Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2021, 74, 1, p. 13-29



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

# Incidence de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients hospitalisés pour COVID-19.

## *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients.*

Lambach H., Tousch J., Jambert L., Frantz A.-S., Mirea C., Schini-Kerth V., Bilbault P., Meziani F., Ohlmann P., Andres E., Stephan D., Cordeanu M.

### *Résumé*

**Introduction :** L'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19) est associée à un risque majoré de thromboses, notamment veineuses. Les patients victimes des formes les plus graves présentent une réaction inflammatoire systémique intense, avec des hospitalisations prolongées, des intubations longues et pose de cathéters divers pouvant expliquer pour partie la survenue de ces événements thrombotiques. Cependant, leur physiopathologie est complexe et encore à l'étude. La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (ACC) a été retrouvée chez certains patients et pourrait contribuer à cet état d'hypercoagulabilité.

**Objectifs :** Cette étude s'est proposée d'évaluer l'incidence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez des patients hospitalisés pour COVID-19 et d'étudier les facteurs de risque associés à la survenue d'un événement thromboembolique veineux.

**Patients et méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective de patients majeurs COVID-19 hospitalisés entre le 25 février 2020 et le 1er avril 2020 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). Les hospitalisations de moins de 24 h étaient exclues de cette étude, de même que les patients asymptomatiques. La période d'observation s'étendait jusqu'à la sortie d'hospitalisation.

**Résultats :** Durant la période d'étude, 943 patients COVID-19 ont été consécutivement hospitalisés dans notre institution, et 772 (57.5 % d'hommes, âge moyen de ···

### Abstract

***Background:*** *SARS-CoV-2 (COVID-19) infection is associated with an increased risk of thrombosis, notably venous thrombosis. Patients suffering from the most serious forms present an intense systemic inflammatory reaction, with prolonged hospitalisations, long intubations and the insertion of various catheters, which may partly explain the occurrence of these thrombotic events. However, their physiopathology is complex and still under study. The presence of a lupus anticoagulant (LAC) has been found in some patients and could partly account for this state of hypercoagulability.*

***Objectives:*** *This study aimed out to evaluate the incidence of venous thromboembolic disease in patients hospitalized for COVID-19 and to assess the risk factors associated with the occurrence of a venous thromboembolism.*

***Patients and method:*** *This is a retrospective observational study of consecutive COVID-19 adult patients hospitalised from the 25th February 2020 to the 1st April 2020, at Strasbourg University Hospitals (SUH). Patients hospitalized for less than 24h were excluded and the observation period ended at hospital discharge.*

***Results:*** *During the study period, 943 COVID-19 patients were hospitalized in our institution, and 772 (57.5% male, mean age 66.4±16.8 years) were included in this analysis. Of these 772 patients, 61 (7.9%) presented a venous thromboembolic event (VTEE). The incidence of* ···

1. *Hélène Lambach, Jonathan Tousch, Lucas Jambert, Anne-Sophie Frantz, Corina Mirea, Valérie Schini-Kerth, Pascal Bilbault, Ferhat Meziani, Patrick Ohlmann, Emmanuel Andres, Dominique Stephan, Mihaela Cordeanu.*
*Service d'hypertension artérielle, maladies vasculaires et pharmacologie Clinique, CHU de Strasbourg.*
*Service Hypertension, Maladies Vasculaires et Pharmacologie Clinique, Nouvel Hôpital Civil. 1 Place de L'Hôpital BP 426, 67091 Strasbourg. France. Tél : 0369550078*
*Email :* helene.lambach@chru-strasbourg.fr

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



66.4 ± 16.8 ans) ont été inclus dans cette analyse. Parmi ces 772 patients, 61 (7,9 %) ont présenté un événement thromboembolique veineux (ETEV). L'incidence de la MTEV était plus importante chez les patients présentant une pneumopathie sévère (22 % *vs* 2 % ; p < 0,001) et la mortalité était majorée (34 % *vs* 21 % ; p=0,024) chez ces patients. La recherche d'un ACC a été effectuée chez 71 % des patients victimes d'un ETEV, et est revenue positive pour 88% d'entre eux.

**Conclusion :** Notre étude a permis de mettre en évidence que la survenue d'un ETEV chez les patients COVID-19 était corrélée à la sévérité de l'atteinte respiratoire, avec un risque majoré de décès.

***Mots-clés :*** *MTEV, COVID-19, registre.*

*venous thromboembolism (VTE) was higher in patients with more severe forms of COVID-19 pneumonia (22%* vs *2%; p < 0.001) and mortality was also increased (34%* vs *21%; p=0.024) in these patients. Overall mortality was 21% and death rate was higher in patients that presented a VTE event (35% versus 20%, p=0.012). LAC search was performed in 71% of VTE patients, and came back positive for 88% of them.*

***Conclusion:*** *Our study showed that the occurrence of VTE in COVID-19 hospitalized patients was correlated with the severity of respiratory impairment, with an increased risk of death.*

**Keywords:** venous thromboembolism, COVID-19, registry.

# Introduction

La COVID-19 a débuté en décembre 2019 à Wuhan en Chine et s'est rapidement étendue pour devenir une pandémie mondiale. L'agent responsable est le SARS-CoV-2, apparu en Europe début 2020 et provoquant une infection virale respiratoire [1]. Une faible proportion des personnes infectées (15 %) développe des formes sévères nécessitant une hospitalisation et 5 % sont dans un état critique, requérant une admission en soins intensifs et une ventilation mécanique.

Parallèlement à cette pathogénèse respiratoire, le potentiel prothrombotique du virus a fait l'objet de descriptions ou de séries de cas. Des premiers cas d'embolie pulmonaire (EP) ont été signalés chez des patients de Wuhan hospitalisés en unité de soins intensifs dont l'état respiratoire s'était dégradé secondairement [2].

Le potentiel pro thrombotique du SARS-CoV-2 peut s'expliquer par les hospitalisations prolongées à l'origine d'une stase veineuse, par la réaction inflammatoire systémique intense provoquée par l'infection et la pose de cathéters divers engendrant une altération de l'endothélium vasculaire et enfin par un état d'hypercoagulabilité chez des patients souvent âgés et en surcharge pondérale. L'ensemble de ces facteurs constituent la triade de Virchow et décrit bien le caractère plurifactoriel de la MTEV associée au SARS-CoV-2 [3].

Cependant, la physiopathologie fine de ces événements est complexe et encore à l'étude.

La présence d'un ACC a également été retrouvée chez certains patients et pourrait être une hypothèse supplémentaire à la survenue de ces thromboses.

Nous rapportons ici une analyse rétrospective des patients adultes consécutivement hospitalisés au sein du CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Strasbourg dont l'objectif principal a été d'évaluer l'incidence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés au risque thromboembolique veineux dans cette population et d'évaluer les complications hémorragiques des patients victimes de MTEV.

# Matériels et méthodes

## Plan expérimental

Il s'agit d'une étude observationnelle, mono-centrique, rétrospective, visant à évaluer l'incidence de la MTEV chez des patients hospitalisés pour COVID-19 entre le 25 février 2020 et le 1er avril 2020 aux HUS. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Strasbourg.

Critères d'éligibilité

Les patients inclus dans cette étude étaient les patients hospitalisés durant la période d'intérêt, diagnostiqués avec COVID-19 par RT-PCR (reverse transcriptase Polymerase chain reaction) (943 patients). Ont été exclus de cette étude, les patients mineurs, les hospitalisations de moins de 24H, les patients ayant un test PCR positif mais hospitalisés pour une autre pathologie que la COVID-19 (asymptomatique). La PCR via un frottis nasal était l'examen permettant de confirmer le diagnostic de COVID-19.

