



HAL
open science

Facteurs de risque clinico-biologique de thrombose au cours du COVID-19 en réanimation

Benjamin Swinyard

► To cite this version:

Benjamin Swinyard. Facteurs de risque clinico-biologique de thrombose au cours du COVID-19 en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2022. <dumas-03980254>

HAL Id: dumas-03980254

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03980254v1>

Submitted on 9 Feb 2023

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License



Université de médecine d'Amiens

Thèse pour diplôme d'état de docteur en médecine

Spécialité : médecine intensive réanimation

Par Benjamin SWINYARD, né le 06 mars 1992 à Valenciennes

Thèse présentée et soutenue le : 5 octobre 2022

Facteurs de risque clinico-biologique de thrombose au cours du COVID-19 en réanimation.

N° de thèse : 2022-120

Président du jury et directeur de thèse : Professeur Michel SLAMA

Membres du jury :

- **Professeur Michel SLAMA**
 - Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine intensive-réanimation)
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques
- **Professeur Julien MAIZEL**
 - Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine Intensive Réanimation)
Assesseur 2ème cycle
Chef du Service de Médecine Intensive Réanimation
- **Docteur Simon SOUDET**
 - Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Médecine Vasculaire
- **Docteur Yohann ZERBIB**
 - Praticien Hospitalier Universitaire médecine Intensive Réanimation
- **Docteur Alexis LAMBOUR**
 - Chef de Clinique Assistant Médecine Intensive Réanimation

I. Remerciements

Au professeur Michel Slama

D'avoir accepté de me diriger pour cette thèse, de m'avoir proposé le sujet et aidé pour sa rédaction.

Au professeur Julien Maizel

Pour sa bienveillance à notre égard au cours de notre formation d'interne

Au docteurs Yohann Zerbib et Alexis Lambour

Pour les conseils précieux qu'ils m'ont apportés, à la fois pour la rédaction de la thèse, comme pour ma formation en tant que réanimation.

Au docteur Simon Soudet et à l'ensemble de l'équipe de médecine vasculaire du CHU d'Amiens

Pour avoir accepté de participer au jury pour X et à l'ensemble de l'équipe pour s'être rendu disponible, et sans qui tout cela n'aurait pas été possible.

À Messieurs Momar Diouf et Stéphane Potriquier

D'avoir pu m'aider pour les statistiques.

Au docteur Clément Brault

Qui m'a transmis sa passion pour la réanimation, et clairement été un modèle en tant que réanimateur.

Aux autres docteurs qui m'ont accompagné lors de mon internat,

Qui ont tous pu m'apporter plus afin d'être plus rigoureux dans ma profession, et m'ont aidé dans leurs disciplines respectives

Aux infirmier(e)s et aides soignant(e)s de réanimation

Qui ont su me supporter pendant mes débuts, qui m'ont épaulé quand j'en avais besoin, pour la bonne ambiance qu'ils/elles ont su mettre.

À ma mère

qui s'est démenée pour me permettre de faire mes études de médecine, jusqu'à aller déménager à Lille.

À mon père

Qui a pu m'aider lorsque que j'en avais besoin, notamment pour l'examen de première année.

À Florent, Pauline, Naée et Lia

D'avoir été une famille accueillante pendant 3 mois, et ma famille tout court.

À ma sœur Ludivine et mon frère Eliot

Pour le soutien qu'ils ont pu m'apporter même s'ils ne s'en rendent pas compte.

À mes grands-parents

qui m'ont toujours soutenu malgré la distance.

À Arno, Max-Paul, Julia, Flore, Charles-Emile et Éléonore

D'avoir pu être conciliant dans ce semestre difficile qu'est celui de la thèse.

À Yohann, Hélène, Thomas, Ozaire, Rachel, Amandine, Rosalie

D'avoir été les premiers co-internes avec lesquels j'ai travaillé, et d'avoir pu m'accompagner malgré ma timidité malade.

À Mehdi, Oussama, Thibault, Lydiane, Hortense, Salame, Charlotte

Certainement un des meilleurs semestres que j'ai pu avoir en votre compagnie.

Et surtout, à Thomas, Charlotte, Amélie, Zaïneb, Bryan, Ismaël, Basile, Lucie, Alexis

Si j'avais eu 40 pages de plus j'aurais pu détailler à chacun d'entre vous à quel point votre amitié a été précieuse pendant ces années d'internat ensemble, que ce soit dans les moments difficiles comme dans toutes ses soirées passées ensemble, et qui m'ont permis de motiver jusqu'au bout, et à qui je pourrais rendre cent fois la pareille sans hésiter.

Et bien sur à tout ceux que j'ai pu côtoyer pendant ces 4 années à Amiens, et que je continuerais à discuter avec plaisir pour celles à venir...

Merci.

II. Sommaire

I.	Remerciements.....	2
II.	Sommaire	4
III.	Introduction	5
IV.	Matériel et méthodes	5
1.	Patients	5
2.	Recueil des données cliniques.....	6
3.	Recueil des données biologiques.....	6
4.	Détection des thromboses.....	6
5.	Analyses statistiques	7
V.	Résultats	7
VI.	Discussion	8
VII.	Conclusion.....	11
VIII.	Références bibliographiques.....	12
IX.	Annexes.....	16
1.	Tableau 1 : caractéristique des patients.....	16
2.	Tableau 2 : actes faits en réanimation, évolution des patients	17
3.	Tableau 3 récapitulatif des thromboses (en évènement cumulés).....	17
4.	Tableau 4 : Comparaison groupe avec ou sans thrombose sur antécédents, et aspects cliniques,.....	18
5.	Tableau 5 : Biologie à l'entrée	19
6.	Biologies à J1, J7, J14, J21 et J28	20
7.	Figure 1 : évolution antigène facteur Willbrand et décès.....	22

III. Introduction

Depuis décembre 2019, un nouveau virus nommé par l'OMS Sars-COV2 a émergé, dans un premier temps en Chine¹, puis a créé une pandémie à l'échelle mondiale. À la Mi-Août 2022, le nombre de cas confirmé à l'échelle mondiale est de plus de 590 millions de cas, pour plus de 6,4 millions de décès² (dont plus de 150 000 décès en France³)

Parmi les principales complications de cette infection se trouve les atteintes respiratoires, avec une haute proportion de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)⁴, avec un taux élevé d'hospitalisation en réanimation .

