2-3]	3 [2-3.25]	2 [2-3]	0.054
Mortalité, n. (%)	16 (12)	10 (23)	6 (6.7)	0.002
Durée d'hospitalisation, jours	10 [7-19]	15 [8-33]	9 [6-14]	0.002
Signes électrocardiographiques de surcharge VD, no. (%)	35 (26.3)	14 (31.8)	21 (23.5)	0.270
Paramètres échocardiographiques à l'admission				
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	62 [55-69]	60 [55-66]	63 [57-69]	0.874
E/A	0.890 [0.720-1.07]	0.950 [0.785-1.16]	0.880 [0.713-1]	0.077
E/e' moyenné	7.85 [6.33-9]	7.91 [6.3-8.82]	7.8 [6.33-9.31]	0.725
Pressions artérielles pulmonaires systoliques (mmHg)	25 [5-39.2]	25 [7.5-38]	25 [5-37]	0.754
Excursion tricusipdienne systolique du plan de l'anneau (mm)	22 [19-25]	20 [19-25]	22 [19-25.5]	0.342
Pic systolique (S) de la vitesse de l'anneau tricuspide (cm/s)	13 [12-16]	14 [12-16]	13 [12-16]	0.720
Surface télédiastolique VD/VG	0.34 [0.24-0.47]	0.38 [0.28-0.50]	0.32 [0.23-0.45]	0.305

Les données sont exprimées en nombre (%) ou médianes (25ème-75ème percentiles). n.= nombre de patients, COVID-19=Coronavirus disease 2019, E=pic de vélocité de l'onde E, A=pic de vélocité de l'onde A, e' moyennée=moyenne du pic de vélocité de l'onde e' septale et latérale à l'anneau mitral, ETV=évènement thrombotique veineux, IGS2=Index de Gravité Simplifié 2, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, VD=ventriculaire droite, VG=ventriculaire gauche.

Tableau 2 Description des évènements thrombotiques veineux

	Evènements thrombotiques veineux (*N* = 44)
Thrombose veineuse profonde, n (%)	28 (63.6)
Embolie pulmonaire, n (%)	10 (22.7)
Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire concomitantes, n. (%)	4 (9.1)
Thrombose veineuse superficielle, n. (%)	10 (22.7)
Localisation de l'ETV	
Membre inférieur, n. (%)	24 (54.5)
Proximale, n. (%)	12 (27.2)
Distale, n. (%)	12 (27.2)
Bilatérale, n. (%)	3 (6.8)
Membre supérieur et territoire cave supérieur, n. (%)	14 (31.8)
EP proximale, n. (%)	6 (13.6)
EP distale, n. (%)	4 (9.1)
ETV symptomatique n. (%)	18 (40.9)
TVP symptomatique, n. (%)	12 (27.2)
Douleur, n. (%)	5 (11.3)
Inflammation locale, (%)	4 (9.1)
Dysfonction de cathéter, no (%)	2 (4.5)
Bacteriémie, n. (%)	6 (13.6)
Thrombose sur cathéter, n. (%)	18 (40.9)
Central, n. (%)	14 (31.8)
Périphéphérique, n. (%)	4 (9.1)
Délais entre l'hospitalisation et l'ETV, jours	9 [4.25-11.8]

Les données sont exprimées en moyenne (%) ou médiane (25ème-75ème percentile). n.=nombre de patients, ETV=évènement thrombotique veineux, EP=embolie pulmonaire, TVP =Thrombose veineuse profonde, TVS=thrombose veineuse superficielle

Tableau 3 Caractéristiques de la population selon la survenue d'un évènement hémorragique