## Diagnostic de MTEV

Le diagnostic de MTEV était établi, pour l'EP, à partir d'une angio-TDM thoracique, d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) injectée réalisée pour un autre motif ou à partir d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



perfusion et, par écho-doppler veineux, pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) ou superficielle (TVS).

Dans un contexte de pénurie de moyens de protection et afin de limiter l'exposition infectieuse des médecins pratiquant les explorations au lit du malade, une régulation des demandes d'examens a été opérée au niveau de notre centre. Pour les échographies doppler, un arbre décisionnel différenciait les malades chez lesquels l'examen était différable ou non, ou pouvait être remplacé par un autre examen.

### Variables recueillies à l'inclusion

Les données suivantes ont été recueillies de manière rétrospective via le logiciel DxCare et concernaient : des données démographiques, des données cliniques (histoire de la maladie, caractéristiques des patients à l'inclusion, examen clinique d'admission), des données pharmacologiques (traitement d'admission, traitement intra-hospitalier), des données biologiques, des données d'imagerie, ainsi que les complications intra-hospitalières.

### Critères de sévérité de la pneumopathie COVID-19

Les formes sévères de pneumopathie étaient définies par au moins l'un des critères suivants : entraînant le décès et/ou nécessitant une intubation orotrachéale (IOT) ou une oxygénothérapie nasale à haut débit (OHD) ou une ventilation non invasive (VNI) et/ou nécessitant un débit d'oxygène d'au moins 5 l/min.

### Suivi et critères majeurs d'évaluation

La période d'observation s'étendait jusqu'au décès ou la sortie d'hospitalisation et permettait de recenser les événements cliniques d'intérêt : ETEV, décès, hémorragie majeure, septicémie sévère, surinfection pulmonaire bactérienne, insuffisance rénale aigue, accident vasculaire cérébral, fibrillation auriculaire. Les hémorragies étaient classées selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [4]. Le critère principal de jugement était représenté par les ETEV à savoir EP, TVP ou TVS.

### Analyse statistique

Ce travail est une étude observationnelle et de ce fait aucun calcul de puissance n'a été effectué. L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle. L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-type, étendue, écart interquartile). Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk. Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon. L'analyse inférentielle pour les variables qualitatives s'est faite soit avec un test du chi2 soit avec un test exact de Fisher, selon les effectifs théoriques des tableaux croisés. Pour chaque variable, le rapport de côtes et son intervalle de confiance à 95 % ont été estimés. L'erreur de type I acceptée était un risque alpha de 5 % que l'hypothèse nulle soit rejetée, soit une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative. Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

L'estimation de l'incidence a été réalisée avec la méthode de Kaplan-Meier. Une valeur du $p < 0.05$ a été considérée statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Statistical Software Version 3.2.2 R Core Team (2015) et les packages « Rcmdr », « rms », « ggplot2 », « lazyeval ». (R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/)

## Résultats

Du 25 février 2020 (date d'hospitalisation du 1er patient COVID-19 aux HUS) au 1er avril 2020, 943 patients avec un frottis SARS-CoV-2 ont été hospitalisés dans notre institution et jugés éligible à cette étude rétrospective. Parmi eux, 145 ont séjourné moins de 24 h, 14 étaient mineurs et 12 asymptomatiques. Au total, 772 patients ont été inclus dans l'analyse actuelle. Parmi eux, 61 (7.9 %) auront présenté un événement thromboembolique veineux au cours de l'évolution intra-hospitalière (**Figure 1**).

### Caractéristiques démographiques de la population à l'inclusion

L'âge de la population globale était de 68 (IQR 56-79) ans. Il y avait 57.5 % d'hommes. L'IMC médian était à 28 (24-31) kg/m². Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques les plus fréquemment retrouvés étaient l'hypertension artérielle (56 %), la dyslipidémie (35.5 %), l'obésité (34.9 %), le diabète (28.5 %) et le tabac (23.1 %). Il y avait 15 % de patients avec une insuffisance rénale chronique connue alors que 64.5 % des patients avaient un DFGe ckd-epi < 90ml/min/1.73 m² à l'admission. Une minorité des patients (16 %) avait une cardiopathie sous-jacente, majoritairement ischémique (12 %). Une insuffisance cardiaque chronique était recensée chez 5.6 % des patients avec 3.1 % de l'effectif ayant une altération connue de la FEVG. Une maladie respiratoire chronique était présente chez 12 % des patients. Un cancer actif était

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



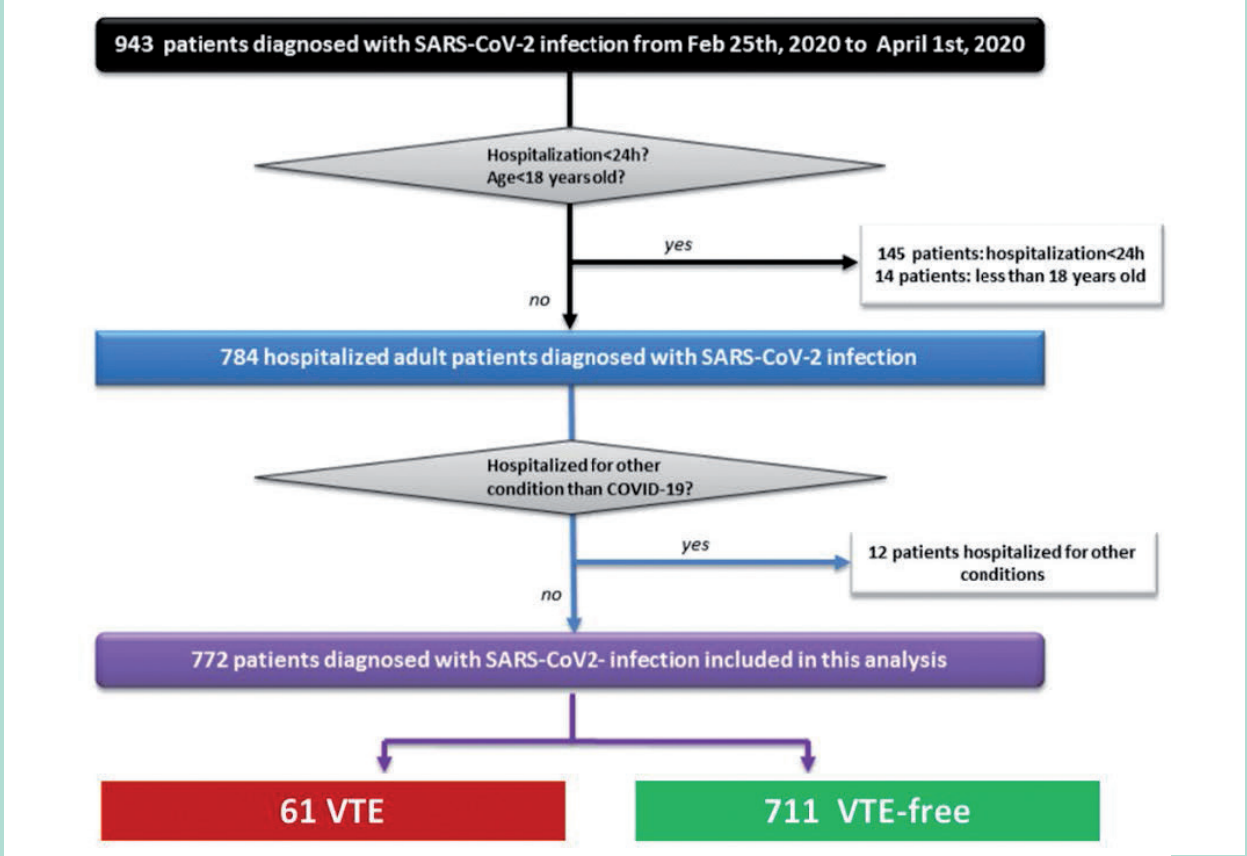



***FIGURE 1 : Diagramme de flux illustrant la sélection des patients inclus dans cette analyse.***
***VTE : venous thromboembolism (maladie thromboembolique veineuse)***

noté chez 7 % des patients. La notion de troubles cognitifs était retrouvée chez 12.4 % de la population. Un antécédent de MTEV était répertorié chez 7.5 % de l'effectif. Nous recensions un traitement anticoagulant à l'admission chez 15.4 % des patients et antiagrégant chez 22 % (**Tableau 1**).