Les thromboses et embolies pulmonaires surviennent de manière plus fréquente que chez les autres patients de réanimation, ou que dans d'autres pathologies respiratoire virales telle que la grippe^{5,6} avec une incidence variant généralement entre 20 et 30%⁷, Ces accidents thrombo-emboliques semblent survenir quel que soit la gravité respiratoire de l'infection virale⁸. De nombreux facteurs de coagulation, tels que les D-Dimères, semblent corrélés avec une surmortalité⁹.

Des recommandations ont été faites dans un premier temps pour essayer de limiter le nombre de thromboses, en utilisant des doses prophylactiques renforcés, mais les études sur les patients de réanimation ne montrent généralement aucun effet sur la mortalité ou la survenue de thrombose en comparaison de dose prophylactiques standards¹⁰⁻¹²

Le but de cette étude prospective observationnelle est de savoir si, chez les patients de réanimation, des facteurs biologiques ou cliniques initiaux ou lors du suivi sont associées avec les thromboses chez les patients atteints de COVID-19.

IV. Matériel et méthodes

1. Patients

Ce travail porte sur tous les patients consécutifs âgés de plus de 18ans, entrant dans le service de médecine intensive réanimation du CHU d'Amiens-Picardie entre le 27 février 2020 et le 3 octobre 2021 pour SDRA porteurs d'une infection à Sars-COV2

Les patients n'ayant pas de PCR COVID positive étaient non inclus ou exclus de l'étude. Ont aussi été non inclus ou exclus les patients sous tutelle ou curatelle.

2. Recueil des données cliniques

À l'inclusion sont recueillis les éléments démographiques (sexe, âge, poids taille, BMI), les antécédents (et notamment personnels de thrombophilie), le score IGSII et SOFA à 24heures. Ont été le variant COVID, le nombre de jours sous ventilation mécanique le cas échéant, le variant s'il était disponible, ainsi que le statut vaccinal, le statut vivant décédé à l'issus de l'hospitalisation au CHU était recueilli.

3. Recueil des données biologiques

A l'inclusion, puis une fois par semaine jusqu'à J28, les données biologiques suivantes ont été: urée ; créatinine sanguine avec mesure de clairance ;ASAT ; ALAT ; bilirubine totale, gamma GT et phosphatases alcalines myoglobine et troponine sanguine ;les éléments de numération formule sanguine : globules rouges, hémoglobine et hématocrite, leucocytes et lymphocytes, plaquettes, des éléments de coagulation : temps prothrombine (TP), temps céphaline activé (TCA) facteurs V, VII et VII, protéines C et S, antigène facteur von Willebrand, antithrombine 3 ; et des éléments biologiques reflétant l'inflammation : protéine C-réactive (CRP), procalcitonine (PCT), interleukines (IL) 1, 6 et 8.

4. Détection des thromboses

La détection des thromboses a été faite prospectivement par les médecins vasculaires du CHU d'Amiens au moyen d'une échographie Doppler à l'entrée, puis à J7, J14, J21 et J28, ou réalisée dans le cadre d'une suspicion de thrombose veineuse profonde selon l'évaluation du clinicien. Une angiographie pulmonaire a été réalisée de façon systématique à tous nos patients et en cas de suspicion d'embolie pulmonaire.

Chez les patients sortant vivant, un suivi a été proposé à 3 et 6 mois dans le cadre de l'étude THROMBOCOVID. Toutes les thromboses ont été collecté de façon prospective, y compris celles découverte hors de réanimation si le diagnostic a été fait au CHU d'Amiens. Les thromboses superficielles n'ont pas été considérée comme évènement thrombo-embolique.

5. Analyses statistiques

Le but de l'étude est de dégager des facteurs de risque statistiquement liés aux thromboses chez les patients atteints d'une pneumopathie à SARS-COV2 en réanimation.

Les variables quantitatives sont représentées en médianes [interquartiles], et ont été analysées via un test de la somme des rangs de Wilcoxon, les variables qualitatives ont été testé soit sur un test du Khi², ou un test de Fisher exact pour les éléments qualitatifs

Une analyse statistique multivariée par régression logistique a été utilisé pour les paramètres biologique à l'inclusion.

Une analyse secondaire a été faite pour voir les facteurs de risques de décès en réanimation en multivariée.

Un $p < 0,05$ en bilatéral a été considéré comme significativement significatif.

V. Résultats

Au total, 131 patients ont été inclus initialement du 27 Février 2020 au 3 Octobre 2021. 7 patients ont été exclus devant l'absence passée inaperçue de PCR positive, un patient sous tutelle a été exclus et au total 123 patients sont inclus dans l'analyse finale. Les caractéristiques initiales des patients ont été résumés sur le Tableau 1.

L'âge médian des patients était de 68 ans (interquartile [58.5-72]) ; 90 patients (73%) ont nécessité une ventilation mécanique pendant une durée médiane de 18 jours (interquartile [10-33.5]) ; 13 patients ont nécessité une circulation extra corporelle (ECMO), 53 sont décédés (43%) (Tableau 2).

Au total, 34 patients (27.6%) ont eu un évènement thrombo-embolique : 25 thromboses veineuses profondes ; 2 thromboses artérielles (dont 1 embolique), 15 embolies pulmonaires (dont 6 associées à une thrombose veineuse profonde). 4 thromboses ont été détectées sur matériel étranger (2 sur cathéter central, une sur canule d'ECMO, une sur canule artérielle). 7 évènements ont été décelés dès l'entrée en réanimation (Tableau 3).