	Total (*N* = 133)	Evènement hémorragique (*N* = 33)	Pas d'évènement hémorragique (*N* = 100)	*P*
Age, années	69 [59-75]	71 [59-77]	68.5 [59-74]	0.380
Sex-ratio, (no. (%) Homme/no. (%) Femme)	103 (77)/ 30 (23)	26 (79)/7 (21)	77 (77)/23 (23)	0.830
Score de Caprini	8 [7-9]	9 [8-10]	8 [7-9]	0.003
Score IGS 2	34 [27.5-45]	37.5 [31.8-47.2]	33 [27-42.5]	0.031
Score SOFA	4 [2-7]	8 [2-9]	3 [2-6]	0.007
Comorbidités				
Hypertension artérielle, n. (%)	67 (50)	18 (55)	49 (49)	0.580
Diabète, n. (%)	48 (36)	12 (36)	36 (36)	0.971
Tabagisme, n. (%)	26 (20)	5 (15)	21 (21)	0.460
Dyslipidémie, n. (%)	53 (40)	14 (42)	39 (39)	0.730
Antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse, n. (%)	9 (6.8)	3 (9.1)	6 (6)	0.690
Antécédent de thrombophilie, n. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000
Maladies cardio-vasculaires, n. (%)	35 (26)	11 (33)	24 (24)	0.290
Maladies respiratoires chroniques, n. (%)	27 (20)	3 (9.1)	24 (24)	0.065
Néoplasie, n. (%)	18 (14)	5 (15)	13 (13)	0.770
Indice de Masse Corporelle, kg/m²	27.5. [24.6-30.5]	26.9 [25.8-31]	27.5 [24.5-32]	0.520
Paramètres biologiques, médiane				
D-Dimères, µg/L	1088 [653-1936]	1588 [952-4717]	981 [635-1830]	0.022
Fibrinogène, g/L	6.1 [5.2-7.6]	5.8 [5.4-7.4]	6.46 [5.4-7.6]	0.914
Prothrombine, %	82.5 [71-91]	81 [72-87]	83 [71-92]	0.240
Temps de Céphaline Activée, secondes	30 [28-33]	31.5 [28.6-34.8]	30.2 [28.4-32.8]	0.160
Clairance de la créatinine, mL/min	83 [60-96]	70 [38-94]	86 [65-97]	0.052
Protéine C reactive, mg/L	132 [75-211]	127 [68-171]	136 [76-213]	0.780
Procalcitonine, ng/mL	0.24 [0.11-0.73]	0.38 [0.19-1.1]	0.19 [0.10-0.59]	0.026
Leucocytes, $x10^9$/L	7.8 [5.5-10;2]	8 [6.5-10.7]	7.6 [5.2-10.1]	0.370
Neutrophiles, $x10^9$/L	6.4 [4.4-8.7]	6.7 [4.5-9.6]	6.3 [4.2-8.6]	0.284
Lymphocytes, $x10^9$/L	0.8 [0.5-1.1]	0.7 [0.5-0.9]	0.8 [0.5-1.1]	0.190
Hemoglobine, g/dL	12.7 [11.5-14.0]	12.6 [11.9-14.2]	12.7 [11.5-14]	0.954
Plaquettes, $x10^9$/L	227 [172-271]	216 [166-252]	229 [185-272]	0.740
Troponine plasmatique, ng/ml	18.5 [16-52.8]	49 [19-87]	16 [16-39.5]	0.008
Troponine plasmatique positive J0, n (%)	39 (30)	17 (53)	22 (22)	0.006
BNP, pg/ml	65.5 [30-140]	83.5 [49-164]	62 [25.8-138]	0.110
Traitement spécifique de la COVID-19				
Traitement anti-viral, n. (%)	33 (25)	9(27)	24 (24)	0.710
Corticothérapie systémique, n. (%)	96 (72)	23 (70)	73 (73)	0.715
Tocilizumab, n. (%)	21 (16)	8 (24)	13 (13)	0.120
Groupe				0.160
Secteur, n (%)	38 (29)	8 (24)	30 (30)	-
Oxygénothérapie à haut débit, n (%)	24 (18)	3 (9.1)	21 (21)	-
Ventilation mécanique invasive, n (%)	71 (53)	22 (67)	49 (49)	-
Thromboprophylaxie initiale				0.18
Préventive	19 (14)	5 (15)	14 (14)	-
Intermédiaire	84 (63)	17 (52)	67 (67)	-
Curative	30 (23)	11 (33)	19 (19)	-
Hémorragie durant la prophylaxie initiale, n (%)	13 (9,7)	13 (39)	0 (0)	0.006
Régime d'anticoagulation le jour de l'hémorragie				0.004
Préventif, n (%)		0 (0)	-	
Intermédiaire, n (%)		7 (12)	-	
Curative, n (%)		26 (37)	-	
Transfusion, n (%)	27 (20)	16 (36)	11 (12)	0.003
Evènement thrombotique veineux	44 (33)	18 (55)	26 (26)	0.002
Nombre de suppléance d'organe				0.009
0	61 (46)	10 (30)	51 (51)	-
1	6 (4,5)	0 (0)	6 (6)	-
2	54 (41)	16 (48)	38 (38)	-
3	12 (9)	7 (21)	5 (5)	-
Durée d'hospitalisation, jours	10 [7-19]	22 [11-38]	9 [6-14]	0.003
Mortalité, n. (%)	16 (12)	6 (18)	10 (10)	0.230