## Diagnostic et sévérité de l'infection SARS-CoV-2

La présentation clinique des patients infectés répertoriait une hyperthermie (82 %), une asthénie (70.9 %), une toux (69.9 %), une dyspnée (67.7 %), des arthro-myalgies (35.4 %), des troubles digestifs (30.4 %) ou une anosmie/agueusie (7.6 %).

L'ensemble des patients inclus dans cette étude avaient une PCR SARS-CoV-2 positive correspondant aux critères d'éligibilité.

Un scanner thoracique low-dose était réalisé chez 80 % des patients. Il était pathologique chez 97.2 % d'entre eux. Ainsi, 1.9 % de l'effectif avaient des anomalies incertaines, 13.6 % des anomalies minimes (< 10 % du parenchyme), 33.3 % des anomalies modérées (10-25 % du parenchyme), 26.2 % des anomalies importantes (25-50 % du parenchyme), 17.5 % des anomalies sévères (50-75 %) et 4.7 % des anomalies critiques (> 75 %).

Le **tableau 2** détaille la présentation clinique et paraclinique des patients inclus.

Parmi les indicateurs de sévérité de l'infection COIVD-19 nous recensions l'oxygéno-dépendance (49 % de la cohorte a nécessité un débit d'au moins 5 l/min), le recours à l'intubation orotrachéale chez 28.5 % des patients ou OHD/VNI chez 1.7 %.

Parmi les marqueurs biologiques de sévérité à l'admission, une CRP ≥ 100 mg/l était retrouvée chez 41 % des patients, une élévation des D-dimères ≥ 1 500 µg/l chez 46 % ayant bénéficié d'un dosage, une lymphopénie chez 57 % et, enfin, une élévation de la troponine chez 21 % de l'effectif (**Tableau 3**).

## Traitement intra-hospitalier

La majorité des patients (81 %) ont reçu un traitement anticoagulant dès le début de l'hospitalisation (62 % à dose préventive et 19 % à dose curative). La majorité des patients (79.4 %) a reçu au moins un antibiotique au cours

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| | Total N(%)/M(IQR) | VTE N(%)/M(IQR) | VTE-free N(%)/M(IQR) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| **N** | **772** | **61** | **711** | |
| **Age (years)** | 68 (56-79) | 66 (58-71) | 68 (56-80) | **0,02** |
| Age ≥75 years old | 271 (35.1) | 6 (9.8) | 265 (37.3) | < ***0.001*** |
| **Male** | 444 (57.5) | 48 (78.7) | 396 (55.7) | < ***0,0001*** |
| **BMI (kg/m²)** (N= 662) | 28 (24-31) | 28 (25-31) | 27 (24-31) | 0,27 |
| **eGFR (mL/min/1,73m²) on admission** (N=756) | 82 (56-98) | 85 (70-96) | 81 (54-98) | 0.17 |
| eGFR ≥ 90 | 276 (36.5) | 25 (41) | 251 (36.1) | 0,48 |
| 60 ≤ eGFR < 90 | 265 (35.1) | 25 (41) | 240 (34.5) | 0,32 |
| 30 ≤ eGFR < 60 | 142 (18.8) | 9 (14.8) | 133 (19.1) | 0,49 |
| 15 ≤ eGFR < 30 | 52 (6,9) | 1 (1.6) | 51 (7.3) | 0.11 |
| eGFR < 15 | 21 (2.8) | 1 (1.6) | 20 (2.9) | 1 |
| **Cardiovascular risk factors** | | | | |
| Hypertension (N = 769) | 431 (56) | 37 (60,7) | 394 (55,4) | 0,17 |
| Diabetes (N = 769) | 219 (28.5) | 15 (24,6) | 204 (28,7) | 0,59 |
| Dyslipidemia (N = 769) | 273 (35.5) | 16 (26,2) | 257 (36,1) | 0,08 |
| Smoking (history or current) (N = 671) | 155 (23.1) | 16 (26,2) | 139 (19,5) | 0,20 |
| Obesity (N = 690) | 241 (34.9) | 20 (32,8) | 221 (31,1) | 0,32 |
| **Medical history** | | | | |
| Heart disease (N = 768) | 124 (16.1) | 8 (13.1) | 116 (16.3) | 0.66 |
| Ischemic heart disease | 91 (11.8) | 4 (6.6) | 87 (12.2) | |
| Chronic heart failure | 43 (5.6) | 1 (1.6) | 42 (5.9) | 0.66 |
| HFrEF | 24 (3.1) | 1 (1.6) | 23 (3.2) | |
| Chronic Kidney Disease (N = 769) | 112 (14.6) | | | |
| Chronic respiratory disease (N = 769) | 91 (11.8) | 4 (6.6) | 87 (12.2) | 0.052 |
| COPD | 45 (5.9) | 0 | 45 (6.3) | |
| Active cancer | 53 (6.9) | 4 (6.6) | 49 (6.9) | 1 |
| Cognitive impairment (N=768) | 95 (12.4) | 1 (1.6) | 94 (13.2) | ***0.004*** |
| **Antithrombotic treatment on admission** | 267 (34.8) | 9 (14.8) | 258 (36.2) | ***0,0008*** |
| Antiplatelet (N=766) | 168 (21.9) | 7 (11.5) | 161 (22.6) | ***0,048*** |
| Anticoagulation (N=765) | 118 (15.4) | 3 (4.9) | 115 (16.2) | ***0,043*** |
| **Antihypertensive drugs** (N=767) | | | | |
| ACEI/ARB | 282 (36.5) | 21 (34.4) | 261 (36.7) | 0.78 |
| Diuretics | 176 (22.9) | 9 (14.8) | 167 (23.5) | 0.12 |
| Beta-blockers | 215 (28.1) | 12 (19.7) | 203 (28.6) | 0.16 |

***TABLEAU 1 : Caractéristiques démographiques à l'inclusion de la population de l'étude.***
ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CT: computed tomography; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; IQR: interquartile range; M: median; N: number; VTE: venous thromboembolism.

du séjour et 37 % une molécule à visée antivirale (**Tableaux 4**).