Sur les aspects cliniques, aucun antécédent n'est significativement associé aux évènements thromboemboliques. Les patients avec évènement thrombo-embolique étaient plus jeunes (âge médian 62 [vs 68 ans, $p = 0.04$), ont eu une durée de séjour plus longue (durée médiane 21.5

jours vs 15 jour, $p = 0.03$), et ont plus bénéficié d'une circulation extra-corporelle (ECMO, 20.6% vs 6.7%, $P = 0.04$). Les patients avec accident thrombo-embolique ont tendance à être plus souvent sous ventilation mécanique mais de manière non statistiquement significative (95.5% vs 68.5% $p = 0.09$) (Tableau 4).

Sur l'analyse des résultats biologiques à l'inclusion, seuls l'hémoglobine (médiane 9.85 vs 11.5, $p = 0.015$), le TCA (1.29 vs 1.04 $p = 0.036$) et l'IL-6 (34.75 vs 22.75, $p = 0.045$) sont respectivement significativement différents dans le groupe avec accident thrombo-embolique que dans le groupe sans évènement (Tableau 5).

Dans l'analyse multivariée, seule l'hémoglobine est significativement différente entre les 2 groupes. Une hémoglobinémie à 10,7g/dL permet de séparer les deux groupes avec un OR de 0,87 (intervalle de confiance 95% [0,78-0,98], $p = 0.0199$).

Dans les statistiques de suivi, le nombre de patients à J7, J14 J21 et J28 étaient respectivement de 76, 52, 33 et 19. Aucune donnée biologique n'est significativement différente entre les 2 groupes de patients (Tableau 6)

Pour l'analyse sur les facteurs de mortalité en multivariée en fonction des biologiques dans le temps, seul le facteur von Willbrand apparaît significativement plus élevé, notamment avec une différence s'accroissant à J14 ($p = 0.035$, Figure 1)

VI. Discussion

Dans cette étude prospective observationnelle de 123 patients, 34 (27.1%) ont eu un évènement thrombo-embolique, avec comme facteur de risque clinique une durée de séjour en réanimation plus longue et un recours plus fréquent à une assistance circulatoire. Aucun antécédent dans cette étude n'est associé à un risque de thrombose.

Dans les facteurs biologiques, l'hémoglobine, un TCA augmenté, ainsi qu'un taux d'IL-6 augmenté à l'entrée en réanimation sont également associées aux survenues de thrombose seule l'hémoglobine revient significativement différente dans l'analyse multivariée.

L'hémoglobine est significativement plus basse dans le groupe ayant eu un évènement thrombo-embolique. Certaines études ont pu mettre en évidence un niveau d'hémoglobine bas

chez les patients avec COVID-19¹³, mais peu ont mis en évidence un niveau significatif en multivarié.

Plusieurs explications peuvent être données, la première étant un état inflammatoire plus marquée, en effet les facteurs inflammatoires sont plus élevés, notamment la CRP, même si non significative, et l'IL6, pouvant expliquer une possible anémie inflammatoire. Ces facteurs inflammatoire sont retrouvées significativement associées à la mortalité dans un bon nombre d'études¹⁴. Cette inflammation plus marquée peut augmenter la ferritinémie et dépler le stock de fer disponible, interférant avec la synthèse d'hémoglobine¹⁵

Cependant, du fait du caractère monocentrique de l'étude, un simple aléa statistique peut être responsable de cette différence.

Sur les tests de coagulation de routine, le TP apparaît plus bas (de manière non significative) et le TCA est significativement plus allongé chez ces patients. Ceci est régulièrement retrouvé dans les études analysant les facteurs de coagulation au cours du COVID-19¹⁶. Cette différence n'est pas expliqué par le traitement anticoagulant (les patients avec antécédents nécessitant une anticoagulation curative se retrouvant plus souvent dans le groupe sans évènement thrombo-embolique, même si de manière non significative) mais peut également s'expliquer par une interférence entre l'inflammation et les test de coagulation classique¹⁷.

Les facteurs de coagulation classique (facteurs V, VII et VIII sont élevés par rapport à des groupes témoins rapportés dans la littérature, mais ne sont pas différents entre patients ayant fait un accident thrombo-embolique et ceux sans accident. Ses facteurs sont très élevés, mais étant donné la limite à 130 ou 150%, une analyse comme facteurs numérique continue est compliquée. Néanmoins ces données rejoignent la littérature^{18 19,20}.

Le facteur von Willebrand à tendance à être plus élevé dans le groupe avec évènement thrombo-embolique de manière non significative. Il est néanmoins associé à la mortalité dans notre étude, notamment dans le suivi des patient, ce qui est concordant avec d'autres résultats dans la littérature¹⁸.

Le taux de D-Dimères ne sont pas retrouvés comme facteurs de risque de thrombose, pourtant décrit comme tel dans la littérature¹³, cependant, dû à de nombreuses données manquantes (>80% des données), il n'est pas possible de conclure. Il en est de même pour l'antithrombine²²

Toutes ces données biologiques, en plus de celles de la littérature, sont en faveur d'un lien entre état pro-inflammatoire du COVID-19 et état pro-thrombogène. Le tout pouvant s'expliquer de plusieurs manières.

La première étant la présence de lésions endothéliales propres à l'infection du SARS COV2. L'affinité du virus au récepteur ACE2, présente sur les cellules endothéliales vasculaires va entraîner des lésions du tissu vasculaire^{23,24}, entraînant une libération de facteur von Willebrand²⁵, qui va participer à l'agrégation plaquettaire et à la formation de thrombus^{26,27}

Une autre piste est l'activation cytokinique, comme le suggère les taux élevés d'interleukines chez les patients atteints de COVID-19, pouvant entraîner une augmentation de la production de plaquettes et de facteurs pro-thrombotiques (notamment facteur Von willebrand²⁸)

Le nombre de décès n'est pas significativement plus élevée dans le groupe avec évènement thrombo-embolique que dans le groupe thromboses (47.3% vs 41.6%), ce qui est pourtant retrouvé sur la plupart des études portant sur les thromboses et COVID⁸. Plusieurs explications peuvent expliquer cela, la première étant que cette étude comporte uniquement des patients de réanimations, avec une grande hétérogénéité des causes de décès.