Les données sont exprimées en nombre (%) ou médianes (25ème-75ème percentiles). n.= nombre de patients, IGS2=Index de Gravité Simplifié 2, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment, COVID-19=Coronavirus disease 2019

Tableau 4 Caractéristiques des patients selon leur régime de thromboprophylaxie initiale

	Thrombophylaxie préventive (*N* = 19)	Thrombophylaxie intermédiaire renforcée (*N* = 84)	Thrombophylaxie curative (*N* = 30)	*p* value
Age, années	71 [53.5-73.5]	68.5 [58-74.2]	69 [51.8-77.8]	0.440
Sexe ratio, (n. (%) Masculin/n. (%) Féminin)	16 (84) / 3 (16)	64 (76) / 20 (24)	23 (77) / 7 (23)	0.790
Score de Caprini	9 [8-10]	8 [7-9]	8.5 [8-10]	0.008
Score IGS2	29 [19-41]	33 [27.8-42.8]	42 [34-47]	0.019
Score SOFA	3 [1-8]	3 [2-6]	7 [3.25-8]	0.014
Support respiratoire				0.042
Oxygénothérapie simple, n (%)	8 (42)	26 (31)	4 (13)	-
Oxygénothérapie Haut Débit, n (%)	1 (5)	19 (23)	4 (13)	-
Ventilation Mécanique Invasive, n (%)	10 (53)	39 (46)	22 (73)	-
Comorbiditées				
Hypertension artérielle, n. (%)	9 (47)	42 (50)	16 (53)	0.910
Diabète, n. (%)	8 (42)	30 (36)	10 (33)	0.830
Tabagisme, n. (%)	8 (42)	16 (19)	2 (6)	0.012
Dyslipidémie, n. (%)	8 (42)	31 (37)	14 (47)	0.635
Antécédent de MTEV, n. (%)	1 (5.3)	3 (3.6)	5 (17)	0.044
Trombophilie, n. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000
Maladies cardio-vasculaires [a], n. (%)	7 (37)	17(20)	11 (37)	0.110
Maladies respiratoire chronique, n. (%)	4 (21)	19 (23)	4 (13)	0.630
Néoplasie, n. (%)	1 (5.3)	15 (18)	2 (6.7)	0.243
Indice de masse Corporelle, kg/m²,	26.8 [24.4-30.3]	27.9 [24.6-30.6]	26.4 [24.8-30.7]	0.751
Paramètres biologiques, médiane				
D-Dimères, µg/L	1780 [1155-5606]	1033 [652-1834]	1003 [680-1619]	0.067
Fibrinogène, g/L	6.07 [5.1-7.17]	6.1 [5.27-7.64]	6.9 [5.78-7.92]	0.270
Taux de prothrombine, %	83 [70-91]	82 [73-90]	85 [69-93]	0.930
