



HAL
open science

Profils comparatifs de biomarqueurs usuels et spécialisés de la coagulation et de la fonction endothéliale dans les maladies à coronavirus 2019 sévère et modérée : une étude prospective observationnelle

Giovanni Bousquet

► To cite this version:

Giovanni Bousquet. Profils comparatifs de biomarqueurs usuels et spécialisés de la coagulation et de la fonction endothéliale dans les maladies à coronavirus 2019 sévère et modérée : une étude prospective observationnelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03408705

HAL Id: dumas-03408705

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03408705v1>

Submitted on 29 Oct 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.

**Profils comparatifs de biomarqueurs usuels et spécialisés de la coagulation
et de la fonction endothéliale dans les maladies à coronavirus 2019 sévère et
modérée : une étude prospective observationnelle**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 12 Octobre 2021

Par Monsieur Giovanni BOUSQUET

Né le 12 octobre 1990 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent	Président
Madame le Professeur DAUMAS Aurélie	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) HRAIECH Sami	Assesseur
Monsieur le Docteur GUERVILLY Christophe	Directeur
Monsieur le Docteur LACROIX Romaric	Assesseur

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
Asseseurs :		
➤ 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

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur : **Pr. Bruno FOTI**

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

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

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} 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

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		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

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

MM MICHOTÉY 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

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

EMERITAT

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	VIALETTE 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
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

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

EMERITAT

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
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (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	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
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 Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
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

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

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

**ESSEURS 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 Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (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 André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**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)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (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) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

ANGLAIS 11

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

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)

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

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

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

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

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

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

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

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

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

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

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (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 Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

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

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (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 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

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

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

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (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)

GENETIQUE 4704

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (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)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

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

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

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

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

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement

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)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (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) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (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 François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (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)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

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

Remerciements

Aux membres du jury

Au Professeur Laurent Papazian

Je tiens à vous adresser mes sincères remerciements pour avoir accepté de présider cette thèse. Je suis extrêmement honoré de pouvoir exercer dans ce service d'excellence et d'avoir la chance de me construire en tant que médecin réanimateur auprès de vous et des autres praticiens du service. Soyez assuré de ma volonté d'apporter à ce service autant qu'il m'apportera.

Au Professeur Romaric Lacroix

Sans votre participation, ce travail n'aurait simplement pas pu voir le jour. Merci de la disponibilité dont vous avez fait preuve au cours de la conduite de ce travail. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être présent au sein de ce jury.

Au Professeur Aurélie Daumas

Votre expérience auprès des patients atteints de COVID-19 sera un vrai plus dans les échanges qui suivront la présentation de ce travail. Je vous remercie de votre participation à ce jury.

Au Docteur Sami Hraiech

J'admire autant ta compétence et ta rigueur que ton honnêteté. Il suffit de peu de temps à tes côtés pour avoir la certitude que l'on côtoie une très belle personne. Dans un univers aussi impitoyable que celui de l'hôpital, je t'ai toujours trouvé droit et juste. J'ai hâte de pouvoir travailler avec toi, il est évident que tu as beaucoup à m'apprendre aussi bien sur le plan professionnel que personnel.

Au Docteur Christophe Guervilly

Je pense que tout le monde rêverait d'avoir un directeur de thèse comme toi. Tu as su être là pour m'aiguiller dans la bonne direction à chaque étape de ce travail. Tu as fait preuve d'une disponibilité, d'une gentillesse et d'une patience hors du commun. J'ai énormément appris ces derniers mois à tes côtés et Je suis impatient de travailler avec toi au chevet des patients mais aussi au chevet des tableurs et traitements de texte. Et j'espère que tu m'apprendras à faire de magnifiques statistiques pour nos (nombreuses) futures publications !

A mes proches

A Louloutre, celle avec qui je peux passer la journée sur le canap' sans avoir l'impression d'avoir perdu ma journée. Tu es une personne remarquable, vive d'esprit, curieuse, drôle et magnifique. Je chéris autant les choses que je sais de toi que celles que j'ignore encore. J'ai hâte de découvrir et d'arpenter ce monde à tes côtés, de m'émerveiller de toutes ces expériences de vie que nous allons partager. Tu es celle qui me rend chaque minute plus belle. Je t'aime.

A ma mère pour qui je n'aurais jamais assez de mots. Merci de m'avoir tour à tour élevé puis supporté ces dernières années. Mais ne t'inquiète pas, même devenu un homme que j'espère accompli, je m'appliquerai à garder une part de cet enfant turbulent qui t'a donné tant de fil à retordre. J'espère pour toi que le placement va enfin rapporter mais je ne promets rien ! Je t'aime.

A Christian pour qui j'ai une tendresse incommensurable. Tu es d'une gentillesse stupéfiante et d'une patience rare. Merci de m'avoir accueilli chez toi pendant mes premières années de médecine, on pouvait difficilement faire plus envahissant. J'espère de tout cœur pouvoir partager davantage de moments avec toi à l'avenir. Devant un match ou devant un bon film par exemple ! Je t'aime.

A Fabrice, mon wingman. Celui qui regarde Laurence Anyways avec l'Afterfoot en fond. Quel plaisir de trouver quelqu'un doté d'une belle réflexion, d'un esprit remarquable et surtout d'une pareille ouverture d'esprit. Le partenaire de shopping idéal à l'exception que tout lui va mieux qu'à vous. Le partenaire de match de foot idéal à l'exception qu'il supporte Arsenal (personne n'est parfait). Le partenaire de soirée idéal capable de finir vos verres en cas de fatigue.

A la Unikorn Team

A Christophe, une balle de guimauve dans un 357 Magnum. Le genre d'ami dont on sait qu'il ne nous lâchera jamais. Toujours un plaisir de tirer des plans sur la comète autour d'une Chouffe. Plongeur aguerri, parapentiste et grimpeur en devenir, je vais essayer de te suivre malgré ton départ flamboyant. Et n'oublie de prendre ton passeport en soirée ! Charlotte ne nous a pas entendu à Marseille mais reste à nous de crier plus fort la prochaine fois.

A Lucie, celle qui recevra un jour un mauvais coup de téléphone de la police amstedalloise. Ton caractère et la force de tes convictions ne peuvent qu'inspirer. J'espère que les prochaines années seront remplies de matinées sportives, d'après-midi bavardes et de soirées hongroises interminables. Merci d'amener un peu de mesure dans ce groupe de tarés.

A Pierre, celui qui réussit à faire croire à tout le monde que c'est un homme sain d'esprit et responsable. Un plaisir de partager avec toi ces randonnées, ces soirées entre potes à boire des Moscow Mule ou nos futures sorties en parapente. J'espère que ton compte Tinder Gold à succès laissera encore une place pour tes amis dans ton emploi du temps.

A Momo, celui qui deviendra sans doute un grand politicien mais qui, pour l'instant, préfère finir avec ses amis à 4g de Red Bull dans le sang au fin fond d'une obscure boîte maltaise. Je ne te dis pas le stock de photos dossiers. Je te les revendrai quand tu seras riche. Très plaisant de voyager avec toi tant ta curiosité te mène dans les endroits les plus improbables. C'est quand tu veux le 4^{ème} si tu trouves le courage !

A Jauf, celui qui s'est payé plus de jeux que moi sur ma propre PS4. Tellement déçu de ne pas pouvoir te montrer à l'URCV que le seul roi de Fifa c'est moi. Il paraît que Monsieur est devenu un esthète du vin rouge ? Hâte de partager un verre en nous moquant de la vieille Forerunner 945 de Pierre le précaire.

A Nazim, celui qui m'a appris à faire des macarons. Le genre de type qui arrache les fous rires à la pelle. Il faudra me faire goûter ta tarte au citron meringuée un jour, j'en ai tant entendu parlé ! Nazim Hermé.

A Anastasia, celle dont la patience est un exemple pour tous. Parce que oui, elle sait qu'elle est entourée de tarés mais elle est étonnamment résiliente. Ton sourire est toujours un plaisir, en espérant que nos idioties t'amuse plus qu'elles ne t'excèdent.

A Manon, celle dont on ne se méfie pas assez. 1m57 sur la pointe des pieds, un caractère en acier trempé et la descente de la Montagne de Game of Thrones. Mais est-ce toujours d'actualité ? Je demande à voir.

A Caro, celle que je ne connais que trop peu. A défaut d'avoir partagé un semestre, j'espère qu'on partagera de belles soirées entre potes. A Cavalaire par exemple !

A la Papaz' team

A Alexis, celui qui revient avec deux caisses de vin de chaque voyage. Aussi classe un cigare à la main en soirée qu'en tirant au boulodrome l'après-midi, l'élégance tourangelle à l'état brut. Le petit week-end parisien c'est quand tu veux.

A Denis, celui qu'il ne faut pas arroser avant minuit. Parce qu'alors l'esprit de la night s'empare de son corps et il devient inarrêtable. Et du coup c'est deux DPC en moins le lendemain. Hâte d'être ton barman personnel à une prochaine soirée (prépare ton estomac).

A Octavio do Brasil, celui qui a la classe avec des Birk et un justaucorps de cyclisme. L'homme qui a réussi à se faire recalier de toutes les boîtes de Marseille. Elles ne savent pas ce qu'elles perdent. La prochaine fois c'est à mon tour de t'apporter des shoes (en 47) pour que tu puisses faire ton move au milieu de la piste.

A Raphaël, le poignet le plus musclé de France. Parce que soulever des pintes ça aide visiblement à allumer tout le monde au squash. Ton retour à Paris va laisser une cité phocéenne bien endeuillée. Je demande une revanche au Berthom et au Squash Set Marseille avant ton départ.

A mes amis d'enfance

A Thibaut, l'ami que tout le monde devrait avoir. Celui qui vous tire vers le haut par sa réflexion et son humanité. Chaque fois que l'on se voit, je me demande pourquoi ça n'arrive que si peu. J'ai entendu une fois qu'il y a des personnes avec qui tout est naturel même après des années. Je suis bien d'accord.

A Guitou, le plus chevelu de tous les français. Le genre d'homme chez qui tu peux te ramener à tout moment en prévenant 10 minutes avant. Et qui ouvrira la porte avec le sourire. Générosité quand tu nous tiens.

A Jacques, cet éternel moqueur. Quoi de plus rafraîchissant qu'un homme qui maîtrise le 2nd degré ? Un homme qui maîtrise le 14^{ème}. Au plaisir de partager peut-être un jour une p'tite session saxo.

A Philippe, celui qui connaît tout Aix. Je ne pense pas qu'il est possible de partager un moment à tes côtés sans avoir le sourire. Ce n'est pas pour rien que remonter le cours Mirabeau avec toi prend 2 heures. A quand un petit Sextius ?

A Jean-Baptiste et Cécilia, le couple qui nous a rendu les films romantiques crédibles. Toujours très heureux à chaque fois que je vous vois tous les deux (maintenant tous les trois !).

A mes (ex)cointernes et futurs confrères

Merci de m'avoir accompagné toutes ces années. Vous avez tous participé à une plus ou moins grande mesure à faire de moi l'homme et le médecin que je suis. Pour le meilleur et pour le pire.

A Camille et Florence, parce que nos moments partagés depuis ce semestre à l'URCV, à l'hôpital ou à l'extérieur, ont toujours une valeur particulière à mes yeux. Votre ouverture d'esprit et votre sympathie sont sans commune mesure, une vraie rencontre. Je pense qu'il est temps de se trouver une date pour un resto non ?

A Gaëtan, Monsieur je fais un tour du monde avec un van que j'ai aménagé tout seul. Personne n'aime les frimeurs sache le. Deux supers semestres avec toi. J'espère te recroiser un jour professionnellement, en attendant on se recroisera autour d'un petit verre à ton retour !

A Guillaume, mon premier ami de médecine, celui qui m'a montré qu'il existait des personnes profondément gentilles au milieu de tous ces pochtrons de P2.

A Thomas, celui qui discute de philo un shaker Myprotein à la main. Une tête bien faite dans un corps d'athlète. L'homme parfait.

A mes cointernes de la RDU, Agathe la madre fan de spa, Ali le futur Nobel pour sa découverte du SARS-CoV-3, Camille la fashionista aux 27 robes, Cajo aka Triumeq de Brest, Cassandra l'hématologue nourrie aux bocconcini, François le fan de suture, Hugo le tombeur

de ces panaméens, Lucas le futur papa, Marion c'esoirjepeuxpasjemangeaurelaiscorse, Maud Super Size Me, Ondine à la recherche de la présentation perdue, Pitou le DJ anti-dialyse, Rémi le DURPI sur pattes et Robin RRV 60/minute.

A Alex, Clémentine, Laura, Nathanaël, Sarah, Raphaël, Vincent, Chloé, Anis, Claire, Eva, Mario, Alice, Antoine, Clémentine, Youri, Alizée, Anne-Sophie, Jean-Baptiste, Marion, Axel, Edouard, Julie, Pierre-Nicolas, Thibault et tous les autres...

A mes chefs

Ceux qui m'ont tiré vers le haut et ont fait de ces années d'internat des années que je n'oublierai jamais.

A Gabriel, à la fois cointerne puis chef. Derrière la personne que j'apprécie profondément se trouve un médecin qui m'inspire. Sauf sur les levers à 5h pour aller au dojo avant la journée de travail. Faut pas pousser. Aubagne c'est bien la A50 ? Je passe bientôt !

A Julie, Louis, Noémie, Sandrine, Vincent, Audrey, Cyril, Gaëlle, Laurent, Nathalie, Yanis, Inès, Antoine, Frédéric, Laurent et tous les autres...

Aux gardannais

A Florian, l'homme qui valait 10 milliards. De Bitcoin. Je vous laisse compter mais ça fait beaucoup. Un plaisir d'avoir partagé ces virées européennes avec toi. A quand Amsterdam acte 2 au café de Jaren ?

A Bastien, Ragnar en vrai. On raconte qu'un jour, de la cocaïne a sniffé un rail de Bastien. Elle n'est jamais redescendue. J'ai réussi à tenir sur le wakeboard la dernière fois, faudra que je te montre à notre prochaine virée à Peyrolles !

A mon père qui ne me connaîtra malheureusement jamais adulte. Je resterai pour toi cet enfant de six ans tête en l'air comme tu resteras pour moi un père doux et aimant parti bien trop tôt. Je t'aime et je ne t'oublierai jamais.

TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 : RAPPELS SUR LA COAGULATION	2
I - INTRODUCTION.....	2
II - L'HEMOSTASE PRIMAIRE	2
1) <i>Les effecteurs</i>	2
2) <i>Déroulement</i>	3
3) <i>Régulation de l'hémostase primaire</i>	3
III - L'HEMOSTASE SECONDAIRE	4
1) <i>La voie intrinsèque</i>	4
2) <i>La voie extrinsèque</i>	4
3) <i>La voie commune</i>	4
4) <i>Régulation de l'hémostase secondaire</i>	4
IV - LA FIBRINOLYSE	5
1) <i>Les effecteurs</i>	5
2) <i>Déroulement</i>	6
3) <i>Régulation de la fibrinolyse</i>	6
V - EXPLORATION DE LA COAGULATION	7
1) <i>Hémostase primaire</i>	7
2) <i>Hémostase secondaire</i>	7
3) <i>Fibrinolyse</i>	9
VI - REFERENCES.....	10
PARTIE 2 : RAPPELS SUR LA COVID-19.....	11
I - INTRODUCTION.....	11
II - GENERALITES SUR LE VIRUS	11
III - PHYSIOPATHOLOGIE.....	12
IV - CLINIQUE.....	14
1) <i>Atteinte respiratoire</i>	14
2) <i>Atteinte endothéliale</i>	14
V - CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE	14
VI - TRAITEMENT CURATIF	16
1) <i>Traitement anti-inflammatoire/immunomodulateur</i>	16
2) <i>Traitement anticoagulant</i>	16
3) <i>Autres traitements</i>	18
VII – VACCINATION ANTI-COVID-19	18
VIII - REFERENCES.....	19
PARTIE 3 : ARTICLE ORIGINAL	22
RESUME.....	23
INTRODUCTION	27
MATERIELS ET METHODES	27
<i>Patients et type d'étude</i>	27
<i>Recueil des données</i>	28
<i>Analyse statistique</i>	29
RESULTATS	30
<i>Analyses des biomarqueurs</i>	30
<i>Analyses des courbes ROC selon l'évolution clinique</i>	31
DISCUSSION.....	32
CONCLUSION	35
REFERENCES	36
ANNEXE.....	49

PARTIE 1 : RAPPELS SUR LA COAGULATION

I - INTRODUCTION

La coagulation sanguine est un processus qui aboutit à la formation de caillots sanguins. Sa fonction est de limiter tout saignement causé par une effraction vasculaire de quelque origine que ce soit. Après une vasoconstriction réflexe, plusieurs étapes se succèdent pour aboutir à la formation d'un caillot sanguin ou « thrombus ». Celui-ci persiste jusqu'à réfection de la brèche vasculaire. Il est ensuite dégradé en vue d'éviter toute obstruction vasculaire.

Ce phénomène complexe implique de nombreux effecteurs et peut schématiquement être décomposé en trois grandes étapes successives, bien qu'en réalité leurs temporalités se superposent partiellement. Parallèlement, il existe de nombreux systèmes de régulation. Ces derniers ont la capacité d'activer ou d'inhiber les différentes étapes de la coagulation (1).

II - L'HEMOSTASE PRIMAIRE

L'hémostase primaire est la première étape du processus de la coagulation. Elle est initiée par l'effraction vasculaire elle-même et aboutit à la formation d'un clou plaquettaire ou « thrombus blanc », agrégat de cellules plaquettaires liées entre elles. Les effecteurs de l'hémostase primaire sont principalement les cellules endothéliales, les plaquettes, le facteur de von Willebrand (VWF) et le fibrinogène.

1) Les effecteurs

Les cellules endothéliales sont des cellules qui tapissent le versant interne des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Celles-ci ont différentes fonctions dont celle de réguler les échanges entre le compartiment vasculaire et le compartiment extra-vasculaire ou encore d'inhiber le processus de coagulation sanguine en l'absence de lésion vasculaire.

Les cellules plaquettaires ou thrombocytes sont des cellules anucléées formées dans la moelle osseuse par fragmentation de précurseurs nommés mégacaryocytes. Leur fonction principale consiste en la participation au processus d'hémostase primaire.

Le VWF est une protéine multimérique composée de deux sous-unités identiques. Il est synthétisé principalement par les cellules endothéliales (stocké dans les corps de Weibel-Palade) mais également par les plaquettes (stocké dans les granules plaquettaires).

Enfin, le fibrinogène est une glycoprotéine hexamérique synthétisée par les hépatocytes. Il joue un rôle central dans le processus de coagulation, que ce soit dans l'hémostase primaire, secondaire et la fibrinolyse. Outre son rôle dans la coagulation, il joue également un rôle de stimulateur de l'angiogénèse et de la fibrose.

2) Déroulement

Lors de la brèche vasculaire, l'endothélium est lésé et l'interstitium du tissu sous-endothélial est alors en contact direct avec la circulation sanguine. Celui-ci contient une proportion importante de collagène, essentiellement de type III et IV, qui peut se lier au VWF et par son intermédiaire aux cellules plaquettaires. Ces dernières sont alors « activées » par cette liaison. Leur forme va se modifier, elles vont « s'étaler » et vont émettre des pseudopodes, prolongements cytoplasmiques leur permettant d'occlure au mieux la brèche vasculaire. Parallèlement, plusieurs phénomènes vont être déclenchés afin de former l'agrégat plaquettaire. Tout d'abord, l'expression du récepteur membranaire GpIIb/IIIa va s'accroître à la surface des thrombocytes. Ce récepteur, via la fixation de fibrinogène, forme des liaisons irréversibles entre les plaquettes. De plus, le contenu des granules plaquettaires va être excrété dans la circulation sanguine. Celui-ci comprend le VWF mais aussi certaines autres molécules telles que le thromboxane A2 qui vont permettre le recrutement de nouvelles plaquettes afin de faire augmenter la taille du clou plaquettaire.

3) Régulation de l'hémostase primaire

La régulation de l'hémostase primaire est principalement assurée par la protéine ADAMTS13. Celle-ci est une métalloprotéase synthétisée par les cellules stellaires périsinusoïdales du foie qui a la capacité de cliver et de dégrader le VWF. Le déficit en ADAMTS13 joue un rôle important dans certaines pathologies telles que le purpura thrombotique thrombocytopénique en entraînant la survenue de multiples microthrombi disséminés.

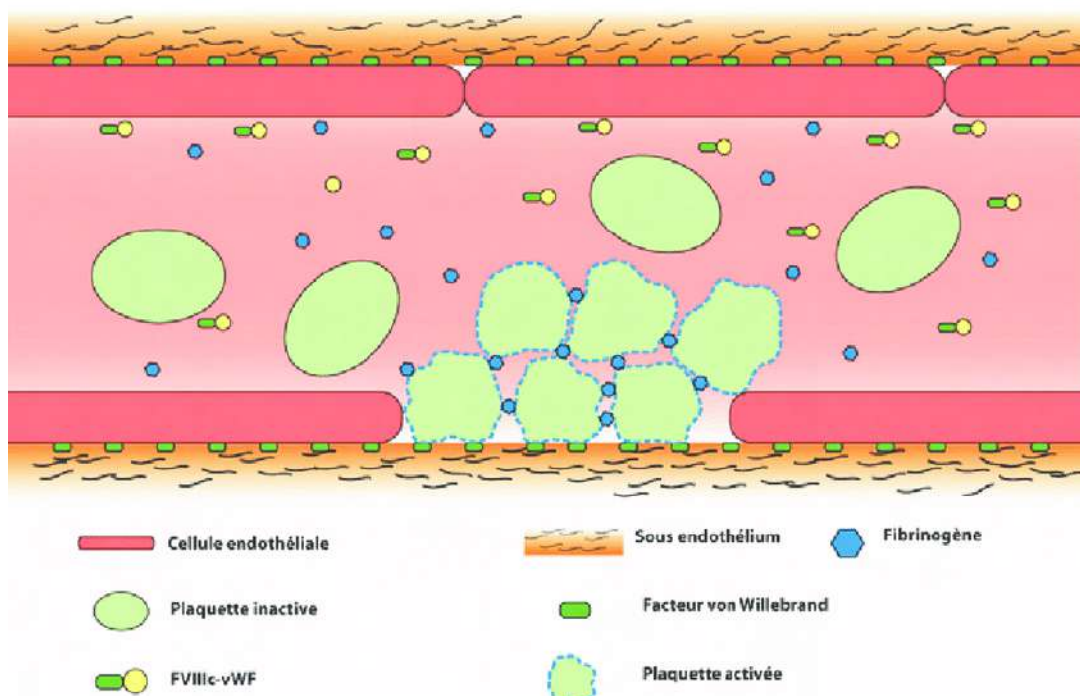


Figure 1 : L'hémostase primaire, d'après (2)
vWF, facteur de von Willebrand

III - L'HEMOSTASE SECONDAIRE

L'hémostase secondaire est la seconde étape du processus de la coagulation. Elle fait suite à l'hémostase primaire et aboutit à la transformation du clou plaquettaire en un thrombus insoluble ou « thrombus rouge ». Les effecteurs de l'hémostase secondaire sont les différents facteurs de la coagulation des voies intrinsèques, extrinsèques et communes. De plus, la présence de calcium libre est essentielle au processus.

1) La voie intrinsèque

La voie intrinsèque est la voie la plus « longue » de la coagulation. Elle débute avec l'activation du facteur XII en facteur XIIa après exposition au collagène du sous-endothélium. Elle se poursuit avec l'activation successive des facteurs XI par le facteur XIIa et IX par le facteur XIa. Un complexe « ténase » est ensuite formé du facteur IXa, du cofacteur VIII, d'un phospholipide et de calcium ionisé. Celui-ci permet l'activation du facteur X en facteur Xa. La voie commune lui fait suite.

2) La voie extrinsèque

La voie extrinsèque est la voie la plus « courte » de la coagulation. Elle débute avec l'activation du facteur VII en facteur VIIa par le facteur tissulaire (TF) présent dans l'endothélium. Un complexe « ténase » est ensuite formé du facteur VIIa, du TF et de calcium ionisé. Celui-ci permet l'activation du facteur X en facteur Xa. La voie commune lui fait suite.

3) La voie commune

Le facteur Xa s'associe au cofacteur V afin de former le complexe prothrombinase. Celui-ci active la prothrombine (II) en thrombine (IIa). Enfin, ce dernier active le fibrinogène (I) en fibrine (Ia).

4) Régulation de l'hémostase secondaire

L'hémostase secondaire est un processus finement régulé par de nombreux acteurs. L'antithrombine est une glycoprotéine à visée anticoagulante synthétisée par le foie. Son action consiste en la formation d'un complexe irréversible avec le facteur X et la thrombine. La protéine C est une glycoprotéine à activité anticoagulante synthétisée par le foie. Activée par le complexe thrombine – thrombomoduline, elle dégrade les facteurs Va et VIIIa. Son action nécessite la présence de son cofacteur, la protéine S, elle aussi de synthèse hépatique.

Le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) est une protéine à visée anticoagulante synthétisée principalement par les cellules endothéliales mais également par les plaquettes. Il agit principalement en inhibant le facteur VIIa mais aussi le complexe prothrombinase par inhibition du facteur Xa.

2) Déroulement

Le plasminogène, inclus dans le réseau de fibrine dès la formation du caillot sanguin, est secondairement activé en plasmine par le tPA et l'urokinase. Cette dernière est une protéase sécrétée sous la forme d'un précurseur, la pro-urokinase, activée par la kallistéine. La plasmine alors formée dégrade plusieurs effecteurs de la coagulation, notamment la fibrine mais aussi le fibrinogène et certaines protéines de la coagulation, V et VIII notamment. Les produits de dégradation sont par la suite dégradés par d'autres protéases plasmatiques aspécifiques.

3) Régulation de la fibrinolyse

Il existe plusieurs inhibiteurs du processus de la fibrinolyse.

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) est une glycoprotéine synthétisée par de nombreux types cellulaires dont les thrombocytes au cours des processus inflammatoires. Il agit par fixation inhibitrice du t-PA mono et bicaténaire et de l'urokinase. Il est présent majoritairement dans les granules plaquettaires mais il en est également trouvé au sein même du caillot qu'il pourrait ainsi préserver d'une lyse précoce.

Il existe également un inhibiteur de l'activateur du plasminogène 2 (PAI-2) qui n'est fonctionnellement actif qu'à l'occasion de certaines situations physiopathologiques précises (grossesse, certaines leucémies). Celui-ci inactive principalement l'urokinase.

L'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI) est une peptidase synthétisée par le foie. Il est activé par le complexe thrombine – thrombomoduline. Son mode d'action complexe aurait pour origine la réduction de « l'accessibilité » du plasminogène situé dans le caillot aux effecteurs de la fibrinolyse.

Enfin, il existe plusieurs antiplasmines telles l' α 2-antiplasmine ou l' α 2-macroglobuline. La première est une glycoprotéine synthétisée par le foie qui est inhibitrice directe de la plasmine circulante.

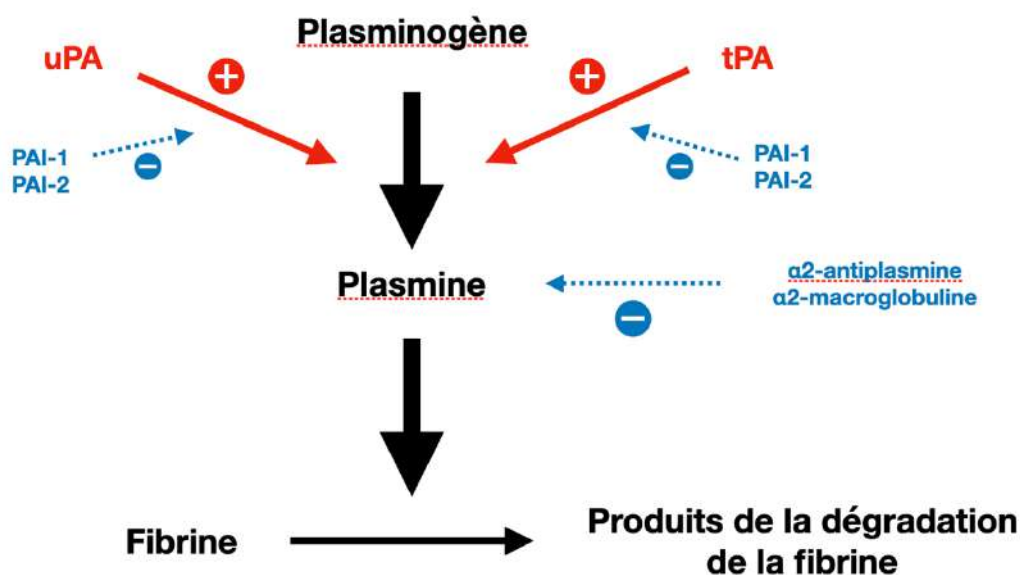


Figure 3 : La fibrinolyse

tPA : activateur tissulaire du plasminogène ; uPA : activateur du plasminogène de type urokinase ; PAI : inhibiteur de l'activateur du plasminogène

V - EXPLORATION DE LA COAGULATION

1) Hémostase primaire

L'exploration de cette étape repose principalement sur la numération plaquettaire et sur les explorations du VWF.

Au-delà de la mesure quantitative du VWF, il est également possible de réaliser une mesure qualitative de son activité. Cet examen biologique consiste à apprécier la capacité du VWF à interagir avec les cellules plaquettaires via les récepteurs GPIb en présence de ristocétine, un antibiotique dont l'utilisation thérapeutique a aujourd'hui été abandonnée. Cette mesure peut être faite par agrégométrie ou par visualisation directe des agrégats plaquettaires au microscope.

2) Hémostase secondaire

L'exploration de l'hémostase secondaire repose sur la mesure quantitative des différents acteurs impliqués (facteurs de la coagulation, régulateurs de l'hémostase secondaire) et sur la mesure des temps de prothrombine et de céphaline activée (3).

Le temps de Quick (TQ) est un examen biologique permettant d'explorer les voies extrinsèques et communes de la coagulation, soit les facteurs VII, X, V, II et I. Il est mesuré sur un plasma citraté (et donc décalcifié) et déplaquetté puis recalcifié en présence de facteur tissulaire. Il est exprimé en secondes.