La seconde explication est un changement possible dans l'attitude des cliniciens du fait de la recherche systématique des thromboses en réanimation, auraient pu être traitée plus précocement et éviter des complications. Cependant, le taux de décès atteint 43%, ce qui est déjà dans la fourchette haute du taux de décès patient COVID 19 en réanimation²⁹.

Les patients avec évènement thrombo-embolique sont significativement plus jeunes, ce qui est différent des études portant sur les facteurs de risque de thromboses au cours du COVID-19³⁰. Cette différence peut être expliquée par une mortalité élevée dans notre population.

Aucun marqueur n'est significativement différent entre les 2 groupes dans les paramètres biologiques au-delà de l'inclusion sur l'apparition d'un évènement thrombo-embolique. Cependant le nombre important de perte de donnée en avec le temps diminue fortement la puissance de l'analyse, pouvant expliquer cette absence de différence.

Peu d'études ont analysés les facteurs de risques cliniques et biologiques dans le temps en rapport avec un accident thrombo-embolique en réanimation. Cette étude est importante afin d'essayer de mieux comprendre les causes de ces accidents et proposer un meilleur traitement prophylactique.

Cette étude présente cependant de nombreuses limites. Il s'agit ici d'une étude monocentrique portant sur un nombre relativement faible de patients, cela a pu baisser la sensibilité de certains facteurs, notamment inflammatoire comme facteurs de risque de thrombose.

A noter également que peu de patients, lors de cette étude ont été traité par inhibiteur monoclonaux d'IL-6 (8 patients dans la cohorte traités par TOCILIZUMAB), traitement qui est actuellement recommandé dans les formes les plus inflammatoire du SARS-COV2³¹

Une autre limite concerne les variants du Sars-COV2. L'étude porte sur les 3 premières « vagues » d'infection COVID en réanimation, la fin de l'étude coïncidant avec le début de l'arrivée de la vague de variant Delta. Or on voit une différence de gravité entre ses variants et ceux arrivées après l'étude, notamment Omicron³². Même si notre étude analyse spécifiquement les patients de réanimation il est possible qu'une modification des variants dans les prochains mois puisse complètement changer la pathogénicité du virus, et de se fait les facteurs de risque.

Enfin on peut relever comme limite le statut vaccinal et les antécédents d'infection au COVID. Pour la totalité des patients présent dans l'étude, il s'agit d'une primo-infection à Sars-COV2. Aussi elle concerne peu de patients vaccinés (voir totalement vaccinées), qui est pourtant un facteur protecteur contre les formes graves, mais également de thrombose en cas d'infection à Sars-COV2 chez les patients ambulatoires³³. Il n'est donc pas exclu que les facteurs de risque retrouvés chez les patients vaccinés ne soient pas les mêmes au moment que ceux de ce travail, notamment dans les facteurs biologiques.

VII. Conclusion

Chez les patients atteints de COVID-19 en réanimation, un taux d'hémoglobine bas était significativement associé à un évènement thrombo-embolique au cours du COVID-19. Le taux d'IL-6 était aussi significativement plus élevé en univariée, corroborant une relation forte entre inflammation et thrombose dans les formes grave de la maladie, et pouvant faire discuter de l'intérêt de traitement anti-inflammatoire.

Le taux de thromboses élevée au cours cette pathologie en réanimation doit faire pratiquer une surveillance rapprochée, et d'autres études doivent être menées pour savoir si ces facteurs peuvent être utilisés pour cibler un traitement personnalisé et confirmer ces facteurs de risque avec l'arrivée de nouveaux variants.

VIII. Références bibliographiques

1. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).
2. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 24 August 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---24-august-2022>.
3. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-clés-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>.
4. Xu, Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* **8**, 420–422 (2020).
5. Helms, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* **46**, 1089–1098 (2020).
6. Poissy, J. *et al.* Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19. *Circulation* **142**, 184–186 (2020).
7. Al-Ani, F., Chehade, S. & Lazo-Langner, A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res* **192**, 152–160 (2020).
8. Middeldorp, S. *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* **18**, 1995–2002 (2020).
9. Cummings, M. J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* **395**, 1763–1770 (2020).

10. Sadeghipour, P. *et al.* Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* **325**, 1–11 (2021).
11. Spyropoulos, A. C. *et al.* Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* **181**, 1612–1620 (2021).
12. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **385**, 777–789 (2021).
13. Al Otair, H. *et al.* The Level of vWF Antigen and Coagulation Markers in Hospitalized Patients with Covid-19. *J Blood Med* **12**, 809–817 (2021).
14. Coomes, E. A. & Haghbayan, H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* **30**, e2141 (2020).
15. Mahroum, N. *et al.* Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun* **126**, 102778 (2022).
16. 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* **18**, 844–847 (2020).
17. Devreese, K. M. J., Verfaillie, C. J., Bisschop, F. D. & Delanghe, J. R. Interference of C-reactive protein with clotting times. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **53**, e141–e145 (2015).

18. Stefely, J. A. *et al.* Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol* **95**, 1522–1530 (2020).
19. Zhang, Y. *et al.* Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* **50**, 580–586 (2020).
20. Peyvandi, F. *et al.* Hemostatic alterations in COVID-19. *Haematologica* **106**, 1472–1475 (2020).
21. Becker, R. C., Sexton, T. & Smyth, S. COVID-19 and biomarkers of thrombosis: focus on von Willebrand factor and extracellular vesicles. *J Thromb Thrombolysis* **52**, 1010–1019 (2021).
22. Gazzaruso, C. *et al.* Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19. A possible link with obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **30**, 1914–1919 (2020).
23. Varga, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* **395**, 1417–1418 (2020).
24. Hamming, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* **203**, 631–637 (2004).
25. Escher, R., Breakey, N. & Lämmle, B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* **190**, 62 (2020).
26. Iba, T. *et al.* The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* **24**, 360 (2020).

27. Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B. & Chirinos, J. A. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol* **95**, 1578–1589 (2020).
28. Loo, J., Spittle, D. A. & Newnham, M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax* **76**, 412–420 (2021).
29. ALIMOHAMADI, Y., TOLA, H. H., ABBASI-GHAHRAMANLOO, A., JANANI, M. & SEPANDI, M. Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg* **62**, E311–E320 (2021).
30. Khanna, A. K. & Khanna, D. Venous Thromboembolism and COVID-19-an Epidemiological Perspective. *Indian J Surg* 1–8 (2022) doi:10.1007/s12262-022-03423-2.
31. Shankar-Hari, M. *et al.* Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19. *JAMA* **326**, 1–20 (2021).
32. Bouzid, D. *et al.* Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments. *Ann Intern Med* M22-0308 (2022) doi:10.7326/M22-0308.
33. Xie, J. *et al.* Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Incident Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine* (2022) doi:10.1001/jamainternmed.2022.3858.

IX. Annexes

1. Tableau 1 : caractéristique des patients

Age médian	67[58.5-72]
Sexe masculin	88 (71,1%)
HTA	60(49%)
Diabète	37 (30.1%)
Fibrillation auriculaire	6(5%)
Antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse	5(2.4%)
IGS 2 médian	33[26-44.5]
SOFA moyen	5 [3-11]
Cardiopathie ischémique	18(15%)
BMI moyen (écart type)	29.4[25.3-33.6]
BMI >30	57(46%)
Insuffisant rénaux	18 (14,6%)
Dialysé chronique	2 (1,6%)
ATCD maladie thrombo-embolique chronique	3(4.06%)
BPCO	5(4%)
Syndrome apnée du sommeil	7 (5.7%)
Antécédent de cancer	17(13.8%)
Asthme	0 (0%)
Anticoagulation avant hospitalisation	14 (11.4%)

2. Tableau 2 : actes faits en réanimation, évolution des patients

Variant	Inconnu/pas de variant : 77 (62.6%) Alpha : 36 (29.3%) Beta : 3 (2.4%) Delta : 7 (5.7%)
Durée de séjour en réanimation	19[8.5-29.5]
Décès	53 (43.1%)
Patients avec évènement thromboemboliques	34(27.6%)
Thrombose ¹	25 (20.3%)
Embolies pulmonaires	15 (12.2%)
Evènement thromboembolique à l'entrée	6 (4.9%)
Patients intubés (%)	90 (73.1%)
Durée médiane de ventilation mécanique (jours)[interquartile]²	18 [10-33.5]
ECMO	13 (10.6%)
Patients sous dexaméthasone (%)	109 (88.6%)
Patients traités par TOCILIZUMAB	8 (6.5%)

3. Tableau 3 récapitulatif des thromboses (en évènement cumulés)³

Temps	A l'inclusion	J1-J7	J8-J14	J15-21	J22-J28	>J28	Délai max (jours)
Patients avec évènement	6	11	24	28	28	34	104
Thrombose veineuse profonde	2	6	16	20	21	25	104
Embolies pulmonaires	5	9	13	13	13	15	69

¹ Concerne 23 thrombose veineuse profonde et 2 thrombose artérielle, dont une thrombose artérielle embolique.

² Excluant patients sans ventilation mécanique

³ 6 patients ont eu à la fois une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire

4. Tableau 4 : Comparaison groupe avec ou sans thrombose sur antécédents, et aspects cliniques,

	Absence d'évènement (n=89)	Evènement thrombo- embolique (n=34)	P.value
Age	68 [61-73]	62[52-69]	0,04
Sexe masculin	67 (75.2%)	21(61.7%)	0,18
BMI moyen	29.7 [26.2-34.7]	27.3 [24-32]	0,14
BMI > 30	44(49.4%)	13(38.2%)	0,3
ACFA	6 (6.7%)	0	0,2
Cardiopathie ischémique	15(16.9%)	3 (8.8%)	0,4
HTA	44 (51.2%)	16 (43.2%)	0,3
Diabète	30 (33.7%)	7 (20.59%)	0,2
Antécédent maladie thrombo-embolique	3 (3.4%)	0	0,6
Antécédent de cancer	14(16.2%)	3(8.1%)	0,4
IGS 2	33[26-43.8]	35[27-46]	0,6
SOFA entrée	5[3-10]	6.5[3-12]	0,2
Décès	37 (41.6%)	16(47.3%)	0,58
Ventilation mécanique	61(68.5%)	29 (85.3%)	0,09
Jours de ventilation mécanique¹	20[10-32.5]	12.5[9.25-21.5]	0,08
Durée de séjour en réanimation	15[7-27]	21.5[14.25-37.25]	0,03
ECMO	6(6.7%)	7(20.6%)	0,04

Les données si sont représentée en médiane [interquartiles] pour les variables quantitatives, et en nombre (pourcentage dans chaque groupe) pour les variables qualitatives.