### Complications thromboemboliques veineuses au cours de l'hospitalisation

Parmi ces 772 patients, 61 (7,9 %) ont présenté un ETEV : 46 EP dont quatre associées à une TVP et une à une TVS, 11 TVP isolées (8 thromboses de localisation atypique et 3 des membres inférieurs), 2 TVP associées à une TVS et 2 TVS des membres supérieurs isolées (**Tableau 5**). Le délai médian de survenue de l'événement thromboembolique veineux était de 7.5 jours mais la moitié des embolies pulmonaires avait été diagnostiquée dès l'admission. L'administration d'une anticoagulation préalable était

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| | Total N (%)/M (IQR) | VTE N (%)/M(IQR) | VTE-free N (%)/M (IQR) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| **N** | **772** | **61** | **711** | |
| **COVID-19 symptoms** | | | | |
| Dyspnea | 523 (67.7) | 49 (80.3) | 474 (66.7) | ***0.01*** |
| Fever | 633 (82) | 50 (81.9) | 583 (82) | 0.63 |
| Cough | 540 (69.9) | 46 (75.1) | 494 (69.5) | 0.18 |
| Muscle/articular pain | 273 (35.4) | 26 (42.6) | 247 (34.7) | 0.17 |
| Fatigue/tiredness | 547 (70.9) | 43 (70.5) | 504 (70.9) | 0.79 |
| Gastro-intestinal manifestations | 235 (30.4) | 15 (24.6) | 220 (30.9) | 0.48 |
| Smell/Taste loss | 59 (7.6) | 5 (8.2) | 54 (7.6) | 0.99 |
| **COVID-19 diagnosis** | | | | |
| Positive PCR | 772 (100) | 61 (100) | 711 (100) | 1 |
| Low-dose chest CT | 618 (80) | 54 (88.5) | 564 (79.3) | 0,09 |
| abnormal | 601 (97,2) | 54 (100) | 547 (97) | 0,39 |
| uncertain abnormalities | 12 (1.9) | 1 (1.6) | 11 (1.5) | |
| minimal abnormalities (< 10 %) | 84 (13.6) | 1 (1.6) | 83 (11.7) | |
| moderate abnormalities (10-25 %) | 206 (33.3) | 7 (11.5) | 199 (28) | |
| important abnormalities (25-50 %) | 162 (26.2) | 16 (26.2) | 146 (20.5) | |
| severe abnormalities (50-75 %) | 108 (17.5) | 21 (34.4) | 87 (12.2) | |
| critical abnormalities (> 75 %) | 29 (4.7) | 8 (13.1) | 21 (3) | |

***TABLEAU 2 : Caractéristiques cliniques et paracliniques du diagnostic de COVID.***
CT: computed tomography; HFNO: high-flow nasal oxygen; hs-cTnI: high-sensitivity cardiac troponin; IQR: interquartile range; M: median; N: number; NHF: nasal high flow; NIV: non-invasive ventilation; PCR: polymerase chain reaction; VTE: venous thromboembolism.

| | Total N (%)/M (IQR) | VTE N (%)/M (IQR) | VTE-free N (%)/M (IQR) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| **N** | **772** | **61** | **711** | |
| **COVID-19 infection severity indicators** | | | | |
| Oxygen therapy : flow rate ≥ 5 L/min | 378 (52.4) | 45 (84.9) | 333 (49.9) | < **0.001** |
| Intubation/ HNFO therapy/NIV | 233 (30.2) | 51 (83.6) | 182 (25.6) | < **0.001** |
| Intubation | 220 (28.5) | 50 (82) | 170 (23.9) | < **0.001** |
| HFNO therapy/NIV | 13 (1.7) | 1 (1.6) | 12 (2.9) | 1 |
| CT scan extension > 25 % (N = 618) | 299 (48.4) | 45 (83.3) | 254 (45) | < **0.001** |
| CRP* ≥ 100 mg/l (N = 741) | 301 (40.6) | 44 (74.6) | 257 (37.7) | < **0.001** |
| CRP** ≥ 100 mg/l | 475 (63.7) | 53 (89.8) | 422 (61.4) | < **0.001** |
| Ddimer count* ≥ 1500 µg/l (N = 350) | 147 (46.1) | 38 (73.1) | 109 (40.8) | < **0.001** |
| Ddimer count$ ≥ 1500 µg/l (N = 350) | 250 (71.4) | 56 (98.2) | 194 (66.2) | < **0.001** |
| Lymphopenia* (N=750) | 442 (57.3) | 42 (68.9) | 400 (56.3) | 0.10 |
| hs-cTnI ≥ 100 ng/l (N=362) | 77 (20.5) | 20 (32.8) | 57 (8) | **0.003** |

***TABLEAU 3 : Facteurs de sévérité de l'infection COVID-19.***
CT: computed tomography; HFNO: high-flow nasal oxygen; hs-cTnI: high-sensitivity cardiac troponin; IQR: interquartile range; M: median; N: number; NHF: nasal high flow; NIV: non-invasive ventilation; VTE: venous thromboembolism. *on admission ; **maximal value.

similaire entre les patients ayant présenté ou non un ETEV (79 % *vs* 81 %, p=0.71) (**Tableau 5**).
Une forme sévère de pneumopathie COVID-19 (IOT/VNI/OHD) était recensée chez 233 patients sur les 772 inclus et l'incidence de la MTEV était plus importante chez ces patients (22 % *vs* 2 % ; p < 0,001). Il y avait 37 EP dans le groupe des pneumopathies sévères versus 9 EP chez les patients ne présentant pas ces critères de sévérité. La

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| | Total N (%) | VTE N (%) | VTE-free N (%) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| **N** | **772** | **61** | **711** | |
| **Anticoagulation** | 624 (81) | 48 (78.7) | 576 (81) | |
| Preventive | 479 (62) | 38 (62.3) | 441 (62) | |
| Standard dose | 427 (55.3) | 30 (49.2) | 397 (55.8) | 0.71 |
| High dose | 52 (6.7) | 8 (13.1) | 44 (6.2) | |
| Therapeutic | 145 (18.8) | 10 (16.4) | 135 (18.9) | |
| ACEI/ARBs | 125 (16.2) | 3 (4.9) | 122 (17.2) | 0.21 |
| **Antiviral** | 286 (37) | 41 (67.2) | 245 (34.5) | |
| lopinavir/ritonavir | 153 (19.8) | 24 (39.3) | 129 (18.1) | |
| remdesivir | 7 (0.9) | 1 (1.6) | 6 (0.8) | |
| oseltamivir | 2 (0.5) | 1 (1.6) | 1 (0.1) | < ***0.001*** |
| hydoxychroloquine | 140 (18.1) | 21 (34.4) | 119 (16.7) | |
| interferon | 4 (0.5) | 1 (1.6) | 3 (0.4) | |
| **Antibiotics** | 613 (79.4) | 57 (93.4) | 556 (78.2) | |
| amoxicillin/clavulanic acid | 239 (31) | 16 (26.2) | 223 (31.4) | |
| 3GC | 414 (53.6) | 45 (73.8) | 369 (51.9) | |
| macrolide | 321 (41.6) | 34 (55.7) | 287 (40.4) | ***0.001*** |
| quinolone | 13 (1.7) | 0 | 13 (1.8) | |
| other | 3 (0.4) | 0 | 3 (0.4) | |

***TABLEAU 4 : Traitement intra-hospitalier selon la survenue d'un événement thromboembolique veineux.***
3GC: third-generation cephalosporin; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor(s); ARBs angiotensin receptor blocker(s); CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; HR: hazard ratio; N: number; VTE: venous thromboembolism

mortalité était de 34.4 % chez les patients victimes d'un ETEV versus 21.4 % chez les patients n'ayant pas présenté d'ETEV (p = 0,024).

La recherche d'ACC a été pratiquée chez 154 patients soit 19.9 % de l'effectif global : 43 patients (70.5 %) des patients victimes de MTEV et 111 patients (16.7 %) des patients indemnes de MTEV. Le taux de positivité était de 88 % chez les patients victimes de MTEV et de 82 % chez les patients sans MTEV. Le dosage des anticorps anti-cardiolipines et anti-B2GP1 n'a été réalisé que chez 57 de ces patients, avec un dosage positif chez 5 patients.

### Autres complications

Au cours de l'hospitalisation, 173 patients (21.5 %) sont décédés. Une insuffisance rénale aiguë a été notée chez 27.6 % de l'effectif et un sepsis sévère chez 18.9 %. Une hémorragie majeure est survenue chez 4.8 % des patients de la cohorte. Les hémorragies majeures étaient plus fréquentes dans le groupe VTE (24.6 % versus 3.1 %). Parmi ces événements, on décomptait 14 hémorragies cérébrales (42 %). Les patients victimes de MTEV avait un risque majoré de décès (34.4 % versus 21.4 %, OR 1.93 (IC95 % 1.08-3.33), p = 0.03. Par ailleurs, la plupart des complications intra-hospitalières analysées sous survenues plus fréquemment dans le sous-groupe ayant présenté un épisode de MTEV (**Tableau 6**).