En France, il est préféré le temps de prothrombine (TP). Celui-ci dérive du temps de Quick. Ce dernier est mesuré pour plusieurs dilutions de plasma (sans dilution, dilué de moitié, dilué de quart...) afin de construire une droite dite de Thivolle. Le TP est ensuite exprimé en pourcentage par rapport au TQ d'un groupe de patients sains. Le TP de ce groupe témoin est ainsi fixé par définition à 100%. Celui-ci étant en partie dépendant des réactifs utilisés, le TP peut varier d'un laboratoire à l'autre. Pour remédier à ce problème, un protocole de réactif a été arrêté pour permettre une comparabilité de la mesure d'un laboratoire à l'autre. Le TP alors obtenu est nommé International Normalized Ratio (INR). Il est particulièrement utilisé pour la surveillance des traitements anticoagulants antivitamine K.

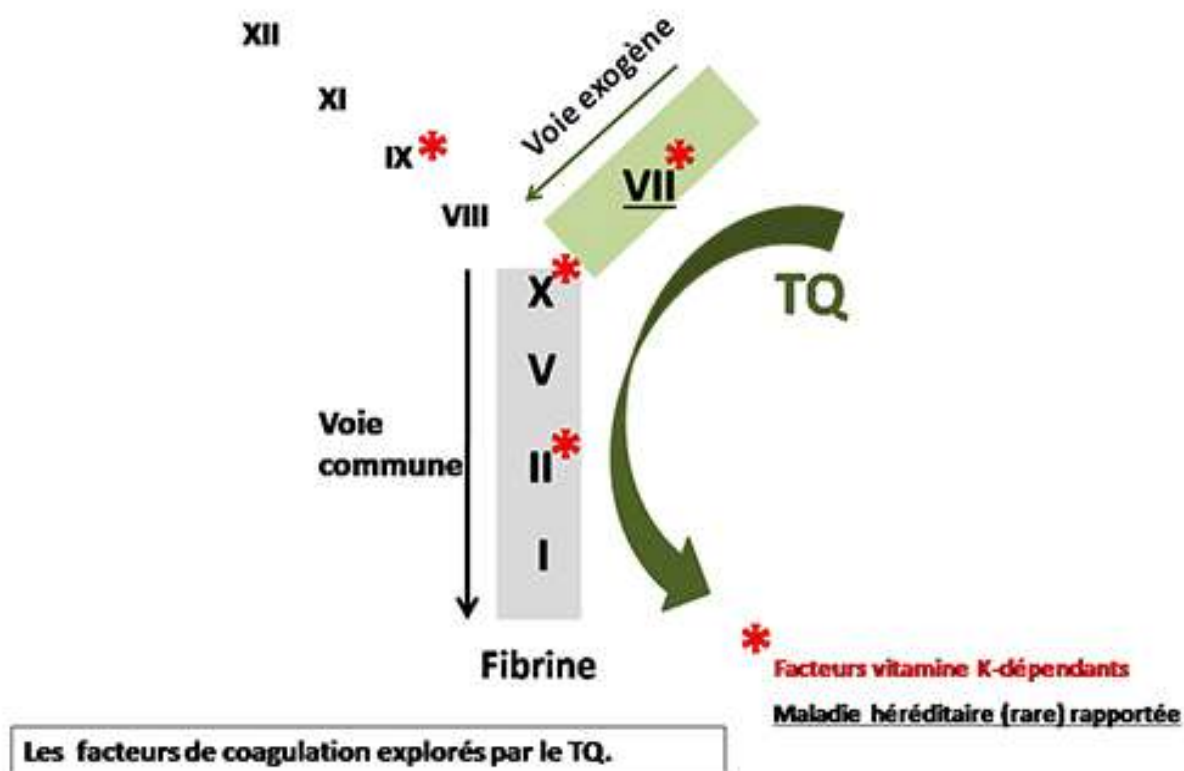


Figure 4 : Facteurs de coagulation explorés par le temps de Quick (TQ)

Le temps de céphaline activée (TCA) est un examen biologique permettant d'explorer les voies intrinsèques et communes de la coagulation, soit les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et I. Il est exprimé en secondes ou sous forme d'un rapport TCA mesuré sur TCA témoin, ce dernier étant obtenu à partir d'un groupe de patients sains. Il est mesuré sur un plasma citraté (et donc décalcifié) et déplaqué puis recalifié en présence de céphaline et d'un activateur particulière (kaolin par exemple). La céphaline se substitue aux phospholipides plaquettaires procoagulants et joue donc le rôle de « déclencheur » de la voie intrinsèque de la coagulation en présence d'un activateur tel que la silice, la célite ou le kaolin.

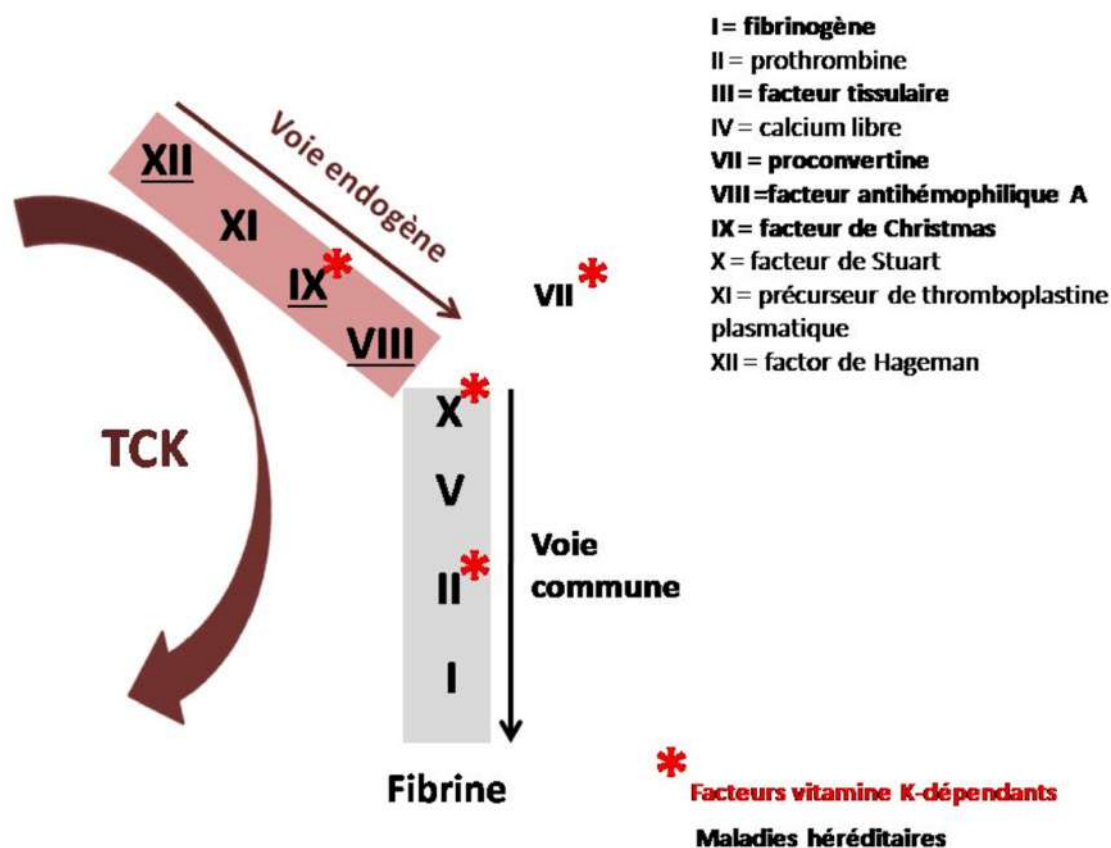


Figure 5 : Facteurs de coagulation explorés par le temps de céphaline kaolin (TCK)

3) Fibrinolyse

L'exploration de la fibrinolyse repose essentiellement sur la mesure quantitative des produits de dégradation de la fibrine, notamment des D-dimères. D'autres mesures peuvent être réalisées, notamment la mesure quantitative du PAI-1 ou encore le temps de lyse des euglobulines (ELT).

L'ELT est un examen biologique permettant d'explorer globalement le processus de fibrinolyse. Il est exprimé en minutes.

Il est mesuré sur un plasma citraté (et donc décalcifié) et déplaqué mis en contact avec de l'acide. Ceci entraîne la précipitation d'un complexe nommé fraction euglobuline contenant les principaux effecteurs et régulateurs de la fibrinolyse, à savoir fibrinogène, plasminogène, tPA, PAI-1 et α 2-antiplasmine. Cette fraction est ensuite introduite dans une nouvelle solution recalcifiée. Un spectrophotomètre mesure alors la vitesse de dégradation du caillot au moyen du suivi de la densité optique de la solution.

VI - REFERENCES

1. Société Française d'Hématologie. Référentiel Collège d'Hématologie R2C. 4^{ème} édition. Ed. Elsevier/Masson. Septembre 2021.
2. H. Hafian. Orientation diagnostique devant les anomalies du temps de saignement, du temps de céphaline activé, du temps de Quick et de l'international normalized ratio. Médecine Buccale Chirurgie Buccale. 2003, volume 9, number 3, pages 185-190.
3. Biologie des anomalies de l'hémostase. [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1009982/fr/biologie-des-anomalies-de-l-hemostase

PARTIE 2 : RAPPELS SUR LA COVID-19

I - INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse émergente dont les premiers cas se sont déclarés dans la ville de Wuhan en Chine en décembre 2019 (1). Elle est causée par un agent viral de la famille des Coronaviridae dénommé Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Responsable initialement d'une épidémie dans la province de Hubei, l'infection s'est par la suite rapidement répandue aux autres pays du monde et est devenue la plus grande pandémie du XXI^{ème} siècle.

II - GENERALITES SUR LE VIRUS

Le SARS-CoV-2 est un virus de la même famille que le SARS-CoV-1, responsable de l'épidémie de SRAS de 2002-2004, et que le Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV), responsable d'une épidémie en 2012. Son origine supposée est animale. Une souche phylogénétiquement très proche a effectivement été trouvée chez la chauve-souris (2). Compte tenu de l'absence de proximité entre les niches écologiques de cet animal et les lieux de vie humains en Chine, l'hypothèse d'un hôte intermédiaire a rapidement été privilégiée (3).

C'est un virus enveloppé à ARN monocaténaire. Le virus est formé d'une nucléocapside constituée de l'ARN viral monocaténaire et des protéines de capsid N (pour Nucleocapsid), et d'une enveloppe contenant plusieurs glycoprotéines de surface (S pour Spike, HE pour Hemagglutinine-Estérase, M pour Membrane et E pour Envelope).

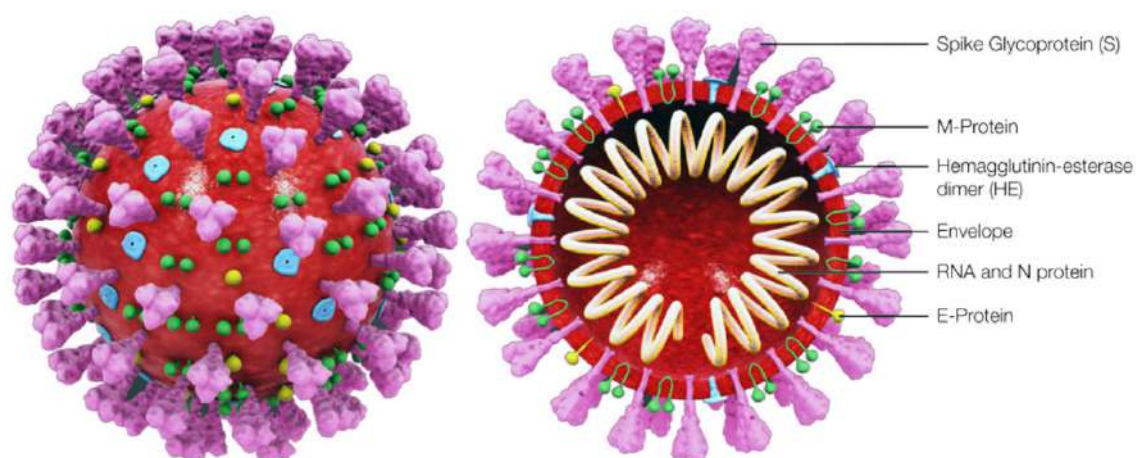


Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2

III - PHYSIOPATHOLOGIE

La COVID-19 est une maladie à transmission principalement aérienne (4). L'infection peut être directe par mis en contact de gouttelettes avec une muqueuse. Elle peut également être indirecte par contact avec une surface contaminée par des sécrétions respiratoires. Des particules virales peuvent ainsi être retrouvées 72 heures après contamination d'une surface plastique (5).

L'agent viral s'infiltré ensuite dans les cellules principalement par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) auquel il se fixe par sa protéine S (6). L'ACE2 est une enzyme présente sur la surface externe de nombreuses cellules de l'organisme. Il est exprimé en grandes quantités au niveau des cellules épithéliales nasales et alvéolaires. A noter également la présence de cette enzyme au niveau des cellules endothéliales.

Après endocytose du complexe viral, la nucléocapside va être libérée dans le cytosol de la cellule infectée. L'ARN viral est alors en partie traduit par le matériel cellulaire afin de synthétiser un complexe de transcription et de traduction d'origine virale. Celui-ci va permettre la duplication de la totalité du matériel génétique viral. Sont alors synthétisées les protéines de structure du virus, à savoir celles formant la capsid et celles formant l'enveloppe. Après assemblage du nouveau virion, celui-ci est excrété par la cellule (7).

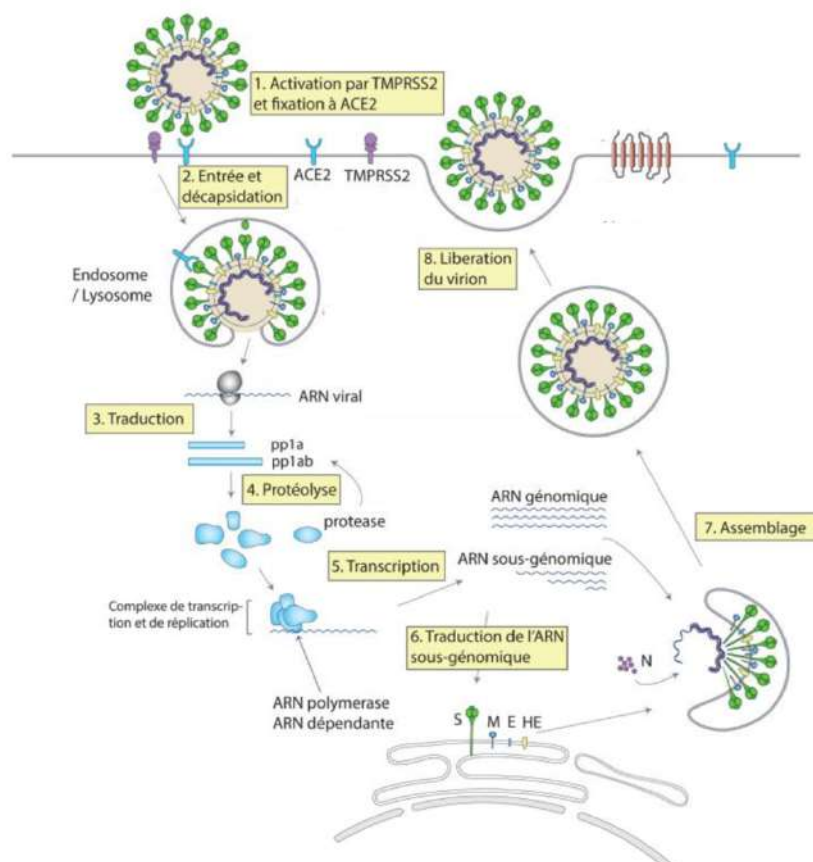


Figure 2 : Cycle de réplication virale, d'après (8)

Les premières cellules infectées sont celles du tractus respiratoire. Celles-ci vont alors être activées par certaines protéines de surface virale ou directement par l'ARN viral entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : facteur de nécrose tumorale (TNF α), interleukine 1 (IL-1), interleukine 6 (IL-6). Elle aboutit à la stimulation de la voie des interférons de type 1. Les deux conséquences notables sont l'inhibition de la réplication virale et la mise en route d'une immunité antivirale par les lymphocytes T CD8 et NK conduisant à la mort des cellules infectées (9). Même si aucune preuve formelle n'existe à ce jour, il est fortement probable que le SARS-CoV-2 soit capable d'inhiber la voie des interférons de type 1 à l'image d'autres coronavirus (10).