¹ Excluant patients sans ventilation mécanique

5. Tableau 5 : Biologie à l'entrée

	Non thrombose	Thrombose	Données manquantes	P.value
Clairance créatinine (mL/min)	95[61-127]	121[48,5-150]	0	0,11
Urée (mmol/L)	10,55[7,27-16,55]	8,70[6,38-14,25]	1(0.8%)	0,4
Bilirubine totale (µmol/L)	9[6-11,5]	11[6,5-13]	17(13.8%)	0,3
ASAT(UI/L)	53[34-70]	19-36,[50-65,5]	15(12.2%)	0,9
ALAT(UI/L)	47[28-78]	42[29,5-84,5]	15(12.2%)	0,8
Phosphatase alcaline (UI/dL)	82[59-120]	90[58-129,75]	16(13%)	0,9
Gamma GT(UI/L)	93,5(57-206,25]	72[54,50-147-75]	37(28.4%)	0,4
Myoglobine(µg/L)	152[66,25-400,25]	[75-928]	68(55.3%)	0,2
Troponine(µg/L)	21,5[8,5-58,75]	13,5[9-253,75]	63(51.2%)	0,8
CRP (mg/L)	92,55[44,95-150,83]	129,2[58,5-181,9]	14(11.4%)	0,2
PCT (µg/L)	0,37{0,16-0,75}	0,39{0,13-1,51}	32(26%)	0,6
Hématies	3,90[3,33-4,36]	3,55[2,90-4,22]	0	0,047
Hémoglobine(g/dL)	11,5[9 ,80-12,90]	9,85[8,60-12,45]	0	0,015
Hématocrite(10⁶/mm³)	35,80[31,40-39,10]	31,40[26,73-36,40]	0	0,012
Leucocytes (10³/mm³)	10,5	10,4	0	0,5
Lymphocytes(10³/mm³)	0,60[0,40-0,90]	0,80[0,40-1,10]	4(3.3%)	0,5
Plaquettes(10³/mm³)	255[194-374]	280,5[222,5-379,25]	4(3.3%)	0,5
TP (%)	77[68,5-88]	72[66,25-81,5]	10(8.1%)	0,11
TCA (ratio)	1,04[0,91-1,26]	1,29[0,95-1,56]	11(8.9%)	0,036
Fibrinogène (g/L)	5,55[4,18-7,10]	5,7[3,85-6,55]	72(58.5%)	0,9
D-Dimères (µg/mL)	1,74[0,98-4,53]	2,12[1,19-5,40]	81(65.9%)	0,8
Facteur V (%)	130 [130-130]	130 [121,5-130]	2(1.6%)	0,4
Facteur VII (%)	86 [70,5-102,5]	79[67,5-96,75]	1(0.8%)	0,3
Facteur VIII (%)	150[150-150]	150[150-150]	1(0.8%)	0,7
Facteur von Willebrand (%)	387[317-483,5]	415[350,5-540,5]	2(1.6%)	0,2
Antithrombine 3(%)	97,5 [83-103]	89,5 [77,25-115]	101(82.1%)	0,9
Protéine C(%)	114 [90-138]	121[95-144,25]	2(1.6%)	0,3
Protéine S(%)	108,00 [87,00-129,50]	113,5[92-133,75]	2(1.6%)	0,4
IL1(pg/mL)	0,26[0,16-0,50]	0,33	3(2.4%)	0,14
IL6(pg/mL)	22,75[14,10-138,5]	34,75[37,55-185,25]	3(2.4%)	0,045
IL8(pg/mL)	17,85[10,9-33,45]	21,15[13,4-34,33]	3(2.4%)	0,3
TNFα(g/L)	18,45[13,07-25,92]	17,05[12,62-26,65]	2 (1.6%)	0,5

Les données sont représentées en médiane [interquartile]