Temps de céphaline activé, secondes	31.7 [30.1-34]	29.6 [27.7-32]	32.2 [29.7-42]	0.007
Clairance de la créatinine, mL/min	68 [48.5-95]	83 [64-100]	85 [65-94]	0.356
Protéine C reactive, mg/L	157 [84-181]	114 [75-200]	166 [70.-236]	0.450
Procalcitonine, ng/mL	0.38 [0.13-0.73]	0.18 [0.1-0.46]	0.43 [0.2-1.17]	0.036
Leucocytes, $x10^9$/L	7.0 [4.1-8.6]	7.9 [5.8-9.9]	8.4 [6.4 -11.2]	0.045
Polynucléaires neutrophiles, $x10^9$/L	6.9 [5.6-10.8]	7.5 [5.2-9.9]	7.3[5.3-9.4]	0.005
Lymphocytes, $x10^9$/L	0.9 [0.6-1.2]	0.8 [0.5-1]	0.7 [0.45-1]	0.470
Hémoglobine, g/dL	13.2 [12.7-15.1]	12.7 [11.5-14]	12.6 [11.4-13.8]	0.065
Plaquettes, $x10^9$/L	217 [151-254]	227 [187-259]	250 [172-299]	0.250
Troponine plasmatique, ng/mL	29.5 [16-348]	16 [16-35]	53 [24-94]	0.006
Troponine plasmatique positive à J0	7 (37)	16 (20)	16 (55)	0.006
BNP, pg/mL	48.5 [20.5-142]	55 [30-128]	117 [69.5-154]	0.058
Traitement spécifique de la COVID-19				
Antiviral, n. (%)	12 (63)	15 (8)	6 (20)	0.001
Corticothérapie systémique, n. (%)	9 (47)	67 (80)	20 (67)	0.013
Tocilizumab, n. (%)	1 (5.3)	14 (17)	6 (20)	0.380
Evènement thrombotique veineux, n (%)	14 (74)	23 (27)	7 (23)	0.001
Hémorragie globale, n (%)	5 (26)	17 (20)	11 (37)	0.180
Hémorragie majeure, n (%)	1 (5.3)	10 (12)	3 (10)	0.920
Hémorragie mineure, n (%)	4 (21)	7 (8.4)	8 (27)	0.028
Hémorragie durant la thromboprophylaxie initiale, n. (%)	0 (0)	11 (13)	5 (17)	0.210
Transfusion, n. (%)	5 (26)	14 (17)	8 (27)	0.360
Nombre d'échocardiographies et doppler veineux, médiane	3 [2-3.5]	2 [2-3]	3 [2-3]	0.033
Nombre de défaillances d'organe				0.016
0	9 (47)	44 (52)	8 (26.5)	-
1	0 (0)	3 (3.5)	3 (10)	-
2	6 (32)	34 (40)	14 (47)	-
3	4 (21)	3 (3.5)	5 (16.5)	-
Mortalité, n. (%)	3 (16)	12 (14)	4 (13)	1.000
Durée d'hospitalisation, jours	12 [6.5-29.5]	9 [6-15]	13.5 [9-26.5]	0.064
Durée de ventilation mécanique, médiane	28.5 [16.5-32.8]	8 [4-15]	11 [4.8-28.8]	0.024