L'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 peut être schématiquement conçue en deux phases : la première est caractérisée par une forte réplication virale, la deuxième est caractérisée par une augmentation du syndrome inflammatoire.

En effet, la réponse inflammatoire initiale étant inefficace, celle-ci va s'amplifier après la première semaine d'infection entraînant généralement une aggravation de la symptomatologie. Ainsi, chez les patients atteints d'une maladie sévère, des taux élevés de cytokines ont été rapportés, notamment de TNF α et d'IL-6 (11). Cette hyperinflammation semble cependant moins importante que dans les chocs septiques d'origine bactérienne (12).

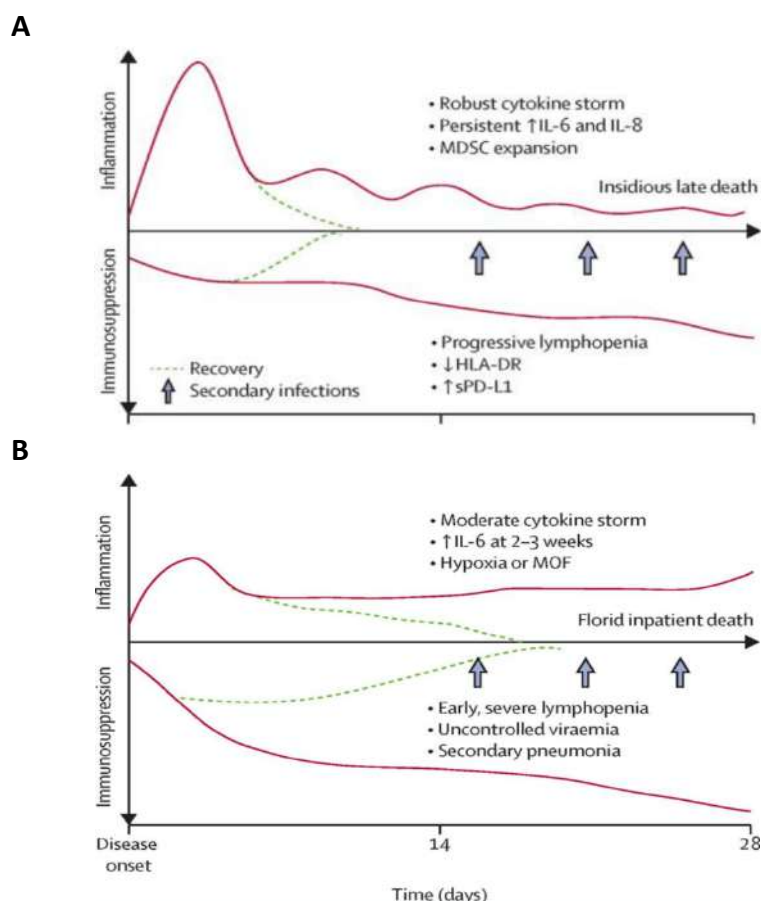


Figure 3 : Profils inflammatoires d'un sepsis bactérien (A) et d'une infection à SARS-CoV-2 (B), d'après (12)

Après une première réponse inflammatoire innée, une réponse adaptative à médiation humorale est enclenchée. Les principales protéines virales visées par les anticorps sont les protéines S dans un premier temps puis plus tardivement les protéines N (13,14).

IV - CLINIQUE

La COVID-19 est une maladie systémique qui peut toucher la plupart des organes. L'atteinte respiratoire est généralement au premier plan. L'endothélite est également une lésion centrale dans la physiopathologie de la maladie. Des atteintes néphrologiques, hépatiques, digestives, cardiaques ou neurologiques ont également été décrites.

A noter que la distribution anatomique de l'ACE2 n'est pas directement corrélée à la symptomatologie clinique de la maladie.

1) Atteinte respiratoire

Après transmission par voie aérienne, le SARS-CoV-2 peut infecter les pneumocytes de type 2 via l'ACE2. L'atteinte respiratoire est très fréquente parmi les patients atteints de COVID-19 et il s'agit du premier motif d'hospitalisation en service conventionnel et en unité de réanimation 10. Sa gravité est variable. Elle peut aller d'une oxygénodépendance à des débits de quelques litres d'oxygène par minute à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant l'intubation trachéale pour ventilation mécanique, l'introduction d'une curarisation continue, le positionnement en décubitus ventral voire la mise en place d'une oxygénation par membrane extracorporelle.

2) Atteinte endothéliale

L'atteinte endothéliale a une place prépondérante dans la physiopathologie de COVID-19 (15). Celle-ci engendre, comme aux autres sites d'infection, une libération de cytokines pro-inflammatoires. Elle semble avoir pour conséquence une hyperactivation de l'hémostase et une inhibition de la fibrinolyse (16,17). Ces phénomènes ont pour conséquence une hypercoagulabilité généralisée.

Sur le plan microvasculaire, cet état prothrombotique entraîne la formation diffuse de microthrombi dans les capillaires sanguins (18). Ceci pourrait jouer un rôle clé dans la survenue des défaillances d'organe dans la COVID-19.

Sur le plan macrovasculaire, il entraîne la survenue d'évènements thrombo-emboliques artériels et veineux (19). Il est principalement observé des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes. Toutefois, d'autres évènements tels que des ischémies mésentériques ou des ischémies aiguës de membres ont été rapportés (20).

V - CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

Les principaux outils utilisés pour le diagnostic de la COVID-19 sont la mise en évidence microbiologique de l'agent viral par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) sur écouvillonnage naso-pharyngé ou sur prélèvement respiratoire et l'imagerie thoracique par tomodensitométrie.

La RT-PCR sur écouvillonnage nasopharyngé est un des piliers diagnostics de la COVID-19. Celle-ci rapporte de très bonnes performances avec une excellente spécificité et une bonne sensibilité chez les patients symptomatiques (21). Cet examen permet une analyse quantitative de l'infection virale par la détermination du cycle de seuil ou cycle threshold (CT). Cette valeur correspond à l'intersection de la courbe d'amplification obtenue par PCR et d'une ligne de seuil correspondant à la valeur nécessaire de génome viral pour considérer le test comme positif. Un test RT-PCR comprenant généralement entre 35 et 40 cycles, le CT ne peut ainsi dépasser ce nombre. Par définition, plus le CT est faible, plus le génome viral était présent en grande quantité dans le prélèvement. A noter que la valeur du CT est influencée par la sensibilité du test : elle est ainsi en moyenne plus élevée sur les tests salivaires, moins sensibles (22).

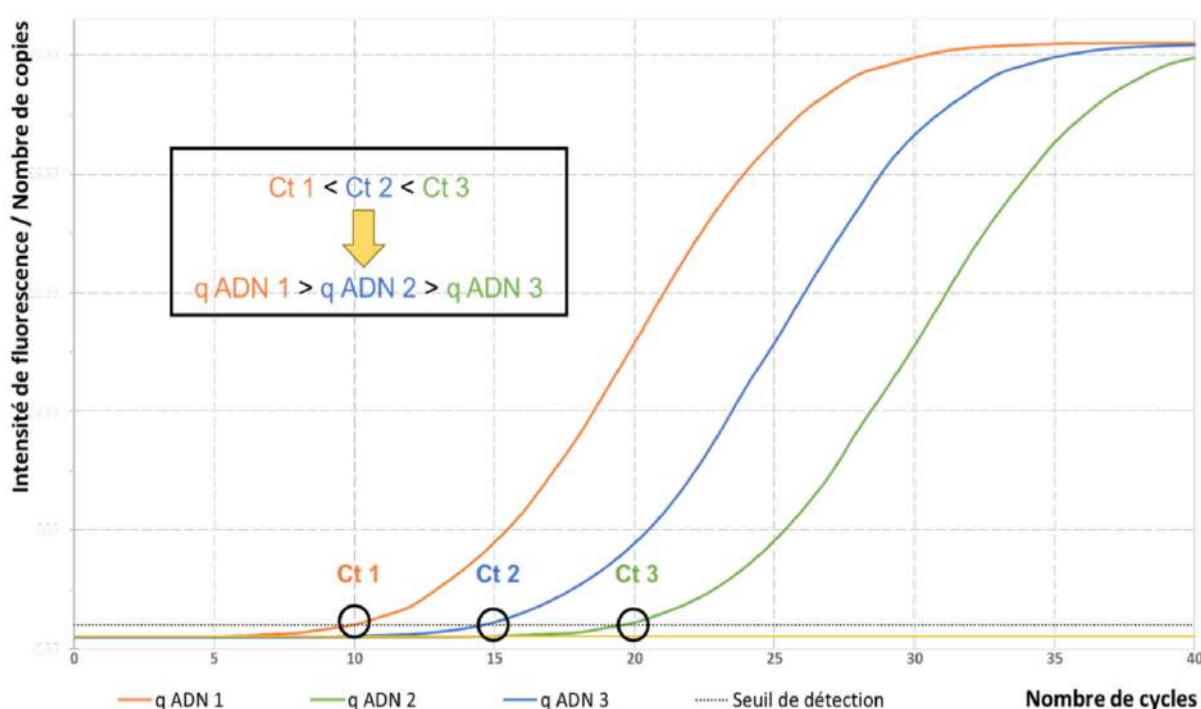


Figure 4 : Exemples de RT-PCR chez plusieurs patients atteints de COVID-19

La tomodensitométrie thoracique quant à elle rapporte une excellente sensibilité mais une spécificité médiocre. Une étude italienne rapportait en avril 2020 une sensibilité à 97% et une spécificité à 56% (23). Les images typiques de COVID-19 sont caractérisées par un syndrome interstitiel à type de verre dépoli de disposition bilatérale et périphérique.



Figure 5 : Tomodensitométrie thoracique d'un patient atteint de forme modérée de COVID-19

VI - TRAITEMENT CURATIF

Le traitement de la COVID-19 s'axe principalement sur :

- La prise en charge des défaillances d'organes, principalement l'insuffisance respiratoire aiguë, selon des mesures non spécifiques : oxygénothérapie haut débit, ventilation mécanique protectrice, positionnement en décubitus ventral, amines vasopressives, épuration extra-rénale, oxygénation par membrane extra-corporelle
- Le traitement anti-inflammatoire/immunomodulateur
- Le traitement anticoagulant dont l'objectif est de prévenir ou éventuellement traiter les événements thrombo-emboliques (ETE) compliquant la maladie

1) Traitement anti-inflammatoire/immunomodulateur

Les traitements immunomodulateurs ont pour objectif de diminuer l'hyperinflammation caractérisant schématiquement la seconde phase de l'infection.

La dexaméthasone prescrite à la posologie de 6mg/jour pendant 10 jours a démontré son efficacité sur la réduction de la mortalité à J28 dans un essai randomisé contrôlé mené sur 6425 patients (24).

Les anti-IL-6, en association à la dexaméthasone, pourraient prévenir dans un certain nombre de cas le recours à la ventilation mécanique chez les patients oxygénorequérants (25,26)

2) Traitement anticoagulant

Devant l'incidence accrue des ETE, il est rapidement apparu essentiel d'introduire une prophylaxie anticoagulante. Certaines études ont même étudié l'intérêt d'introduire un traitement à dose curative d'emblée. Le bénéfice d'un tel traitement dans la prévention des ETE est encore à ce jour débattu (27,28).

Le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) ont formulé des recommandations actualisées en avril 2021 concernant le traitement anticoagulant prophylactique chez les patients hospitalisés

pour COVID-19 (29). Ces sociétés recommandent une anticoagulation prophylactique chez tous les patients. En cas d'insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une oxygénothérapie supérieure à six litres d'oxygène par minute, celle-ci sera prescrite à dose intermédiaire ou thérapeutique selon la valeur et la cinétique des D-dimères.

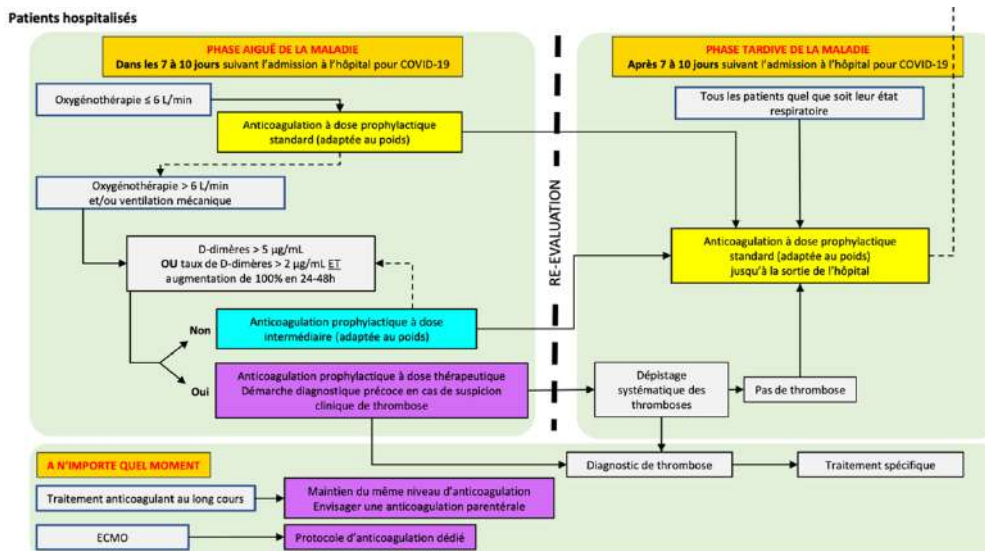


Figure 6 : Indications des différents régimes d'anticoagulation chez les patients atteints de COVID-19, d'après (29)

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

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

Figure 7 : Posologies d'anticoagulation chez les patients atteints de COVID-19 d'après (29)

3) Autres traitements

Il a été développé des anticorps monoclonaux spécifiques neutralisant la protéine S (Casirivimab/Imdevimab, Ronapreve à titre d'exemple). Les patients chez qui ce traitement peut être indiqué sont ceux présentant un risque élevé d'évolution vers une forme grave (patients immunodéprimés, à risque de complications ou âgés de plus de 80 ans). Suite aux résultats préliminaires des études RGEN-COV 2067 et RECOVERY (30), les deux indications de traitement actuelles sont : 1/ les patients ambulatoires ne nécessitant pas d'oxygénothérapie dans les 5 jours suivant le début des symptômes 2/ les patients hospitalisés nécessitant une oxygénothérapie sans recours à la ventilation mécanique dès lors qu'ils présentent un test sérologique négatif. Le traitement permettrait une réduction des hospitalisations pour COVID-19 dans la première indication et une diminution du recours à la ventilation mécanique dans la seconde indication. Dans les deux cas, la mortalité était également significativement réduite.