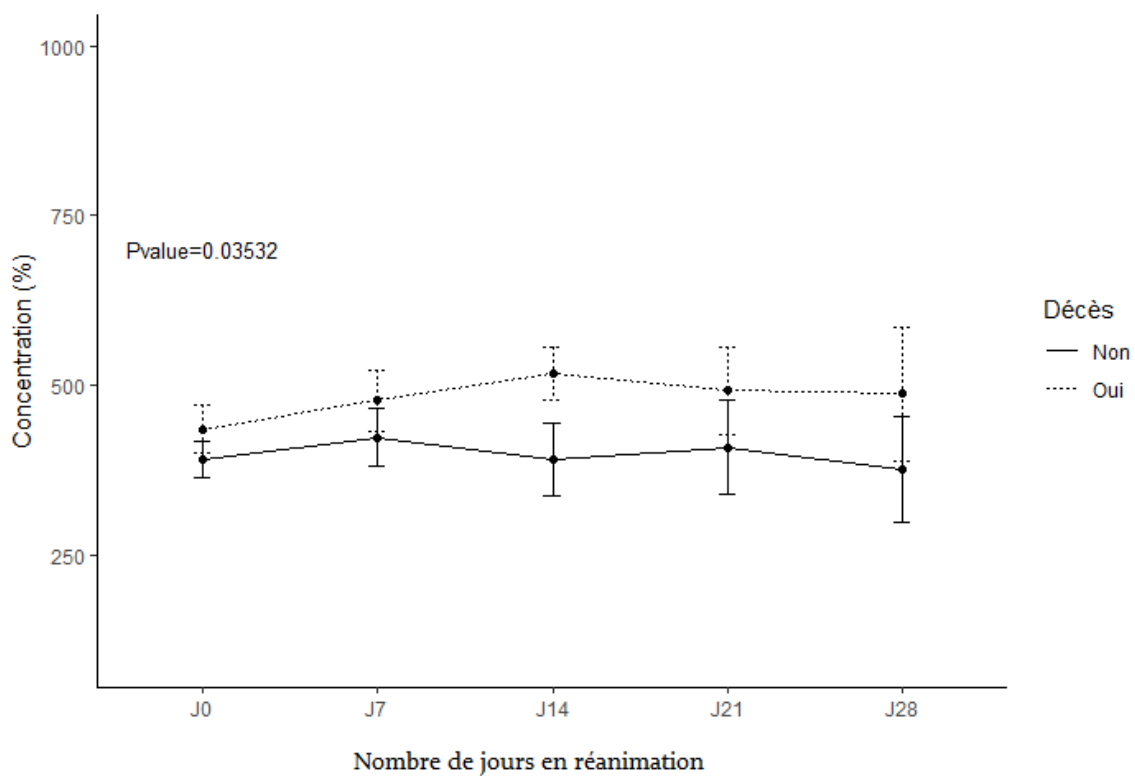
6. Biologies à J1, J7, J14, J21 et J28

	Inclusion, N = 123	J7, N = 76	J14, N = 52	J21, N = 33	J28, N = 19
Clairance créatinine(mL/min)	98,00 [55,00-135,00] (0)	89,00 [44,75-133,25] (0)	99,00 [56,00-141,00](0)	97,00 [47,50-134,50](1)	99,00 [45,50-150,00](0)
Urée (mmol/L)	9,80 [6,82-16,42](1)	10,80 [6,00--19,23](0)	11,60 [6,70-16,60](0)	13,95 [7,45-23,1](1)	13,90 [9,50-20,90](0)
ASAT(UI/L)	52,50 [34,00-69,25](15)	40,00 [32,00-57,00](15)	46,00 [26,50-64,00](6)	35,00 [17,00-46,00](8)	30,00 [20,00-48,75](5)
ALAT(UI/L)	46,00 [28,00-84,25](15)	44,00 [29,00-75,00](15)	48,00 [22,50-89,00](6)	32,00 [20,00-46,00](8)	25,00 [21,00-84,75](5)
Phosphatase alcaline (UI/dL)	85,00 [59,00-123,00](16)	97,00 [74,50-137,50](17)	113,00 [88,00-182,50](9)	133,00 [106,50-223,00](6)	150,00 [133,00-203,00](6)
gamma GT (UI/L)	87,00 [56,00-204,00](35)	111,50 [70,00-214,50](26)	168,00 [102,00-254,00](23)	168,00 [89,75-363,75](13)	272,00 [241,00-312,00](10)
Myoglobine(µg/L)	207,00 [66,50-444,50](68)	253,00 [142,00-395,00](57)	296,00 [75,00-547,00](36)	224,00 [105,00-288,00](24)	279,50 [172,25-399,50](15)
Troponine(µg/L)	20,00 [8,75-61,00](63)	64,00 [12,00-151,00](54)	30,00 [9,50-62,00](34)	15,00 [9,00-28,00](24)	28,00 [13,80-52,00](17)
Bilirubine totale (µmol/L)	9,00 [6,00-12,00](17)	9,00 [6,00-12,00]	8,00 [5,00-12,50](6)	6,00 [5,00-9,00](6)	6,00 [4,50-8,00](4)
CRP(mg/L)	93,20 [47,20-163,50](14)	123,00 [30,65-196,40](13)	117,10 [63,80-188,45](10)	102,95 [29,10-180,45](5)	31,40 [21,10-91,65](4)
Procalcitonine(µg/L)	0,37 [0,15-0,96](32)	0,55 [0,29-1,97](25)	0,37 [0,19-0,82](9)	0,66 [0,22-1,53](10)	0,34 [0,19-0,72](5)
Leucocytes(10³/mm³)	9,50 [7,50-13,15](0)	12,55 [8,90-16,72](0)	11,60 [8,20-15,70](0)	10,95 [9,30-15,30](1)	15,40 [12,45-21,65](0)
Hématies(10⁶/mm³)	3,82 [3,16- 4,31](0)	3,36 [3,02-3,83](0)	3,00 [2,80-3,31](0)(0)	2,88 [2,66-3,31](1)	2,92 [2,72-3,17]
Hémoglobinémié(g/dL)	11,40 [9,35-12,70](0)	9,80 [8,78-11,22](0)	9,00 [8,30-9,80](0)	8,40 [7,90-9,45](1)	8,70 [8,00-9,35](0)
Hématocrite(%)	35,40 [29,70-38,35](0)	30,50 [27,30-35,42](0)	28,00 [26,10-30,60](0)	26,75 [24,65-30,32](1)	27,30 [24,80-28,95](0)
plaquettes(10³/mm³)	265,00 (197,00-374,50)(0)	262,50 {187,00-346,5}(0)	186,00 [144,00-274,00](0)	272,00 [189,50-355,75](1)	350,00 [270,00-434,00](0)
Polynucléaires neutrophiles(10³/mm³)	8,10 (5,90-11,95)(7)	9,90 (6,80-13,20)(7)	9,90 [6,58-13,62](3)	8,80 [6,10-11,65](2)	12,80 [8,60-17,30](0)
Lymphocytes(10³/mm³)	0,60 (0,40- 1,00)(7)	0,80 (0,50-1,30)(7)	1,00 [0,53-1,50](3)	1,20 [0,90-1,85](2)	1,40 [1,15-2,25](0)