### Facteurs de risque de MTEV

Concernant les facteurs de risque de MTEV, l'analyse multivariée retient l'âge < 75 ans, une extension scannographique de l'atteinte parenchymateuse COVID > 25 % et des D-Dimères > 1500 µg/l (**Tableau 7**).

### Facteurs de risque de mortalité

Parmi les caractéristiques à l'admission, étaient associés au risque de décès, en analyse univariée les variables suivantes : l'âge supérieur à 65 ans, l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme, la présence d'une cardiopathie sous-jacente, la coronaropathie, l'insuffisance cardiaque chronique, l'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche, l'insuffisance rénale chronique, le cancer actif, les troubles cognitifs et un antécédent thromboembolique, la présence d'un traitement anti thrombotique à l'admission, d'un traitement antihypertenseur. Parmi les caractéristiques liées à l'infection COVID-19, le décès était associé à une oxygénothérapie de plus de 5 l/min, à la pratique de l'intubation, et des marqueurs biologiques de sévérité tels une CRP à supérieure à 100 mg/l, de D-dimères supérieurs à 1500 µg/l, la présence d'une lymphopénie, d'une élévation de la troponine ultrasensible au-delà de 100 ng/l. Parmi les complications pouvant émailler l'évolution

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| | Total N=61 M(IQR)/N(%) | Non Survivor N=21 M(IQR)/N(%) | Survivor N=40 M(IQR)/N(%) | P |
|---|---|---|---|---|
| **Index event** | | | | |
| **PE** | 46 (75.4) | 16 (76.2) | 30 (75) | 1 |
| Isolated PE | 38 (62.2) | 13 (62) | 26 (65) | |
| PE+DVT | 4 (6.5) | 1 (4.8) | 3 (7.5) | |
| PE+SVT | 1 (1.6) | 0 | 1 (2.5) | |
| PE highly suspected | 2 (3.3) | 2 (9.5) | 0 | |
| **Isolated DVT/SVT** | 15 (24.6) | 5 (23.8) | 10 (25) | 1 |
| DVT | 11 (18) | 5 (23.8) | 6 (16) | |
| Lower limbs | 3 (4.9) | 1 (4.8) | 2 (5) | |
| Unusual site | 8 (13.1) | 4 (19) | 4 (10) | |
| DVT+SVT | 2 (3.3) | 0 | 2 (5) | |
| SVT | 2 (3.3) | 0 | 2 (5) | |
| **Ddimer count (max) µg/l** | 3085 (1380-8390) | 5610 (2650-16695) | 2550 (1100-7150) | < ***0.001*** |
| **Provoked** | 13 (21) | 4 (19) | 9 (22.5) | 0.83 |
| **PE Severity (ESC)** | | | | |
| Low risk | 9 (19.6) | 1 (6.3) | 8 (26.7) | 0,24 |
| Intermediate low risk | 25 (54.3) | 6 (37.5) | 19 (63.3) | 0.18 |
| Intermediate high risk | 5 (10.9) | 3 (18.8) | 2 (6.7) | 0.32 |
| High risk | 7 (15.2) | 6 (37.5) | 1 (3.3) | ***0.005*** |
| RV dilation | 15 (32.6) | 10 (62.5) | 5 (16.7) | ***0.006*** |
| **VTE treatment** | | | | |
| Thrombolysis | 2 (4.3) | 2 (9.5) | 0 | 0.22 |
| DOAC | 4 (6.6) | 0 | 4 (10) | 0.36 |
| Standard Anticoagulation | 56 (91.8) | 20 (95.2) | 36 (90) | |
| IVC Filter | 1 (1.6) | 1 (4.8) | 0 | 0.74 |
| **LAC (N=43)** | 38 (62.3) | 13 (61.9) | 25 (62.5) | 1 |
| **Time delay (from admission to VTE)** | 7.5 (2.25-14) | 6 (2-13.5) | 9 (2.5-14) | 0.49 |

***TABLEAU 5 : Caractéristiques de l'événement thromboembolique veineux index.***
DOAC(s): direct oral anticoagulant(s); DVT: deep vein thrombosis; ESC: European Society of cardiology; IQR: interquartile range; IVC: inferior vena cava filter; LAC: lupus anticoagulant; M: median; N: number; PE: pulmonary embolism; SVT: superficial vein thrombosis; VKA: vitamin K antagonist; VTE: venous thromboembolism.

des patients COVID, la survenue d'un épisode thromboembolique veineux, d'une insuffisance rénale aigue ou d'un sepsis sévère étaient corrélés au risque de décès précoce (**Tableau 8**).

En analyse multivariée portant sur des variables relevées à l'admission, seuls l'âge supérieur à 65 ans, la présence d'un cancer actif, d'une maladie rénale chronique et la prise d'un anticoagulant au préalable étaient associés au risque de décès (**Tableau 9**).

## Discussion

Notre étude a permis de mettre en évidence, une incidence relativement faible de la MTEV chez les patients COVID-19, toute sévérité confondue (7.9 %), mais plus élevée chez les patients réanimatoires (22 %).

La survenue d'un ETEV était corrélée à la sévérité de la pneumopathie à COVID-19, un âge plus jeune et l'élévation des D-dimères.

Les patients victimes de MTEV avait un risque majoré de décès (OR 1.93 (IC 95 % 1.08-3.33), p = 0.03).

Enfin, les facteurs significativement associés à la mortalité étaient l'âge de plus de 65 ans (OR 5.99 (3.42-11.05), p < 0.001), la présence d'un cancer actif (OR 2.87 (1.51-5.43), p = 0.001), d'une insuffisance rénale chronique (OR 2.96 (1.79-4.89), p < 0.001) et un traitement anticoagulant préalable (OR 1.67 (1.04-2.67), p = 0.033).

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| | Total N(%)/M(IQR) | VTE N(%)/M(IQR) | VTE-free N(%)/M(IQR) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| **N** | **772** | **61** | **711** | |
| **Death** | 173 (21.5) | 21 (34.4) | 152 (21.4) | ***0.024*** |
| **Death/intubation** | 322 (41.7) | 51 (83.6) | 271 (38.1) | < ***0.001*** |
| **Death/intubation/HFNO therapy/NIV** | 332 (43) | 52 (85.2) | 280 (39.4) | < ***0.001*** |
| **Death/intubation/ HFNO therapy/ NIV/Oxygen flow rate≥5l** | 438 (56.7) | 55 (90.2) | 383 (53.9) | < ***0.001*** |
| **Acute renal impairment** (N=767) | 212 (27.6) | 29 (47.5) | 183 (25.7) | ***0.0009*** |
| **Severe sepsis or septic shock** (N=698) | 132 (18.9) | 21 (36.8) | 111 (17.1) | ***0.0025*** |
| **Pulmonary bacterial infection** (N=747) | 60 (8) | 11 (18) | 49 (6.9) | ***0.013*** |
| **Multiple organ deficiency** (N=767) | 36 (4.5) | 9 (14.8) | 27 (38) | ***0.003*** |
| **AF** (N=748) | 37 (4.9) | 9 (14.8) | 28 (3.9) | ***0.004*** |
| **Stroke** | 20 (2.6) | 8 (13.1) | 12 (1.7) | < ***0.001*** |
| **Major bleeding** | 37 (4.8) | 15 (24.6) | 22 (3.1) | < ***0.001*** |
| **Encephalitis** | 15 (1.9) | 6 (9.8) | 9 (1.3) | ***0.001*** |
| **Liver injury** (N=748) | 18 (1.6) | 3 (4.9) | 15 (2.1) | ***0.28*** |
| **Hospital length of stay** | 11 (6-21) | 24 (14-35.75) | 10.5 (6-19) | < ***0.001*** |
| **Hospital length of stay ≥ 30 days** | 128 (16.6) | 22 (36) | 108 (15.2) | ***0.0002*** |