VII – VACCINATION ANTI-COVID-19

La vaccination contre la COVID-19 a fait son apparition sur le marché européen fin décembre 2020 suite à la publication de l'étude princeps du Tozinaméran développé par Pfizer et BioNTech (31). Ce vaccin à ARN messager encode une forme mutée de la protéine S permettant la production d'anticorps anti-spike protégeant contre une éventuelle infection à SARS-CoV-2. Elle faisait alors état d'une protection à 95% contre la maladie après un schéma vaccinal complet (2 doses de vaccin suivies par une période de 14 jours). Si les taux de protection effectifs affichés par les vaccins sont aujourd'hui plus bas du fait de l'apparition de « variants » de la souche virale initiale, la protection qu'ils offrent reste élevée (32). La vaccination reste donc une thérapeutique clé pour endiguer la pérennisation de la pandémie COVID-19.

VIII - REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. mars 2020;579(7798):270-3.
3. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol CB*. 6 avr 2020;30(7):1346-1351.e2.
4. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10285):1603-5.
5. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1564-7.
6. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 14 mai 2020;181(4):894-904.e9.
7. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42.
8. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
9. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 16 juin 2020;52(6):910-41.
10. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 7 août 2020;369(6504):718-24.
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
12. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med*. oct 2020;8(10):946-9.
13. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 19 nov 2020;71(16):2027-34.
14. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 juill 2020;71(15):778-85.
15. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl*. 2 mai 2020;395(10234):1417-8.
16. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 1 juill 2020;2(7):e437-45.
17. Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer*. 2 juin 2016;2:16037.

18. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* oct 2020;20(10):1135-40.
19. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH.* juin 2020;18(6):1421-4.
20. Lari E, Lari A, AlQinai S, Abdulrasoul M, AlSafran S, Ameer A, et al. Severe ischemic complications in Covid-19-A case series. *Int J Surg Case Rep.* 2020;75:131-5.
21. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* sept 2021;21(9):1233-45.
22. Revue rapide sur les tests RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3222428/fr/revue-rapide-sur-les-tests-rt-pcr-sars-cov-2-sur-prelevement-salivaire
23. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 1 août 2020;296(2):E79-85.
24. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 févr 2021;384(8):693-704.
25. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 22 avr 2021;384(16):1491-502.
26. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 10 août 2021;326(6):499-518.
27. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 26 août 2021;385(9):790-802.
28. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 26 août 2021;385(9):777-89.
29. Propositions du GFHT/GIHP pour le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 – Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://site.geht.org/actu/propositions-du-gfht-gihp-pour-le-traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19/>
30. Actualité - COVID-19 : extension de l'utilisation de la bithérapie d'anticorps monoclonaux casirivimab/imdevimab chez certains patients hospitalisés - ANSM [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-extension-de-lutilisation-de-la-bitherapie-danticorps-monoclonaux-casirivimab-imdevimab-chez-certains-patients-hospitalises>
31. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 31 déc 2020;383(27):2603-15.

32. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 12 août 2021;385(7):585-94.

PARTIE 3 : ARTICLE ORIGINAL

Profils comparatifs de biomarqueurs usuels et spécialisés de la coagulation et de la fonction endothéliale dans les maladies à coronavirus 2019 sévère et modérée : une étude prospective observationnelle

Giovanni Bousquet¹, Romaric Lacroix², Laurie Pahun^{2,3}, Sabine Valera¹, Nathalie Hezard⁴, Laurent Arnaud², Karine Baumstarck⁵, Mohamed Boucekine⁵, Pascal Chanez^{2,3}, Françoise Dignat George², Laurent Papazian^{1,5}, Jean-Marie Forel^{1,5}, Sami Hraiech^{1,5}, Pierre Morange^{2,4}, Christophe Guervilly^{1,5}

¹ Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Chemin des Bourrely, Marseille, France,

² Université Aix-Marseille, INSERM 1263, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement (INRAE), Centre de Recherche en Cardiovasculaire et Nutrition (C2VN) et Laboratoire d'Hématologie et de Biologie Vasculaire Marseille, France,

³ Université Aix-Marseille, APHM, Hôpital NORD, CIC 9502, Clinique des bronches allergies et sommeil, Chemin des Bourrely, 13015, Marseille et Université Aix-Marseille, CNRS, EFS, ADES, Marseille, France

⁴ Laboratoire d'Hématologie, Université La Timone Hôpital de Marseille, Marseille, France. 3CRB Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, HemoVasc (CRB AP-HM HemoVasc), Marseille, France

⁵ Centre d'Etudes et de Recherches sur les Services de Santé et qualité de vie EA 3279, 13005, Marseille, France

Résumé

Introduction: L'atteinte endothéliale et l'activation de la coagulation sont impliquées dans la physiopathologie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Cependant, seules quelques études ont comparé la valeur des biomarqueurs de la coagulation et de l'atteinte endothéliale au regard de la sévérité initiale de la maladie et de son évolution.

Matériels et méthodes: Etude de cohorte prospective longitudinale dans un hôpital universitaire français. Les patients, inclus dans les 48 premières heures d'hospitalisation, étaient séparés en deux groupes selon la sévérité initiale de la maladie (oxygénorequérance inférieure ou supérieure à six litres d'oxygène par minute) et hospitalisés soit en unité de pneumologie soit en unité de réanimation. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant le décès et/ou le recours à la ventilation mécanique. La survenue d'évènements thrombo-emboliques était étudiée. Les dosages de biomarqueurs usuels et spécialisés de la coagulation et de la fonction endothéliale étaient réalisés à l'inclusion, au 3^{ème} jour et au 7^{ème} jour.

Résultats: Quarante-deux patients ont été inclus, 21 dans le groupe COVID-19 modérée et 21 dans le groupe COVID-19 sévère. A l'inclusion nous avons observé que les taux d'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), de vésicules extracellulaires porteuses de facteur tissulaire (EV-TF), de facteur de von Willebrand (VWF) et de thrombomoduline soluble (sTM) étaient associés à la sévérité de la maladie. Le TFPI, les EV-TF et le ratio VWF/ADAMTS13 à l'inclusion, au 3^{ème} jour et au 7^{ème} jour étaient plus élevés chez les patients présentant une maladie d'évolution défavorable. Dans notre cohorte, le TFPI et les EV-TF à l'inclusion avaient les aires sous la courbe les plus élevées par analyse « fonction d'efficacité du récepteur » (0.90 and 0.88, respectivement, $p < 0.001$).

Conclusion: Nous avons mis en évidence un profil spécifique de biomarqueurs de la coagulation et de la fonction endothéliale associé aux formes sévères de la COVID-19 et à l'évolution défavorable de la maladie. Nous avons pu identifier le TFPI et les EVTF comme des biomarqueurs d'intérêt pour stratifier le risque d'évolution défavorable présenté par les patients atteints de COVID-19. Ces résultats ouvrent la voie à d'éventuels traitements spécifiques ciblant ces voies de la coagulation.

Mots clés: COVID-19, atteinte endothéliale, coagulopathie, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, vésicules extracellulaires porteuses de facteur tissulaire

Liste des abréviations

ASC: Aire sous la courbe

CEC: Cellules endothéliales circulantes

COVID-19: Maladie à coronavirus 2019

CRP: Protéine C-réactive

CT: Cycle seuil

ECMO: Oxygénation par membrane extracorporelle

ELT: Temps de lyse des euglobulines

ETE: Evénements thrombo-emboliques

EV-TF: Vésicules extracellulaires porteuses de facteur tissulaire

HBPM: Héparine de bas poids moléculaire

LDH: Lactate deshydrogénase

OHDN: Oxygénation nasale à haut débit

PAI-1: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1

ROC: Fonction d'efficacité du récepteur

RT-PCR: Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse

SARS-CoV-2: coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SOFA: Sepsis-related organ failure assessment

sTM: Thrombomoduline soluble

TCA: Temps de céphaline activée

TDM : Tomodensitométrie

TF: Facteur tissulaire

TFPI: Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

TP: Temps de prothrombine

VWF: Facteur de von Willebrand

VWF:Activity: activité du facteur de von Willebrand

Déclarations

Accord du comité d'éthique et consentement à la participation à l'étude

L'étude a été approuvée par un comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes Ile de France III, en date du 20 avril 2020, Ref. 3804- NI). Le projet de recherche s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche non interventionnel (type 3 de la Loi Jardé). La recherche de la non-opposition à la participation à l'étude a été réalisée auprès du patient ou de ses proches après information complète, claire et loyale.

Introduction

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse émergente causée par le coronavirus 2 responsable d'un syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) dont les premiers cas ont été identifiés en Chine en décembre 2019 (1). Initialement décrite comme une maladie touchant principalement le système respiratoire, la COVID-19 s'est progressivement révélée être également une maladie systémique dont l'une des particularités est d'entraîner des lésions de l'endothélium (2). L'endothélite observée dans la microvascularisation pulmonaire (3) peut secondairement affecter d'autres organes, notamment le rein ou l'intestin (2,4). Il a de plus été rapporté une incidence particulièrement importante d'évènements thromboemboliques (ETE), notamment chez les patients les plus sévères (5). Les mécanismes impliqués ne sont pas clairement élucidés mais le phénomène d'immuno-thrombose semble jouer un rôle de premier plan (6). De précédentes études ont mis en évidence une forte association de l'altération de la fonction endothéliale, des taux élevés de biomarqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse avec la sévérité de la maladie et son pronostic (7–12). Cependant, seules quelques études ont comparé la valeur pronostique de biomarqueurs de la coagulation et de l'atteinte endothéliale par des prélèvements répétés au regard de la sévérité initiale de la maladie et de son évolution (13). Ainsi, l'objectif principal de l'étude était de comparer les valeurs de biomarqueurs usuels et spécialisés dans deux groupes de patients hospitalisés pour COVID-19 présentant des maladies de sévérités différentes. Les objectifs secondaires étaient d'identifier des valeurs de ces biomarqueurs associés à un pronostic plus sévère de la maladie et à la survenue d'ETE.

Matériels et méthodes

Patients et type d'étude

Tous les patients adultes présentant un test RT-PCR positif à SARS-CoV-2 et présentant des symptômes respiratoires étaient inclus après obtention de la non-opposition dans une étude prospective observationnelle longitudinale menée à l'Hôpital Nord de Marseille en France du 24 avril au 31 décembre 2020. Les patients présentant une maladie modérée nécessitant

une oxygénothérapie à un débit inférieur à 6 litres d'O₂ par minute étaient hospitalisés en unité de pneumologie. Les patients présentant une maladie sévère nécessitant une oxygénothérapie à un débit supérieur à 6 litres d'O₂ par minute, une oxygénothérapie à haut débit par voie nasale (OHDN) ou nécessitant une intubation trachéale et la mise sous ventilation mécanique étaient hospitalisés en service de réanimation.

Les patients mineurs, les personnes privées de liberté, celles sous protection juridique, les femmes enceintes et les patients pour qui ont été prises des décisions de limitation thérapeutique n'étaient pas inclus dans l'étude.

Recueil des données

Pour chaque patient, nous avons recueilli les données démographiques, l'indice de masse corporelle, les comorbidités pertinentes, les traitements au long cours anticoagulants ou antiagrégants, l'examen clinique incluant la fréquence respiratoire et la saturation transcutanée en O₂ (SpO₂), la valeur du seuil de cycle (CT) du test RT-PCR SARS-CoV-2 nasopharyngé et les résultats de la tomodensitométrie thoracique lorsque celle-ci était réalisée.

Dans les deux groupes, des prélèvements sanguins ont été réalisés à l'inclusion puis répétés au 3^{ème} jour et au 7^{ème} jour pour les patients toujours hospitalisés. Le panel de biomarqueurs usuel incluait la protéine C-réactive (CRP), la numération des leucocytes, des lymphocytes, le taux de plaquettes, les D-dimères, les taux de lactate déshydrogenase (LDH), la fibrinogénémie, le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA). Le panel de biomarqueurs spécialisés incluait des biomarqueurs procoagulants – facteur de von Willebrand (VWF), activité du VWF (VWF:Activity), facteur VIII, vésicules extracellulaires porteuses de facteur tissulaire (EV-TF) –, des biomarqueurs anticoagulants – ADAMTS13, antithrombine, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), thrombomoduline soluble (sTM), protéines C et S –, des biomarqueurs de la fibrinolyse – inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), temps de lyse des euglobulines (ELT) – et des biomarqueurs de l'activation endothéliale – cellules endothéliales circulantes (CEC), VWF, EV-TF et sTM. Les patients étaient divisés *a posteriori* en deux groupes selon l'évolution de leur maladie. Une évolution défavorable était définie par le recours à la ventilation mécanique invasive et/ou la survenue du décès dans les vingt-huit jours suivant l'inclusion. Les autres patients étaient considérés comme présentant une maladie d'évolution favorable. Les autres critères

de jugement étaient la survenue d'un ETE, le statut vivant/décédé à J28, le recours à la ventilation mécanique invasive, la durée de séjour en réanimation et la durée d'hospitalisation.

L'anticoagulation prophylactique était standardisée selon les recommandations initiales de la Société Française d'Hémostase et de Thrombose (SFHT) (14) comme suit : 4000 UI d'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) une fois par jour pour les patients inclus dans le groupe COVID-19 modéré, 4000 UI deux fois par jour pour les patients inclus dans le groupe COVID-19 sévère et/ou obèses. Une anticoagulation à dose thérapeutique par héparine non fractionnée était prescrite chez les patients pour lesquels étaient diagnostiqués un ETE et/ou les patients placés sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). La cible d'anticoagulation était une activité anti-Xa entre 0.3-0.6 UI/L. En cas de suspicion clinique d'ETE et/ou d'élévation des D-dimères, une tomodensitométrie thoracique avec angiographie pulmonaire et une échographie des axes veineux profonds étaient réalisées.

Analyse statistique

Un effectif de 21 patients par groupe a été prévu. La normalité de la distribution de chaque variable continue était vérifiée avec le test de Kolmogorov-Smirnov. Nous avons comparé les groupes selon 1/ la sévérité initiale de la COVID-19, 2/ l'évolution clinique de la maladie et 3/ la survenue d'ETE. Les variables continues distribuées selon la loi normale étaient exprimées sous la forme de moyenne \pm déviation standard et comparées avec le test de t de Student. Les variables qui n'étaient pas distribuées selon la loi normale étaient exprimées sous la forme de médiane (1^{er}-3^{ème} quartile) et comparées avec le test U de de Mann-Whitney. Les variables catégorielles, exprimées en pourcentage, étaient comparées avec les tests de χ^2 ou de Fisher selon le cas. Pour chaque biomarqueur présentant une différence significative avec un seuil de significativité de $p < 0.01$ entre les groupes à évolution favorable et défavorable des courbes « fonction d'efficacité du récepteur » (ROC) étaient construites afin de déterminer leurs aires sous la courbe (ASC) et leurs valeurs seuil optimales. Toutes les statistiques et les graphiques ont été réalisés avec le logiciel SPSS (IBM SPSS Statistics 20).

Résultats

Quarante-deux patients divisés en deux groupes ont été inclus sur une période de huit mois. Les données démographiques, anthropométriques, les comorbidités, l'examen clinique d'entrée, le support respiratoire le score SOFA, la valeur de CT du test RT-PCR SARS-CoV-2 ainsi que les résultats de la tomodensitométrie thoracique de chaque patient sont reportés dans le **Tableau 1**.