TP(%)	78,00 (67,00-86,00)(10)	74,00 (65,00-80,00)(8)	74,00 [61,00-80,00](8)	76,50 [66,25-85,75](3)	74,00 [69,50-91,50](0)
TCA (ratio)	1,07 (0,92-1,37)(11)	1,13 (0,98-1,72)(8)	1,28 [1,00-1,75]	1,06 [0,97-1,60](4)	0,98 [0,90-1,20](0)
Fibrinogène (g/L)	5,60 (4,00-6,60)(72)	4,70 (4,20-6,45)(48)	3,40 [2,35-4,92](39)	5,00 [3,85-6,07](19)	3,30 [2,80-3,70](14)
D-dimères(µg/mL)	1,98 (1,02-5,07)(81)	5,46 (2,88-13,33)(59)	16,01 [4,00-22,02](42)	7,24 [3,74-8,09](26)	34,42 [18,66-34,81](16)
Facteur V (%)	130,00 (130,00-130,00)(2)	130,00 (130,00-130,00)(9)	130,00 [122,00-130,00](0)	130,00 [130,00-130,00](3)	130,00 [125,50-130,00](1)
Facteur VII (%)	85,00 (69,00-102,00)(1)	83,00 (73,00-99,00)(3)	88,00 [71,00-112,00](0)	93,00 [73,00-130,00](3)	95,50 [74,50-123,25](1)
Facteur VIII (%)	150,00 (150,00-150,00)(1)	150,00 (150,00-150,00)(3)	150,00 [150,00-150,00](0)	150,00 [150,00-150,00](3)	150,00 [150,00-150,00](1)
Antigène facteur Willebrand (%)	392,00 (330,00-500,00)(2)	434,00 [347,00-600,00](3)	440,00 [366,00-600,00](0)	445,50 [349,25-576,75](3)	376,00 [328,50-541,75](1)
Antithrombine 3 (%)	93,50 (80,00-104,75)(101)	93,50 [70,25-108,50](59)	99,00 [70,00-101,00](44)	101,50 [97,00-114,00](29)	100,00 [98,00-103,00](16)
Protéine C (%)	115,00 (92,00-141,00)(2)	121,00 [98,00-146,00](3)	116,00 [92,00-145,00](0)	129,00 [102,75-150,00](3)	131,00 [105,00-150,00](2)
Protéine S (%)	109,00 (88,00-131,00)(2)	106,00 [90,50-125,50](6)	121,50 [86,25-142,50](3)	129,00 [96,00-149,00](4)	123,00 [88,00-136,00](2)
IL-1 (pg/mL)	0,28 (0,16- 0,50)(3)	0,46 [0,25-0,80](2)	0,49 [0,38-1,16](3)	0,44 [0,31-0,73](3)	0,44 [0,33-0,68](1)
IL-6 (pg/mL)	35,50 [15,05-140,00](3)	61,55 [29,25-169,00](2)	57,70 (21,85-141,00)(0)	32,65 (15,30-116,75)(3)	33,75 (15,77-55,03)(1)
IL-8 (pg/mL)	18,45 [11,90-33,60](3)	20,80 [12,85-31,50](2)	26,10 (14,70-37,40)(0)	22,90 (14,70-36,40)(4)	20,40 (12,55-27,00)(1)
TNF-α (g/L)	17,95 [12,97-26,15](3)	23,20 [16,33-28,60](2)	24,80 (16,10-38,10)(0)	21,20 (18,00-35,20)(4)	24,70 (15,80-41,03)(1)

Les données sont représentée en médiane [interquartile](nombre de données manquantes)

7. Figure 1 : évolution antigène facteur Willbrand et décès.



RESUME

Facteurs de risque clinico-biologique de thrombose au cours du COVID-19 en réanimation.

Introduction La pneumopathie à Sars COV-2 a fait de nombreuses victimes, et d'entrées en réanimation depuis février 2020. Parmi les complications les plus fréquentes se trouvent les thromboses veineuses et embolies pulmonaires. Cette étude a pour but d'étudier en réanimation, les facteurs de risques cliniques et biologique de thrombose.

Matériel et méthodes Les patients atteints de COVID 19 en réanimation médicale au CHU D'Amiens-Picardie du 27 Février 2020 au 3 Octobre 2021 ont été inclus dans l'étude. Des bilans biologiques portant ont été réalisés toutes les semaines jusqu'à J28 ainsi qu'un doppler veineux. Les résultats d'angiographie thoracique ont été rapportés.

Résultats 123 patients ont été inclus dans l'analyse 34 Patients (27.6%) ont présenté une thrombose. Les patients avaient une durée de séjour plus longue (médiane = 21.5 vs 15 jour, $p = 0.03$), et ont plus bénéficiés d'oxygénation extra corporelle (20.6% vs 6.7%, $p = 0,03$), les antécédents n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes. Sur la biologie d'entrée, les patients présentant une thrombose avec une hémoglobine moins élevé (médiane = 9.85 vs 11.5, $p = 0.015$), un TCA augmenté (médiane = 1.29 vs 1.04 $p = 0.036$), et un taux d'IL-6 plus élevé (médiane = 34.75 vs 22.75, $p = 0.045$). Le facteur Von Willebrand était plus haut de manière non significative (médiane = 415 vs 387, $p = 0.2$), mais était significativement plus élevé chez les patients évoluant vers le décès, notamment à J14 ($p = 0.035$). Aucun élément sur les bilans biologiques de suivi n'était significativement différent.

Conclusion Cette étude confirme un lien entre thrombose et état pro-inflammatoire lors du COVID-19, ainsi que l'intérêt potentiel d'un traitement anti-inflammatoire plus approfondi voire d'une prophylaxie par anticoagulation plus agressive chez ces patients.

Mots clés : Covid-19, Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, coagulopathie, réanimation, interleukine, facteur von Willebrand.

Clinical and biological thrombosis risk factors in intensive care unit COVID-19 patients

Introduction Sars-cov2 pneumopathy did a lot of victims and intensive care unit hospitalisation since February 2020. Deep vein thrombosis et pulmonary embolism are one of the most currents complications. This study tries to figure out clinical and biological risk factor of thrombosis in intensive care unit.

Materiel and methods Patients hospitalized between February 27, 2020, and October 3, 2021, were included. Biological test occurred every week since inclusion and for 4 weeks. A doppler echography were realise every week.

Results 123 patients were included, 34 (27.6%) had a thrombosis event. Patients with thrombosis event stayed longer in intensive care unit (median 21 vs 11.5 days, $p=0.03$), had more extra-corporal oxygenation (20.6 vs 6.4%, $p =0.03$). No medical history was significantly different. In the initial biology test, patient with a thrombosis had less haemoglobin (median = 9.85 vs 11.5, $p = 0.015$), longer aPPT ratio (median = 1.29 vs 1.04, $p = 0.036$), higher IL-6 level (median = 34.75 vs 22.75, $p = 0.045$). Won Willebrand factor were non significantly higher (median = 415 vs 387, $p = 0.2$) but were significantly higher with the deceased patients, especially at D14 ($p=0.035$). Non-other biological test was significantly different in the two groups in the follow-up biology tests.

Conclusion: this study confirm link between thrombosis and inflammation in covid-19 disease and shows interest in anti-inflammatory treatment and stronger prophylaxis with patients with pro-inflammatory history.

Key words : COVID-19, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, coagulopathy, intensive care unit, interleukin, Von Willebrand factor.