***TABLEAU 6 : Complications survenues au cours du suivi.***
AF: atrial fibrillation; HFNO: high-flow nasal oxygen; IQR: interquartile range; M: median; N: number; NIV: non-invasive ventilation; PCR: polymerase chain reaction; RASi: renin-angiotensin system inhibitor; VTE: venous thromboembolism.

| Risk factor | Unadjusted OR (95%CI) | p-value | Adjusted OR (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Age ≥ 75 years old | 0.18 (0.06-0.39) | < 0.001 | **0.32 (0.11-0.75)** | **0.016** |
| Male sex | 2.83 (1.56-5.44) | < 0.001 | 1.49 (0.74-3.11) | 0.268 |
| OTI/HFNO/NIV | 14.8 (7.68-31.5) | < 0.001 | 1.81 (0.63-5.99) | 0.292 |
| O2 therapy flow rate ≥ 5 l/min | 5.65 (2.77-13.12) | < 0.001 | 0.73 (0.23-2.30) | 0.596 |
| CT scan extension > 25 % | 6.10 (3.06-13.55) | < 0.001 | **2.48 (1.11-6.01)** | **0.032** |
| Ddimer count (max) > 1500 µg/l | 28.5 (6.14-508.98) | < 0.001 | **13.7 (2.65-252.4)** | **0.012** |
| hs-cTnI (max) ≥ 100 ng/l | 2.48 (1.32-4.56) | 0.003 | 1.73 (0.86-3.43) | 0.116 |
| CRP (max) ≥ 100 mg/l | 5.54 (2.54-14.58) | < 0.001 | 1.16 (0.42-3.58) | 0.776 |

***TABLEAU 7 : Analyse uni- et multivariée des facteurs de risque de MTEV.***
ACEI(s): angiotensin-converting enzyme inhibitor(s); ARB(s): angiotensin II receptor blocker(s); CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; HR: hazard ratio.

## Incidence de la MTEV

Bien que l'incidence de la MTEV retrouvée dans notre étude puisse paraitre faible, elle doit être interprétée à la lumière d'une prophylaxie quasi-systématique et d'une possible sous-estimation de par le risque infectieux ayant limité la pratique des échographies doppler chez les patients COVID.

Dans la littérature, cette incidence est très variable d'une série à l'autre.

*Zhang et al.* retrouvaient dans une population non sélectionnée de 143 patients hospitalisés (réanimation et hors réanimation), une incidence de la MTEV de 46 % [5].

*Middeldorp et al.* dans une cohorte similaire (réanimation et hors réanimation) de 198 patients retrouvaient 20 % de MTEV [6].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| | Total N (%)/m±sd/ M(Q1-Q3) | Non Survivors N (%) /m ± sd/ M(Q1-Q3) | Survivors N (%) /m ± sd/ M(Q1-Q3) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| **N** | **772** | **173** | **599** | |
| **Age (years)** | 68 (56-79) | 79 (71-85) | 65 (53-76) | < **0.001** |
| Age ≥ 65 years old | 464 (60.1) | 156 (90.2) | 308 (51.4) | < **0.001** |
| **Male** | 444 (57.5) | 108 (62.4) | 336 (56.1) | 0.16 |
| **BMI (kg/m²) N= 662** | 28 (24-31) | 27 (24-31) | 28 (24-31) | 0.10 |
| **Cardiovascular risk factors** | | | | |
| Hypertension N = 769 | 431 (56) | 129 (74.6) | 302 (50.4) | < **0.001** |
| Diabetes N = 769 | 219 (28.5) | 62 (35.8) | 157 (26.2) | **0.012** |
| Dyslipidemia N = 769 | 273 (35.5) | 80 (46.5) | 193 (32.3) | < **0.001** |
| Smoking (history or current) N = 671 | 155 (23.1) | 49 (31.4) | 106 (20.4) | **0.0042** |
| Obesity N = 690 | 241 (34.9) | 50 (31.6) | 191 (35.9) | 0.32 |
| **Medical history** | | | | |
| Heart disease N = 768 | 124 (16.1) | 37 (21.5) | 87 (14.6) | **0.029** |
| Ischemic heart disease | 91 (11.8) | 58 (19.1) | 33 (9.7) | < **0.001** |
| Chronic heart failure N = 769 | 43 (5.6) | 21 (12.2) | 22 (3.7) | < **0.001** |
| HFrEF | 24 (3.1) | 12 (6.9) | 12 (2) | < **0.001** |
| Chronic Kidney Disease N = 769 | 112 (14.6) | 55 (31.9) | 57 (9.5) | < **0.001** |
| Chronic respiratory disease N = 769 | 91 (11.8) | 26 (15.1) | 65 (10.8) | 0.13 |
| COPD | 45 (5.9) | 14 (8.1) | 31 (5.2) | 0.14 |
| Active cancer | 53 (6.9) | 26 (15) | 27 (4.5) | < **0.001** |
| Cognitive impairment N = 768 | 95 (12.4) | 46 (36.4) | 49 (8.2) | < **0.001** |
| VTE N = 769 | 58 (7.5) | 19 (11) | 39 (6.5) | **0.048** |
| **Antithrombotic treatment on admission** | 267 (34.8) | 99 (57.9) | 168 (28.2) | < **0.001** |
| Antiplatelet N = 767 | 168 (21.9) | 57 (33.3) | 111 (18.6) | < **0.001** |
| Anticoagulation N = 766 | 118 (15.4) | 52 (30.5) | 66 (11.1) | < **0.001** |
| **Antihypertensive drugs** | | | | |
| ACE or ARBs | 282 (36.5) | 82 (47.4) | 200 (33.4) | 0.001 |
| Diuretics | 176 (22.9) | 69 (40.6) | 107 (17.9) | < 0.001 |
| Betab-blockers | 215 (28.1) | 70 (41.2) | 145 (24.3) | < 0.001 |
| **COVID-19 diagnosis** | | | | |
| Positive PCR | 772 (100) | | | |
| Low dose CT | 618 (80) | 118 (68.2) | 500 (83.5) | < 0.001 |
| normal | 17 (2.8) | 2 (1.1) | 15 (2.5) | |
| uncertain abnormalities | 12 (1.9) | 6 (3.5) | 6 (1) | |
| minimal (< 10 %) | 84 (13.6) | 9 (5.2) | 75 (12.5) | |
| moderate (10-25 %) | 206 (33.3) | 22 (12.7) | 184 (30.7) | 0.67 |
| important (25-50 %) | 162 (26.2) | 36 (20.8) | 126 (21) | |
| severe (50-75 %) | 108 (17.5) | 33 (19.1) | 75 (12.5) | |
| critical (> 75 %) | 29 (4.7) | 10 (5.8) | 19 (3.2) | |