Comme attendu, les patients inclus dans le groupe COVID-19 sévère présentaient une atteinte plus grave avec un rapport PaO₂/FiO₂ diminué, un score SOFA augmenté et une plus grande proportion de patients nécessitant une OHDN, une ventilation non invasive ou la mise en place d'une ventilation mécanique. La tomodensitométrie thoracique a été réalisée chez tous les patients du groupe COVID-19 modéré mais seulement chez 57% des patients du groupe COVID-19 sévère en raison de la précarité de l'état respiratoire contre-indiquant le transport. Les lésions interstitielles tomodensitométriques en verre dépoli étaient plus étendues chez les patients du groupe sévère.

Onze patients du groupe COVID-19 sévère ont été placés sous ventilation mécanique invasive à l'inclusion. Cinq patients supplémentaires de ce même groupe ont nécessité secondairement le recours à la ventilation mécanique invasive. Parmi les patients ventilés, trois patients ont été également placés sous oxygénation par membrane extracorporelle. Un patient du groupe COVID-19 modéré a été secondairement admis en réanimation et a nécessité un support respiratoire par OHDN. La durée moyenne de ventilation mécanique était de 19 jours. Dans les vingt-huit jours suivant l'admission, deux patients sont décédés dans le groupe COVID-19 sévère et un patient est décédé dans le groupe COVID-19 modéré à la suite d'une ischémie aiguë de membre inférieur. Les durées moyennes respectives de séjour en réanimation et d'hospitalisation étaient de 18 et 23 jours dans le groupe COVID-19 sévère et de 7 et 9.5 jours dans le groupe COVID-19 modérée. Nous avons diagnostiqué cinq ETE chez quatre patients au total (une embolie pulmonaire associée à une thrombose veineuse profonde, 2 embolies pulmonaires isolées et une ischémie aiguë de membre).

Analyses des biomarqueurs

Comparaison selon la gravité initiale de la COVID-19

La comparaison des biomarqueurs à l'inclusion entre les groupes COVID-19 sévères et modérées a été rapportée dans le **Tableau 2**. A l'inclusion, la CRP, le compte de leucocytes, les D-dimères, les LDH et le TCA étaient significativement plus élevés chez les patients du groupe COVID-19 sévère par rapport aux patients du groupe COVID-19 modéré.

Inversement, le compte de lymphocytes et le TP étaient significativement plus bas chez les patients du groupe COVID-19 sévère. Les EV-TF, la sTM, le VWF, le facteur VIII, le TFPI et l'ELT étaient significativement plus élevés chez les patients du groupe COVID-19 sévère.

Inversement, l'ADAMTS13 et la protéine C étaient significativement diminués par rapport aux patients du groupe COVID-19 modéré.

Comparaison selon l'évolution clinique de la maladie

Dix-sept patients (40%) ont été classés dans le groupe à évolution défavorable et vingt-cinq dans le groupe à évolution favorable. Les comparaisons des biomarqueurs à l'inclusion sont présentées dans le **Tableau 3**. Les D-dimères, la CRP, les LDH et le compte leucocytaire étaient significativement plus élevés chez les patients présentant une évolution défavorable comparativement aux patients présentant une évolution favorable. La fibrinogénémie était également légèrement plus élevée chez les patients avec une évolution défavorable.

Inversement, le compte lymphocytaire et le TP étaient significativement diminués comparativement aux patients présentant une évolution favorable.

Concernant les biomarqueurs spécialisés procoagulants, le VWF, le facteur VIII et les EV-TF étaient significativement augmentés chez les patients avec une évolution défavorable.

Concernant les biomarqueurs spécialisés anticoagulants, le TFPI et la sTM étaient significativement augmentés chez les patients présentant une évolution défavorable.

Inversement, les activités ADAMTS13, antithrombine et protéine C étaient significativement diminuées chez ces patients. L'ELT était également significativement augmentés chez les patients avec une évolution défavorable.

Analyses des courbes ROC selon l'évolution clinique

Les aires sous la courbe (ASC) des biomarqueurs usuels, les D-dimères, les LDH, la CRP et le compte leucocytaire, étaient respectivement de 0.85, 0.79, 0.77 et 0.76 pour la prédiction d'une évolution défavorable de la maladie. Les valeurs seuil, les sensibilités et les spécificités sont rapportées dans la **Figure 1**.

Les ASC des biomarqueurs spécialisés, le TFPI, les EV-TF, le ratio VWF/ADAMTS13 et la sTM, étaient respectivement de 0.90, 0.88, 0.82 et 0.78 pour la prédiction d'une évolution défavorable de la maladie. Les valeurs seuil, les sensibilités et les spécificités sont rapportées dans la **Figure 2**.

Les comparaisons longitudinales des D-dimères, du TFPI, des EV-TF, du ratio VWF/ADAMTS13 et de la sTM sont rapportées dans les **Figures 3 et 4**. Le TFPI, les EV-TF et le ratio VWF/ADAMTS13 étaient plus élevés à tous les temps de l'étude chez les patients présentant une maladie d'évolution défavorable.

Les comparaisons des biomarqueurs en fonction de la survenue d'ETE ont été réalisées chez les patients ayant bénéficié d'une tomodensitométrie (TDM) thoracique (**Table S1**). Parmi les 33 patients pour lesquels une TDM thoracique a été réalisée, il a été diagnostiqué un ETE chez 4 d'entre eux (12%) dont deux patients avec une embolie pulmonaire, un patient avec une embolie pulmonaire associée à une thrombose veineuse profonde et un patient avec une ischémie aiguë de membre. Comme attendu, ces patients avaient des niveaux de D-dimères plus élevés à l'inclusion. Nous avons également observé des valeurs plus élevées du rapport VWF/ADAMTS13. Inversement, ces patients présentaient des niveaux plus bas de TP, d'ADAMTS13, d'antithrombine et de protéine C que les patients sans ETE.

Discussion

Les principaux résultats de notre étude peuvent être résumés comme suit : 1/ les patients atteints de la COVID-19 expriment des profils de biomarqueurs différents selon la sévérité clinique initiale de la maladie, 2/ nous avons identifié un profil biologique associé à une évolution défavorable, 3/ parmi les biomarqueurs usuels étudiés, les D-dimères étaient les plus performants concernant la prévision d'une évolution défavorable de la maladie et 4/ parmi les biomarqueurs spécialisés étudiés, les activités TFPI et EV-TF étaient les plus performantes concernant la prévision d'une évolution défavorable de la maladie.

Nous n'avons pu identifier de biomarqueurs spécifiques ayant une bonne performance concernant la prévision de survenue des EVE.

L'atteinte endothéliale et l'activation de la coagulation sont aujourd'hui reconnues comme des axes centraux de la physiopathologie de la COVID-19 associés à la survenue d'ETE (3,15,16). De précédentes études ont retrouvés une association significative entre les D-dimères, les niveaux de fibrinogénémie, le TP et la sévérité initiale de la COVID-19 (7–10). Nous avons aussi identifié un profil spécifique de biomarqueurs usuels associés à une sévérité initiale et/ou une évolution défavorable de la maladie avec des D-dimères, une CRP, un compte leucocytaire et des LDH augmentés, un TP abaissé et un TCA allongé. Parmi ces marqueurs, l'association la plus forte était observée entre les D-dimères à l'inclusion et l'évolution défavorable de la maladie.

Les modifications significatives de ces biomarqueurs pourraient être expliquées par une hypercoagulabilité et une hyperactivation de la fibrinolyse causées par un état inflammatoire sévère. Ces éléments soutiennent le concept d'immuno-thrombose dans la COVID-19 (17,18). L'incidence relativement faible à 9.5% des ETE cliniques observée dans notre étude pourrait être due à des cibles d'anticoagulation plus élevées que dans les premières cohortes publiées (19).

Nous avons retrouvé le TFPI et les EV-TF comme deux biomarqueurs potentiellement pertinents pour évaluer la sévérité initiale de la COVID-19 et le risque d'évolution défavorable de la maladie. Le TFPI est une protéine synthétisée principalement par les cellules endothéliales qui inhibe la voie extrinsèque de la coagulation en formant un complexe avec le facteur tissulaire (TF), le facteur VIIa et le facteur Xa. La proportion relative de TF et de TFPI est un élément clé de la coagulation. Dans les états septiques, l'augmentation du TF est consécutif à l'activation de fragments du complément et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (20). Les taux de TFPI sont généralement normaux ou modérément élevés excepté dans les situations de coagulation intravasculaire disséminée. Ainsi, le ratio TF/TFPI est déséquilibré et le déficit relatif de TFPI entraîne un état prothrombotique (21,22). Nous retrouvons une augmentation significative du TFPI chez les patients atteints d'une COVID-19 sévère et/ou d'évolution défavorable. Nous retrouvons cette association aux trois temps de l'étude. Ces résultats vont dans le même sens que ceux retrouvés par des études précédemment publiées (23). Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'augmentation des niveaux de TFPI est un reflet de l'atteinte endothéliale et donc de la sévérité de la maladie.

Les EV-TF sont des vésicules extracellulaires excrétées par des cellules activées, notamment les cellules du compartiment sanguin telles que les cellules endothéliales. Elles peuvent déclencher la voie extrinsèque de la coagulation, notamment du fait de la présence de facteur tissulaire à la surface de leur membrane. Notre groupe a précédemment documenté une association entre l'activité des EV-TF d'une part et la sévérité de la maladie et la survenue d'ETE d'autre part. Les EV-TF étaient plus élevées que dans les chocs septiques d'origine bactérienne (24). Cette étude retrouve également une association entre une activité des EV-TF élevée et une forme sévère de COVID-19, mais elle retrouve aussi une association avec une évolution défavorable de la maladie.

Le VWF a un rôle prothrombotique majeur dans l'hémostase primaire. Il permet l'adhésion entre les cellules endothéliales et les plaquettes via la glycoprotéine membranaire GPIIb et ainsi la formation du thrombus plaquettaire. Inversement, l'ADAMTS13 est une métalloprotéinase pourvue d'un effet anticoagulant par l'intermédiaire du clivage spécifique du VWF. Ainsi, le ratio VWF/ADAMTS13 est un reflet de l'équilibre procoagulant/anticoagulant. Nous avons retrouvé un déséquilibre significatif de ce ratio chez les patients présentant une COVID-19 initialement sévère ou d'évolution défavorable. De tels résultats avaient déjà été retrouvés dans de précédentes études sur le sepsis ou, plus spécifiquement, la COVID-19 (25,26).

Nous retrouvons que les 4 patients de l'étude présentant un ETE avaient un ratio VWF/ADAMTS13 à l'inclusion plus élevé à l'inclusion. La modification de ce ratio était principalement due à des niveaux de VWF plus élevés. En effet, l'atteinte endothéliale, l'activation de la coagulation et l'inflammation consécutives à l'infection virale pourraient entraîner une augmentation significative de la sécrétion de VWF. De plus, une étude avait observé une diminution modérée de l'activité ADAMTS13 (25). Ces deux phénomènes conduisent à un état procoagulant observé dans les formes sévères COVID-19.

La sTM est une protéine membranaire présente sur la surface membranaire des cellules endothéliales. Sa liaison avec la thrombine va inhiber l'action procoagulante de cette dernière. De plus, ce complexe entraîne une augmentation de l'activation de la protéine C. Ainsi, la thrombomoduline a une importante activité anticoagulante. Nous avons également observé des niveaux plus élevés de sTM dans les COVID-19 initialement sévères ou d'évolution défavorable. Ces résultats sont en accord avec ceux d'études précédentes (27).

Le lien étroit entre les niveaux de sTM et le niveau d'atteinte endothéliale a été précédemment démontré (28).

Nos résultats soutiennent l'hypothèse d'un profil spécifique de coagulopathie avec atteinte endothéliale dans la COVID-19. Ils sont cohérents avec les études précédemment publiées et soulignent la bonne performance de certains biomarqueurs spécifiques pour identifier les patients à haut risque de défaillance respiratoire sévère ou de décès. L'anticoagulation systématique par héparine à dose thérapeutique en comparaison à une anticoagulation à dose préventive n'a pas montré de bénéfice sur la survie des patients COVID-19 hospitalisés en réanimation (29). Ces résultats pourraient ouvrir la voie à la réalisation d'essais contrôlés randomisés étudiant la performance d'éventuels traitements ciblant des voies spécifiques de la coagulation (30).

Bien que l'étude soit monocentrique, nous avons mené une analyse prospective longitudinale d'un panel complet de biomarqueurs spécifiques de la coagulation et de la fonction endothéliale. Le nombre prévu de patients ne permet pas la réalisation d'une analyse statistique multivariée sans risquer la présence d'un biais important. Enfin, l'incidence relativement faible d'ETE pourrait avoir diminué la puissance de l'étude concernant l'étude de ces événements.

Conclusion

Nous avons mis en évidence un profil spécifique de biomarqueurs de la coagulation et de la fonction endothéliale associé aux formes sévères de la COVID-19 et à l'évolution défavorable de la maladie. Nous avons pu identifier le TFPI et les EVTF comme particulièrement performants pour stratifier le risque d'évolution défavorable présenté par les patients atteints de la COVID-19. Ces résultats ouvrent la voie à des essais thérapeutiques ciblant ces acteurs spécifiques de la coagulation.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer nos résultats.

Références

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):727-33.
2. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl.* 2 mai 2020;395(10234):1417-8.
3. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 9 juill 2020;383(2):120-8.
4. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* déc 2020;314:58-62.
5. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* juin 2020;46(6):1089-98.
6. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 1 juill 2020;2(7):e437-45.
7. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2020;18(4):844-7.
8. Rauch A, Labreuche J, Lassalle F, Goutay J, Caplan M, Charbonnier L, et al. Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH.* nov 2020;18(11):2942-53.
9. Juneja GK, Castelo M, Yeh CH, Cerroni SE, Hansen BE, Chessum JE, et al. Biomarkers of coagulation, endothelial function, and fibrinolysis in critically ill patients with COVID-19: A single-center prospective longitudinal study. *J Thromb Haemost JTH.* juin 2021;19(6):1546-57.
10. Quintana-Díaz M, Andrés-Esteban EM, Ramírez-Cervantes KL, Oliván-Blázquez B, Juárez-Vela R, Gea-Caballero V. Coagulation Parameters: An Efficient Measure for Predicting the Prognosis and Clinical Management of Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 28 oct 2020;9(11).
11. Andrianto null, Al-Farabi MJ, Nugraha RA, Marsudi BA, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvasc Res.* 14 juill 2021;104224.
12. Zhang A, Leng Y, Zhang Y, Wu K, Ji Y, Lei S, et al. Meta-analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* nov 2020;100:441-8.
13. Lu H, Chen M, Tang S, Yu W. Association of coagulation disturbances with severity of COVID-19: a longitudinal study. *Hematol Amst Neth.* déc 2021;26(1):656-62.
14. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care.* 19 juin 2020;24:364.
15. Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 30 juill

2020;56(1):2001634.