Les données sont exprimées en nombre (%) ou médianes (25ème-75ème percentiles). n.= nombre de patients, COVID-19=Coronavirus Disease 2019, IGS2=Index de Gravité Simplifié 2, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment

Tableau 5 Caractéristiques des patients selon le niveau du support ventilatoire

	Oxygénation simple (*N* = 38)	Oxygénation à haut débit (*N* = 24)	Ventilation invasive (*N* = 71)	*P*
Age, années	68 [52-77]	63.5 [57.8-73]	70 [62-74]	0.390
Sexe, (n. (%) Masculin/n. (%) Féminin)	28 (74)/ 10 (26)	17 (71)/ 7 (29)	58 (82)/13 (18)	0.440
Score de Caprini	8 [7-8.7]	6.5 [5-8]	9 [8-10]	0.001
Score IGS2	27[19-32]	30.5 [23-40]	43 [34-47]	0.001
Score SOFA	1 [1-2]	3 [2-3]	7 [4.5-8]	0.001
Comorbiditées				
Hypertension artérielle, n. (%)	19 (50)	10 (42)	38 (54)	0.650
Diabète, n. (%)	14 (37)	6 (25)	14 (37)	0.440
Tabagisme, n. (%)	11 (29)	5 (21)	10 (14)	0.150
Dyslipidémie, n. (%)	10 (26)	10 (42)	33 (46)	0.120
Antécédent de MTEV, n. (%)	0 (0)	2 (8.3)	7 (9.9)	0.093
Trombophilie, n. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000
Maladies cardio-vasculaires, n. (%)	7 (18)	6(25)	22 (31)	0.360
Maladies respiratoires chroniques, n. (%)	11 (29)	3 (12)	13 (18)	0.270
Néoplasie, n. (%)	7 (18)	3 (12)	8 (11)	0.620
Indice de masse Corporelle, kg/m²,	24.6 [22.6-28.9]	28.1 [25.5-30]	28.1 [25.9-31]	0.007
Paramètres biologiques, médiane				
D-dimeres, µg/L	1134 [872-1692]	728 [518-1020]	1278 [660-3622]	0.027
Fibrinogène, g/L	6.03 [4.16-6.39]	6.67 [5.99-7.61]	6.5 [5.42-7.92	0.030
Taux de prothrombine, %	81.5 [72.8-91]	85.5 [71-89.5]	82 [70.5-91]	0.960
Temps de céphaline activé, seconde	30 [27.4-33.3]	30.0 [28.6-32.2]	30.7 [28.6-33.8]	0.650
Clairance de la créatinine, mL/min	80 [65-95]	90 [71-103]	83 [50-94]	0.180
Protéine C reactive, mg/L	86.8 [59.2-131]	148 [55.5-205]	162 [94.2-244]	0.001
Procalcitonine, ng/mL	0.130 [0.09-0.3]	0.170 [0.09-0.25]	0.42 [0.17-1.23]	0.001
Leucocytes, x10^9/L	7.0 [4.1-8.6]	7.9 [5.8-9.9]	8.4 [6.4 -11.2]	0.045
Polynucléaires neutrophiles, x10^9/L	4.9 [3.1-6.9]	6.9 [5-8.8]	7.3[5.3-9.4]	0.005
Lymphocytes, x10^9/L	0.9 [0.7-1.2]	0.8 [0.48-1.12]	0.7 [0.5-0.9]	0.008
Hémoglobine, g/dL	12.6 [11.6-14.0]	12.7 [11.4-13.2]	12.9 [11.8-14.1]	0.540
Plaquettes, x10^9/L	204 [152-247]	232 [203-299]	237 [173-274]	0.113
Troponine plasmatique, ng/mL	16 [16-37]	16 [16-21.2]	36 [16-72]	0.006
Troponine plasmatique positive à J0	4 (11)	3 (13)	32 (46)	0.001
B-type natriuretic peptide, pg/mL	46 [22.5-92]	85 [35.5-165]	87 [41-148]	0.037
Régime d'anticoagulation initial				0.042
Préventif, no. (%)	8 (21)	1 (4.2)	10 (14)	-
Intermédiaire, no. (%)	26 (66)	19 (79)	39 (55)	-
Curatif, no. (%)	4 (11)	4 (17)	22 (31)	-
Evènement thrombotique veineux, n (%)	8 (21)	6 (25)	30 (42)	0.053
Hémorragie globale, n (%)	8 (21)	3 (12)	22 (31)	0.160
Hémoragie majeure, n (%)	2 (5.3)	1 (4.2)	11 (16)	0.192
Hémorragie mineure, n (%)	6 (16)	2 (8.3)	11 (16)	0.710
Transfusion, n (%)	4 (11)	3 (12)	20 (28)	0.066
Nombre de défaillances d'organe, n (%)				0.001
0	38 (100)	22 (92)	0 (0)	-
1	0 (0)	0 (0)	7 (10)	-
2	0 (0)	2 (8)	52 (73)	-
3	0 (0)	0 (0)	12 (17)	-
Mortalité, n. (%)	0 (0)	1 (4.2)	15 (21)	0.004
Durée d'hospitalisation, jours	6 [4-8]	8 [5.2-12]	16 [10-29.5]	0.001

Les données sont exprimées en nombre (%) ou médianes (25ème-75ème percentiles). n.= nombre de patients, , IGS2=Index de Gravité Simplifié 2, SOFA=Sequential Organ Failure Assessment

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 la santé 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 le 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 mœurs.

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.