***TABLEAU 8 : Facteurs de risque de mortalité précoce (intra-hospitalière) : analyse univariée.***

3GC: third-generation cephalosporin; ACEI(s): angiotensin-converting enzyme inhibitor(s); ARB(s) angiotensin II receptor blocker(s); BMI: body mass index; CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; CT: computed tomography; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; hs-cTnI: high-sensitivity cardiac troponin; HFNO: high-flow nasal oxygen; HR: hazard ratio; IQR: interquartile range; M: median; max: maximal value; N: number; NHF: nasal high flow; NIV: non-invasive ventilation; PCR: polymerase chain reaction; RASi: renin-angiotensin system inhibitor; VTE: venous thromboembolism.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| | Total N (%)/m±sd/ M(Q1-Q3) | Non Survivors N (%) /m ± sd/ M(Q1-Q3) | Survivors N (%) /m ± sd/ M(Q1-Q3) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| **COVID-19 infection severity indicators** | | | | |
| Oxygen flow rate ≥ 5 l/min | 378 (48.9) | 135 (78) | 243 (40.6) | < **0.001** |
| HFNO therapy /NIV/OTI | 233 (30.2) | 74 (42.8) | 159 (26.5) | < **0.001** |
| OTI | 220 (28.5) | 71 (41) | 149 (24.9) | < **0.001** |
| HFNO therapy/NIV | 13 (1.7) | 3 (1.7) | 10 (1.7) | **1** |
| CRP (max) ≥ 100 mg/l (N = 746) | 476 (63.7) | 133 (80.6) | 343 (59) | < **0.001** |
| Ddimer count (max) ≥ 1500 µg/l (N = 350) | 250 (71.4) | 72 (91.1) | 178 (65,7) | < **0.001** |
| Lymphopenia (N = 753) | 555 (73.7) | 147 (86.5) | 408 (70) | < **0.001** |
| hs-cTnI (max) ≥ 100 ng/l (N = 376) | 77 (20.5) | 37 (40.6) | 40 (14) | < **0.001** |
| **Anticoagulant** N = 769 | 625 (81.3) | 141 (82.4) | 484 (80.9) | 0.73 |
| preventive | 479 (62.2) | 84 (49.1) | 395 (66) | |
| therapeutic | 145 (19) | 56 (32.7) | 89 (14.9) | |
| **ACEIs/ARBs** | 125 (16.2) | 28 (16.2) | 97 (16.2) | 1 |
| **Antiviral** | 286 (37) | 55 (31.8) | 231 (38.6) | 0.65 |
| lopinavir/ritonavir | 153 (19.8) | 29 (16.7) | 124 (20.7) | |
| remdesivir | 7 (0.9) | 0 | 7 (1.2) | |
| oseltamivir | 2 (0.5) | 1 (0.6) | 1 (0.2) | |
| hydoxychroloquine | 140(18.1) | 30 (17.3) | 110 (18.4) | |
| IFN | 4 (0.5) | 0 | 4 (0.7) | |
| **Antibiotics** | 634 (82.1) | 141 (81.5) | 493(82.3) | 0.32 |
| amoxicillin/clavulanic acid | 239 (31) | 31 (17.9) | 208 (34.7) | |
| 3GC | 414 (53.6) | 109 (63) | 305 (50.9) | |
| macrolide | 321 (41.6) | 74 (42.8) | 247 (41.2) | |
| quinolone | 13 (1.7) | 5 (2.9) | 8 (1.3) | |
| other | 3 (0.4) | 2 (1.2) | 1 (0.2) | |
| **Complications during hospitalization** | | | | |
| VTE | 61 (7.9) | 21 (12.1) | 40 (6.7) | **0.028** |
| Acute renal impairment | 212 (27.5) | 92 (53.2) | 120 (20) | < **0.001** |
| Stroke | 20 (2.6) | 6 (3.5) | 14 (2.3) | 0.42 |
| Severe sepsis | 132 | 62 (35.8) | 70 (11.7) | < **0.001** |

***TABLEAU 8 : Facteurs de risque de mortalité précoce (intra-hospitalière) : analyse univariée.***
3GC: third-generation cephalosporin; ACEI(s): angiotensin-converting enzyme inhibitor(s); ARB(s) angiotensin II receptor blocker(s); BMI: body mass index; CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; CT: computed tomography; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; hs-cTnI: high-sensitivity cardiac troponin; HFNO: high-flow nasal oxygen; HR: hazard ratio; IQR: interquartile range; M: median; max: maximal value; N: number; NHF: nasal high flow; NIV: non-invasive ventilation; PCR: polymerase chain reaction; RASi: renin-angiotensin system inhibitor; VTE: venous thromboembolism.

Enfin, pour les séries de patients en provenance des réanimations, les durées d'observation étant variable, nous retrouvons dans la publication de *Klok et al.*, une incidence de 31 % contre 28 % dans la série de Middeldorp *et al.* [6,7].

Cette hétérogénéité entre les études reconnaît plusieurs explications.

Premièrement, l'absence de mise en place d'un dépistage systématique de la MTEV dans notre étude permet d'expliquer en partie la différence d'incidence par rapport à des études ayant organisé un dépistage de TVP systématique en cas d'infection COVID-19.

En effet, dans notre centre et dans le but de réduire le risque de contamination du personnel médical et paramédical, les indications d'écho-doppler veineux ont été restreintes aux seuls cas de suspicion de TVP sans autre indication d'anticoagulation.

En effet, Zhang *et al.*, sur 143 patients dépistés, un total de 66 événements thromboemboliques a été retrouvé, soit 46.1 % [8].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| Risk factor | Unadjusted OR (95%CI) | p-value | Adjusted OR (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Age > 65 years old | 8.66 (5.26-15.16) | < 0.001 | 5.99 (3.42-11.05) | < **0.001** |
| High blood pressure | 2.93 (2.01-4.32) | < 0.001 | 1.37 (0.79-2.38) | |
| Diabetes mellitus | 1.57 (1.09-2.26) | 0.013 | 0.92 (0.58-1.41) | |
| Dyslipidemia | 1.82 (1.28-2.57) | < 0.001 | 0.69 (0.44-1.09) | |
| Tobacco consumption | 1.78 (1.19-2.65) | 0.004 | 1.39 (0.87-2.20) | |
| Active Cancer | 3.74 (2.11-6.62) | < 0.001 | 2.87 (1.51-5.43) | **0.001** |
| Chronic kidney disease | 4.45 (2.92-6.79) | < 0.001 | 2.96 (1.79-4.89) | < **0.001** |
| Ischemic heart disease | 2.20 (1.37-3.49) | < 0.001 | 0.83 (0.45-1.49) | |
| Chronic heart failure | 3.63 (1.93-6.80) | < 0.001 | 1.88 (0.89-3.98) | |
| Previous antithrombotic drug | 3.50 (2.46-4.99) | < 0.001 | 1.67 (1.04-2.67) | **0.033** |
| Previous ACEIs/ARBs | 1.79 (1.27-2.53) | < 0.001 | 0.97 (0.59-1.56) | |
| Lymphopenia | 2.74 (1.73-4.50) | < 0.001 | 1.34 (0.89-2.05) | |
| CRP ≥ 100 mg/l (max) | 2.90 (1.93-4.48) | < 0.001 | 1.31 (0.86-1.99) | |
| Ddimer count (max) ≥ 1500 µg/l | 5.37 (2.53-13.2) | < 0.001 | 1.43 (0.73-2.88) | |

***TABLEAU 9 : Analyse uni- et multivariée des facteurs de risque de décès.***

ACEI(s): angiotensin-converting enzyme inhibitor(s); ARB(s): angiotensin II receptor blocker(s); CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; HR: hazard ratio.

Il s'agissait d'une des premières séries publiées sur le sujet avec seulement 37 % de la population recevant une prévention thromboembolique contre 81 % dans notre étude.

La réalisation d'un dépistage systématique et la proportion faible de patients recevant une thrombo-prophylaxie pourraient expliquer au moins en partie la différence d'incidence objectivée entre cette étude et la nôtre.