16. Morici N, Bottiroli M, Fumagalli R, Marini C, Cattaneo M. Role of von Willebrand Factor and ADAMTS-13 in the Pathogenesis of Thrombi in SARS-CoV-2 Infection: Time to Rethink. *Thromb Haemost.* sept 2020;120(9):1339-42.
17. Middleton EA, He X-Y, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 3 sept 2020;136(10):1169-79.
18. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax.* avr 2021;76(4):412-20.
19. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost.* oct 2020;46(7):763-71.
20. Drake TA, Cheng J, Chang A, Taylor FB. Expression of tissue factor, thrombomodulin, and E-selectin in baboons with lethal *Escherichia coli* sepsis. *Am J Pathol.* mai 1993;142(5):1458-70.
21. Gando S, Kameue T, Morimoto Y, Matsuda N, Hayakawa M, Kemmotsu O. Tissue factor production not balanced by tissue factor pathway inhibitor in sepsis promotes poor prognosis. *Crit Care Med.* août 2002;30(8):1729-34.
22. Xue M, Sun Z, Shao M, Yin J, Deng Z, Zhang J, et al. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury. *J Transl Med.* 30 mai 2015;13(1):172.
23. White D, MacDonald S, Edwards T, Bridgeman C, Hayman M, Sharp M, et al. Evaluation of COVID-19 coagulopathy; laboratory characterization using thrombin generation and nonconventional haemostasis assays. *Int J Lab Hematol.* févr 2021;43(1):123-30.
24. Guervilly C, Bonifay A, Burtey S, Sabatier F, Cauchois R, Abdili E, et al. Dissemination of extreme levels of extracellular vesicles: tissue factor activity in patients with severe COVID-19. *Blood Adv.* 29 janv 2021;5(3):628-34.
25. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH.* févr 2021;19(2):513-21.
26. Fukushima H, Nishio K, Asai H, Watanabe T, Seki T, Matsui H, et al. Ratio of von Willebrand factor propeptide to ADAMTS13 is associated with severity of sepsis. *Shock Augusta Ga.* mai 2013;39(5):409-14.
27. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang C-H, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* août 2020;7(8):e575-82.
28. Ishii H, Uchiyama H, Kazama M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb Haemost.* 6 mai 1991;65(5):618-23.
29. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 26 août 2021;385(9):777-89.
30. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 9 juill 2003;290(2):238-47.

Légendes des figures

Figure 1: Courbes ROC des biomarqueurs usuels à l'admission concernant la prédiction d'une évolution défavorable de la maladie (décès ou ventilation mécanique)

Définition des abréviations : ASC, aire sous la courbe; LDH, lactate deshydrogénase; CRP, protéine C-réactive.

Figure 2: Courbes ROC des biomarqueurs spécialisés à l'admission concernant la prediction d'une évolution défavorable de la maladie (décès ou ventilation mécanique)

Définition des abréviations : ASC, aire sous la courbe; TFPI, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire; EV-TF, vésicules extracellulaires porteuses de facteur tissulaire; VWF, facteur de von Willebrand; sTM, thrombomoduline soluble.

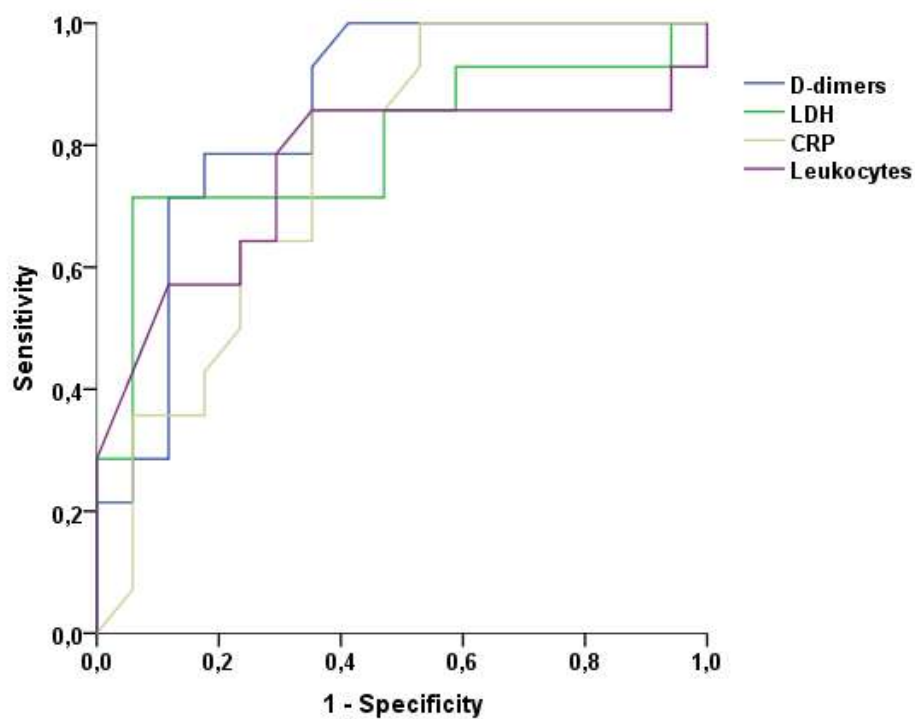
Figure 3: Evolution des D-dimères selon l'évolution clinique de la maladie

Figure 4: Evolution des biomarqueurs spécialisés selon l'évolution clinique de la maladie

Panel a) TFPI, b) EV-TF, c) VWF, d) sTM.

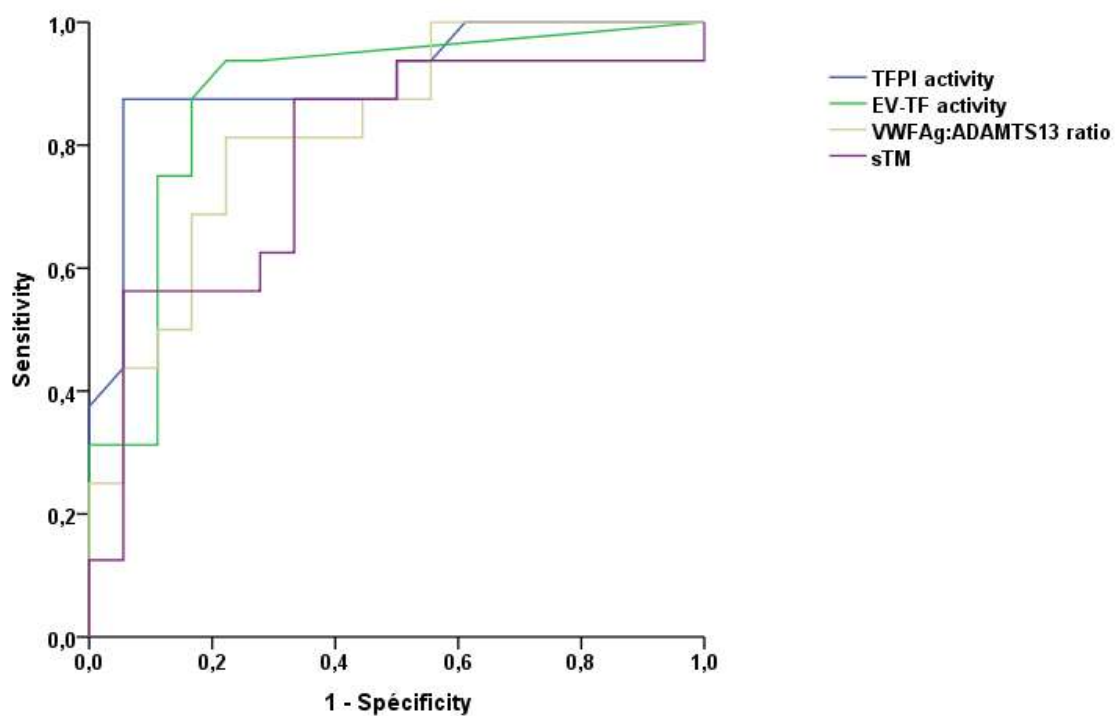
Définition des abréviations : TFPI, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire; EV-TF, vésicules extracellulaires porteuses de facteur tissulaire; VWF, facteur de von Willebrand; sTM, thrombomoduline soluble.

Figure 1



Paramètre	Valeur seuil	ASC (95% CI)	Valeur de p	Sensibilité %	Spécificité %
D-dimères ($\mu\text{g/mL}$)	1.23	0.85 (0.72-0.99)	0.001	79	83
LDH (IU/L)	400	0.79 (0.63-0.97)	0.005	71	88
CRP (mg/L)	100	0.77 (0.60-0.94)	0.010	86	65
Leucocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.8	0.76 (0.57-0.95)	0.013	86	65

Figure 2



Paramètre	Valeur seuil	ASC (95% CI)	Valeur de p	Sensibilité %	Spécificité %
Activité TFPI (ng/mL)	37.5	0.90 (0.80-1.00)	<0.001	87	94
Activité EV-TF (fM)	13	0.88 (0.75-1.00)	<0.001	87	83
Ratio VWF/ADAMTS13	4.2	0.82 (0.69-0.96)	0.001	81	78
sTM (pg/mL)	3983	0.78 (0.62-0.94)	0.005	87	67

Figure 3

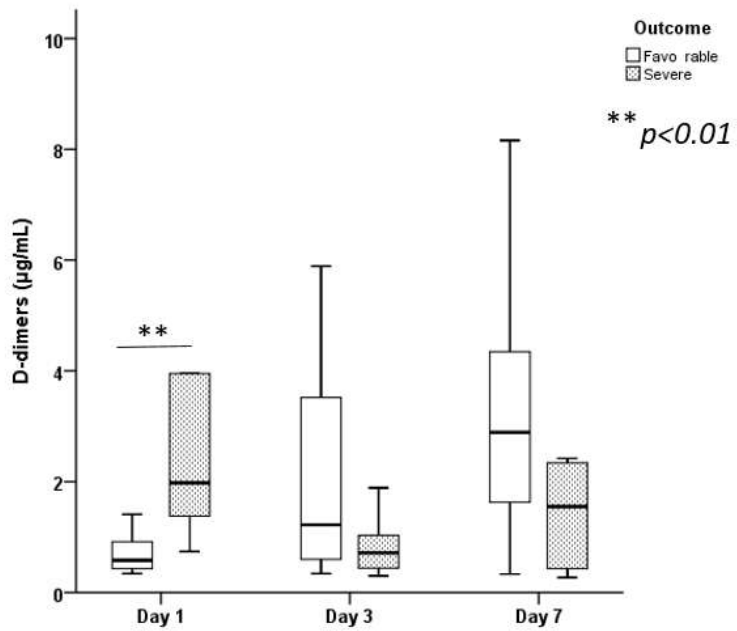


Figure 4

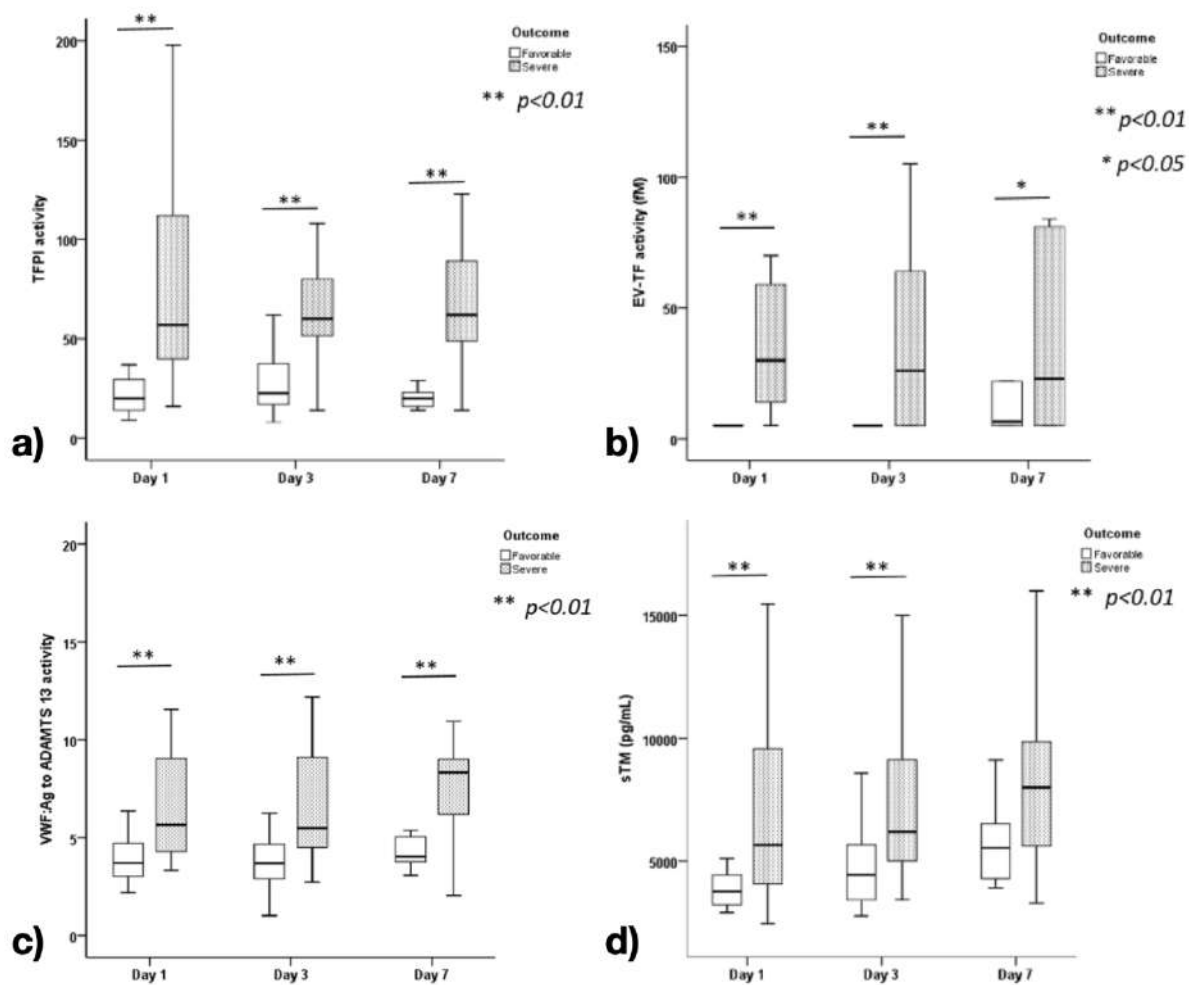


Table 1: Caractéristiques des patients et critères de jugement

	Tous les patients N=42	COVID-19 modéré N=21	COVID-19 sévère N=21	Valeur de p
Age, années	57±16	56±14	57±17	0.68
Sexe féminin, n (%)	18 (42.9)	10 (47.6)	8 (38.1)	0.53
IMC	30.4±5.6	30.1±4.6	30.7±5.9	0.75
Comorbidités, n (%)				
Hypertension	17 (40.5)	7 (33.3)	10 (47.6)	0.34
Diabète	11 (26.2)	4 (19)	7 (33.3)	0.29
Cardiomyopathie ischémique	5 (11.9)	2 (9.5)	3 (14.3)	0.63
Tabagisme actif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
BPCO	8 (19)	5 (23.8)	3 (14.3)	0.43
Antécédents de MTEV	1 (2.4)	0 (0)	1 (4.8)	0.31
Traitement habituel, n (%)				
Anticoagulation	5 (11.9)	0 (0)	5 (23.8)	0.01
Traitement antiplaquettaire	10 (23.8)	4 (19)	6 (28.6)	0.47
Examen Clinique à l'inclusion				
Fréquence respiratoire, cycles.min ⁻¹	24±7	23±4	25±8	0.52
SpO ₂ , %	96±2	95±2	96±2	0.17
Gazométrie artérielle				
pH	7.43±0.07	7.45±0.05	7.41±0.08	0.11
PaO ₂ , mmHg	83±18	82±18	85±18	0.62
PaCO ₂ , mmHg	37±6	34±4	39±7	0.01
Bicarbonates, mmol.l ⁻¹	24±4	24±3	25±5	0.98
Lactates, mmol.l ⁻¹	1.5±0.8	1.3±0.6	1.6±0.8	0.58
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	264±128	350±107	183±89	<0.001
Support ventilatoire à l'inclusion, n (%)				
Air ambiant	7 (16.7)	7 (33)	0 (0)	<0.001
Oxygénothérapie conventionnelle	15 (35.7)	14 (66.7)	1 (4.8)	
OHDN	5 (11.9)	0 (0)	5 (23.8)	
OHDN + ventilation non invasive	4 (9.5)	0 (0)	4 (19)	
Ventilation invasive	11 (26.8)	0 (0)	11 (52.4)	
Valeur de CT du test RT-PCR SARS- CoV-sur écouvillonnage nasopharyngé	26±6 n=29	28±5 n=17	24±6 n=12	0.12
Tomodensitométrie thoracique réalisée Résultats de l'imagerie, n=33	33 (78.6)	21 (100)	12 (57.1)	0.001

Lésions en verre dépoli <50%	22 (67)	19 (90.5)	3 (25)	<0.001
Lésions en verre dépoli >50%	11 (33)	2 (9.5)	9 (75)	<0.001
Consolidations	23 (69.7)	14 (66.7)	9 (75)	0.61
Lésions en mosaïque	9 (27.3)	5 (23.8)	4 (33.3)	0.55
Epanchement pleural	2 (6.1)	2 (9.5)	0 (0)	0.27
Score SOFA à l'inclusion	3±3	1.5±1	5±3	<0.001
Critères de jugement				
Admission en réanimation, n (%)	22 (52)	1 (4.8)	21 (100)	<0.001
Ventilation invasive, n (%)	16 (38)	0 (0)	16 (76)	<0.001
Décès au 28ème jour, n (%)	3 (7.1)	1 (4.8)	2 (9.5)	0.55
Durée de séjour en réanimation, jours	8±14	7±5	18±17	0.001
Durée d'hospitalisation, jours	13±16	9.5±6	23±20	<0.001

Les données sont exprimées sous la forme moyenne±DS ou d'un nombre (%).

Définition des abréviations : COVID19, maladie à coronavirus 2019 ; IMC, index de masse corporelle; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive; MTEV, maladie thrombo-embolique veineuse; CT, seuil de cycle ; SOFA, sepsis organ failure assessment.

Table 2: Biomarqueurs usuels et spécialisés à l'inclusion chez les patients présentant une COVID19 modérée et sévère

Données biologiques à l'inclusion	Tous les patients N=42	COVID-19 modéré N=21	COVID-19 sévère N=21	Valeur de p
Protéine C-réactive, mg/L, (moyenne±SD)	142±101	93±70	194±104	0.005
Leucocytes, ×10 ³ /μL, (médiane, IQR)	7.05 (5.5-11.25)	6.1 (5.25-7.85)	8.3 (6.75-15.5)	0.010
Lymphocytes, ×10 ³ /μL, (médiane, IQR)	0.79 (0.52-1.1)	1 (0.69-1.2)	0.63 (0.4-0.86)	0.012
D-dimères, μg/mL, (médiane, IQR)	0.91 (0.53-2.12)	0.60 (0.39-0.94)	1.74 (0.82-3.81)	0.001
Lactate deshydrogénase, UI/L, (moyenne±DS)	404±171	318±127	482±170	0.002
Plaquettes, ×10 ³ /μL, (moyenne±DS)	263±112	251±76	275±140	0.49
Fibrinogène, g/L, (moyenne±DS)	6.6±1.6	6.33±1.39	6.95±1.77	0.21
Temps de prothrombine, % (moyenne±DS)	92±15	99±10	85±16	0.004
TCA, s (médiane, IQR)	39 (34-47)	36 (32-40)	44 (39-59)	<0.001
CEC, n/mL (médiane, IQR)	4 (0-20)	3 (0-21)	5 (0-21)	0.70
Activité des EV-TF, fM (médiane, IQR)	12 (5-35.5)	5 (5-6.2)	28.8 (12.5-55.6)	<0.001
sTM, pg/mL (médiane, IQR)	4278 (3579-5858)	3772 (3142-4532)	4826 (4018-8285)	0.009
PAI-1 (ng/ml) (moyenne±DS)	104±57	94±33	114±72	0.78
VWF:Activity, IU/dL (moyenne±DS)	3.02±0.93	2.82±0.63	3.2±1.11	0.31
VWF, IU/dL (moyenne±DS)	3.53±0.92	3.14±0.60	3.89±1.02	0.009
Activité ADAMTS13, IU/dL (moyenne±DS)	76±20	83±19	70±18	0.007
Facteur VIII, IU/dL (moyenne±DS)	2.36±0.85	2.08±0.64	2.62±0.95	0.027
Activité antithrombine, % (moyenne±DS)	97±19	104±14	90±21	0.026
TFPI, ng/mL (médiane, IQR)	35 (16-61)	16 (12-29)	55 (36-110)	<0.001
Activité protéine C, % (moyenne±DS)	95±28	106±28	84±24	0.019
Activité protéine S, % (moyenne±DS)	84±24	84±22	83±26	0.65

Temps de lyse des euglobulines, minutes (moyenne±DS)	540±128	487±126	585±112	0.006
---	---------	---------	---------	-------

Les données sont exprimées sous la forme moyenne± DS pour les variables à distribution normale et sous la forme médiane (écart inter-quartile, IQR) pour les données ne suivant pas une distribution normale. Pour les différences entre 2 groupes, sont utilisés soit le t-test de Student pour les données à distribution normale soit le test de Mann-Whitney pour les données n'ayant pas une distribution normale.

Définition des abréviations: TCA, temps de céphaline activée; CEC, cellules endothéliales circulantes; EV-TF, vésicules extracellulaires porteuses de facteur tissulaire; sTM, thrombomoduline soluble; PAI-1, inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1; VWF:Activity, activité du facteur de von Willebrand; VWF, facteur de von Willebrand; TFPI, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

Table 3: Biomarqueurs usuels et spécialisés à l'inclusion selon l'évolution de la maladie

Données biologiques à l'inclusion	COVID-19 d'évolution favorable N=25	COVID-19 d'évolution défavorable (décès ou ventilation mécanique) N=17	Valeur de p
Protéine C-réactive, mg/L, (moyenne±DS)	98±87	201±89	0.001
Leucocytes, ×10 ³ /μL, (médiane, IQR)	6.1 (5.25-7.45)	11 (7.35-16)	0.001
Lymphocytes, ×10 ³ /μL, (médiane, IQR)	0.94 (0.59-1.2)	0.63 (0.43-0.78)	0.016
D-dimères, μg/mL, (médiane, IQR)	0.60 (0.43-0.94)	1.98 (1.34-6.08)	<0.001
Lactate deshydrogénase, IU/L, (moyenne±DS)	341±126	493±189	0.007
Plaquettes, ×10 ³ /μL, (moyenne±DS)	246±79	287±148	0.25
Fibrinogène, g/L, (moyenne±DS)	6.24±1.33	7.24±1.82	0.047
Temps de prothrombine, % (moyenne±DS)	99±9	81±16	<0.001
TCA, s (médiane, IQR)	36 (32-40)	47 (39-59)	<0.001
CEC, n/mL (médiane, IQR)	3 (0-21)	5 (0.5-23.5)	0.68
Activité EV-TF, fM (médiane, IQR)	5 (5-6.2)	30 (14-64.5)	<0.001
sTM, pg/mL (médiane, IQR)	3928 (3274-4701)	5665 (4065-9984)	0.005
PAI-1 (ng/ml) (moyenne±DS)	98±39	113±75	0.42
VWF:Activity, IU/mL (moyenne±DS)	2.88±0.84	3.20±1.01	0.28
VWF, IU/mL (moyenne±DS)	3.26±0.82	3.89±0.95	0.031
ADAMTS13, IU/dL (moyenne±DS)	84±11	65±23	0.001
Ratio VWF/ADAMTS13	4±1.4	7.1±4.2	0.002
Facteur VIII, IU/dL (moyenne±DS)	2.24±0.97	2.52±0.65	0.29
Activité antithrombine, % (moyenne±DS)	105±12	85±21	<0.001
Activité TFPI, ng/mL (médiane, IQR)	25 (14-33)	57 (40-112)	<0.001
Activité protéine C, % (moyenne±DS)	106±25	79±23	0.002
Activité protéine S, % (moyenne±DS)	83±24	84±25	0.99

Temps de lyse des euglobulines, minutes (moyenne±DS)	491±111	607±121	0.003
---	---------	---------	-------

Les données sont exprimées sous la forme moyenne± DS pour les variables à distribution normale et sous la forme médiane (écart inter-quartile, IQR) pour les données ne suivant pas une distribution normale. Pour les différences entre 2 groupes, sont utilisés soit le t-test de Student pour les données à distribution normale soit le test de Mann-Whitney pour les données n'ayant pas une distribution normale.

Définition des abréviations: TCA, temps de céphaline activée; CEC, cellules endothéliales circulantes; EV-TF, vésicules extracellulaires porteuses de facteur tissulaire; sTM, thrombomoduline soluble; PAI-1, inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1; VWF:Activity, activité du facteur de von Willebrand; VWF, facteur de von Willebrand; TFPI, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

Annexe

Méthodes

Huit échantillons de cinq millilitres (5 mL) de sang veineux ont été prélevés dans les 48 heures suivant l'inclusion, au 3ème jour et au 7ème jour pour les patients toujours hospitalisés. Les échantillons ont été collectés dans cinq tubes Vacutainer contenant 0.129 M (3.8%) de citrate trisodique, un tube Vacutainer EDTA et un tube Vacutainer sans additifs.

Les biomarqueurs suivants étaient dosés au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital de la Timone à Marseille, France: TP, TCA, VWF, VWF:Activity, facteur VIII, ADAMTS13, fibrinogène, antithrombine, protéine C, protéine S, TFPI, D-dimères, PAI-1 and ELT.

TP : mesuré avec le réactif Neoptimal (Stago) sur un automate STAR.

VWF : mesuré avec le réactif Liatest vWF:Ag (Stago) sur un automate STAR.

VWF:Activity : mesuré avec le réactif HemosIL (Werfen) sur un automate Acustar.

Facteur VIII : mesuré avec les réactifs Immunodef VIII and CKprest (Stago) sur un automate STAR.

ADAMTS13 : mesuré par méthode ELISA avec le réactif Technozyme ADAMTS-13 Activity (Technoclone).

Fibrinogène : mesuré avec le réactif Liquid-Fib (Stago) sur un automate STAR.

Antithrombine : mesuré avec le réactif Stachrom Antithrombin (Stago) sur un automate STAR.

Protéine C : mesuré avec le réactif Biophen Protein C (Hyphen) sur un automate STAR.

Protéine S : mesuré avec le réactif Liatest Free Protein S (Stago) sur un automate STAR.

TFPI : mesuré par méthode ELISA avec le réactif Free TFPI antigen (Stago).

D-dimères : mesuré avec le réactif Liatest D-Di Plus (Stago) sur un automate STAR.

PAI-1 : mesuré par méthode ELISA avec le réactif Asserachrom PAI-1 (Stago).

ELT : après dilution et acidification du plasma jusqu'à un pH de 5.9, les euglobulines sont recalcifiées séparément à 37°C puis le temps de lyse du caillot est mesuré par spectrophotométrie.

Les biomarqueurs suivants étaient dosés au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital de la Conception à Marseille, France: CEC, EV-TF et sTM.

Les CEC étaient identifiées selon un protocole publié dans une précédente étude (1).

Les EV-TF étaient mesurées selon une méthode dépendante du facteur tissulaire et générant du facteur Xa adapté d'une étude précédemment publiée (2).

La sTM était mesuré par méthode ELISA avec le réactif Quantikine Human thrombomodulin/BDCA-3 (Bio-techne).

Table S1: Comparaisons des biomarqueurs selon la survenue d'ETE chez les patients ayant bénéficié d'un examen tomodensitométrie

Données biologiques à l'inclusion	ETE N=4	Absence d'ETE N=29	Valeur de p
Protéine C-réactive, mg/L, (moyenne±DS)	171±65	123±97	0.36
Leucocytes, ×10 ³ /μL, (médiane, IQR)	12 (7.6-15.25)	6.5 (5.25-8.2)	0.06
Lymphocytes, ×10 ³ /μL, (médiane, IQR)	0.75 (0.52-0.9)	0.90 (0.62-1.2)	0.29
D-dimères, μg/mL, (médiane, IQR)	5.1 (1.05-17.05)	0.89 (0.46-1.43)	0.041
Lactate deshydrogénase, IU/L, (moyenne±DS)	373±146	374±144	0.99
Plaquettes, ×10 ³ /μL, (moyenne±DS)	338±201	273±93	0.27
Fibrinogène, g/L, (moyenne±DS)	6.5±0.6	6.5±1.5	0.98
Temps de prothrombine, % (moyenne±DS)	78±18	97±13	0.016
TCA, s (médiane, IQR)	43 (35-48)	36 (32-40)	0.17
CEC, n/mL (médiane, IQR)	0 (0-23)	3 (1-9)	0.29
Activité EV-TF, fM (médiane, IQR)	16 (5-190)	5 (5-24)	0.29
sTM, pg/mL (médiane, IQR)	3622 (2471-3622)	4012 (3315-4950)	0.69
PAI-1 (ng/ml) (moyenne±DS)	155±63	103±58	0.11
VWF:Activity, IU/mL (moyenne±DS)	2.65±0.58	3.04±0.88	0.40
VWF, IU/mL (moyenne±DS)	3.28±0.34	3.51±0.97	0.65
ADAMTS13, IU/dL (moyenne±DS)	60±31	82±16	0.036
Ratio VWF/ADAMTS13 (moyenne±DS)	8.3±7.7	4.6±2.3	0.048
Facteur VIII, IU/dL (moyenne±DS)	2.15±0.46	2.36±0.92	0.66
Activité antithrombine, % (moyenne±DS)	82±23	102±15	0.03
Activité TFPI, ng/mL (médiane, IQR)	39(26-53)	25 (14-45)	0.31
Activité protéine C, % (moyenne±DS)	72±31	102±26	0.049
Activité protéine S, % (moyenne±DS)	96±22	82±23	0.27
Temps de lyse des euglobulines, minutes (moyenne±DS)	645±123	515±124	0.06

Les données sont exprimées sous la forme moyenne± DS pour les variables à distribution normale et sous la forme médiane (écart inter-quartile, IQR) pour les données ne suivant pas une distribution normale. Pour les différences entre 2 groupes, sont utilisés soit le t-test de Student pour les données à distribution normale soit le test de Mann-Whitney pour les données n'ayant pas une distribution normale.

Définition des abréviations: TCA, temps de céphaline activée; CEC, cellules endothéliales circulantes; EV-TF, vésicules extracellulaires porteuses de facteur tissulaire; sTM, thrombomoduline soluble; PAI-1, inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1; VWF:Activity, activité du facteur de von Willebrand; VWF, facteur de von Willebrand; TFPI, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

Références

1. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, Bull TM, Buyon JP, Clancy RM, et al. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. *Thromb Haemost.* févr 2005;93(2):228-35.
2. Vallier L, Bouriche T, Bonifay A, Judicone C, Bez J, Franco C, et al. Increasing the sensitivity of the human microvesicle tissue factor activity assay. *Thromb Res.* oct 2019;182:64-74.

“ Au moment d’être admis(e) 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j’y manque. ”