Dans l'étude de *Klok et al.* (184 patients en unité de soins intensif), un ETEV était diagnostiqué chez 31 % des patients alors que l'ensemble des patients bénéficiait d'une anticoagulation, au moins à doses prophylactiques. Ce taux d'incidence se rapproche de nos résultats, en ce qui concerne les patients atteints d'une forme grave, soit 21 % de complications thromboemboliques veineuses chez les patients réanimatoires.

*Helms et al.* ont également montré chez des patients porteurs d'une pneumopathie sévère à COVID-19 hospitalisés en réanimation un haut risque thrombotique, avec près de 18 % d'ETEV [9].

D'autres études, plus récentes, retrouvent des taux similaires aux nôtres : 7.7 % sur 274 patients dans le travail de *Stoneham et al.* et 7.7 % (95 % CI 5.4 %-11.0 %) dans l'étude de Lodigiani *et al.* sur 362 patients [10,11].

*Lodigiani et al.* retrouvaient une proportion d'événements thrombotiques plus élevée chez les patients les plus graves : 16.7 % (95 % CI 8.7 %-29.6 %) chez les patients en soins intensifs versus 6.4 % (95 % CI 4.2 %-9.6 %) chez les patients hospitalisés en secteur conventionnel. Enfin, malgré le fait que 100 % des patients hospitalisés en soins intensifs ont bénéficié d'une thromboprophylaxie (contre 75 % des patients hospitalisés en service conventionnel), l'incidence des événements thromboemboliques restait très élevée [11].

*Santoliquido et al.*, dans l'étude du groupe *GEMELLI against COVID-19*, retrouvaient sur 84 patients COVID-19 consécutifs, hospitalisés en secteur conventionnel et bénéficiant d'un dépistage systématique de TVP une incidence de 11.9 % (95 % CI 4.98–18.82). Les TVP proximales représentaient 2.4 % de la cohorte [12]. *Enfin, Potere et al.*, dans une meta-analyse portant sur les complications et la mortalité aiguës des patients hospitalisés pour COVID-19, retrouvaient une incidence de 15 % (CI95 % 8-27) des événements thromboemboliques veineux [13].

## COVID-19 et MTEV : un phénotype thrombotique différent

Dans notre travail, l'embolie pulmonaire était l'ETEV le plus fréquemment associé à la COVID-19, suivi par les TVP de siège inhabituel majoritairement associées à la présence d'un cathéter central.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



Ce résultat est évidemment tributaire à la politique restrictive de dépistage de la TVP adoptée dans l'institution afin de réduire le risque de contamination et économiser le matériel de protection.

Cette présentation préférentiellement sous la forme d'une EP a été retrouvée dans la plupart des séries s'intéressant aux complications thromboemboliques [6, 14, 15].

Certains auteurs évoquent un « phénotype clinique » différent dans l'EP associée à la COVID-19 avec une charge thrombotique plus faible, une distribution périphérique des thrombi, une dysfonction ventriculaire droite moins fréquente, une prédominance des lésions dans territoires de parenchyme les plus atteints.

Ainsi, *van Dam et al.* introduisent le concept « d'immunothrombose in situ » par opposition au « thrombo-embolisme » classique [16].

Ce même concept a été également décrit dans l'étude de *Ciceri et al* [17].

L'équipe hollandaise de *Klok et al.* a comparé le phénotype clinique et radiologique des EP COVID versus non COVID diagnostiquées de manière consécutive par angio-TDM sur une période de 25 jours soit 23 EP chez des patients COVID versus 100 EP chez des patients non-COVID.

Ainsi, chez les patients COVID, les auteurs notaient sur le plan clinique, la présence moins fréquente de signes de TVP ; sur le plan biologique, une plus forte élévation des D-Dimères et sur le plan radiologique, une localisation plus périphériques des thrombi avec une charge thrombotique moins importante et une localisation préférentielle dans le parenchyme touché par l'infection virale [18].

Dans l'étude de *Ackermann et al.,* où des autopsies pulmonaires ont été réalisées comparativement chez des patients décédés du COVID-19, de la grippe H1N1 et des donneurs sains, il a été observé dans le groupe COVID-19 un aspect « d'endothélite », favorisé par l'infection par le SARS-CoV-2 via le récepteur ACE2 exprimé par les cellules endothéliales pouvant expliquer les phénomènes thrombotiques majorés.

De plus il a été mis en évidence une néo-angiogenèse majeure chez ces patients [19].

## Rôle de la prévention thromboembolique

Les patients COVID-19 semblent avoir un risque majoré de thromboses, et notamment veineuses, impliquant une gestion optimale d'une thromboprophylaxie adaptée, chez des patients ayant pour la plupart déjà des facteurs de risque préexistants de MTEV [16].

Dans notre étude, 81 % des patients ont bénéficié d'une anticoagulation intra hospitalière initiale, préventive chez 62 % des patients et curative chez 19 % d'entre eux, pouvant expliquer que nous ne recensions que 7.9 % d'ETEV au cours de l'hospitalisation comparativement à d'autres études.

## Facteurs de risque de MTEV

### *Sévérité de l'atteinte virale*

Dans notre étude, les facteurs associés à la survenue d'un épisode de MTEV se détachant de l'étude multivariée étaient l'âge < 75 ans, une élévation importante des D-Dimères > 1500 $\mu$g/l et la sévérité de l'atteinte parenchymateuse > 25 %.

Différents travaux laissent à penser que la gravité de l'atteinte parenchymateuse augmente le risque thromboembolique.

En effet, comme retrouvé dans notre étude, plusieurs pistes allant dans ce sens ont également émergé dans d'autres publications.

Une étude menée par *Grillet et al.* au Service de Radiologie du CHU de Besançon a permis de conforter également l'idée que les formes graves sont plus susceptibles de développer des complications thrombotiques [20].

En effet, sur un total de 100 patients ayant bénéficié d'un angioscanner et étudiés rétrospectivement, 23 ont présenté une embolie pulmonaire.

Sur ces 23 patients, 17 ont été hospitalisés en unité de soins intensifs, soit 74 %. A l'inverse, sur les 77 patients sans embolie pulmonaire au scanner, seuls 22 ont été hospitalisés en unité de soins intensifs soit 29 %. L'étude retrouve donc une proportion significativement plus élevée de patients atteints d'embolie pulmonaire ayant dû être hospitalisés en soins intensifs par rapport à ceux n'ayant pas d'embolie pulmonaire soit 17 (74 %) *vs* 22 (29 %) patients, $p < 0.01$. A noter également l'incidence globale élevée des embolies pulmonaires chez les patients atteints de la COVID-19 ayant bénéficié d'un angioscanner pulmonaire, soit 23 % dans cette étude.

*Llitjos et al.* se sont intéressés au complications thromboemboliques survenant en réanimation et ont mis en évidence des taux d'incidence très élevés à 69 % d'événements thromboemboliques veineux [21]. Cependant, il faut soulever le fait que l'effectif était très faible, soit 26 patients, et que l'ensemble des sujets a bénéficié d'un dépistage à titre systématique. Toutefois, l'intérêt de cette étude réside dans le fait que l'ensemble de l'effectif était sous anticoagulation. En effet, 8 patients, soit 31 % de l'effectif bénéficiait d'une anticoagulation prophylactique et 18 patients, soit 69 % de l'effectif bénéficiait d'une anticoagulation curative. La proportion d'événements thromboemboliques était significativement plus élevée dans le groupe anticoagulation préventive que dans le groupe anticoagulation curative (100 % vs 56 %, respectivement, $p = 0.03$). L'incidence est donc certes plus élevée que dans notre travail, mais cela s'explique par

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



plusieurs points : (1) l'effectif faible de patients, (2) le screening systématique, (3) le fait qu'il s'agisse ici uniquement de patients de réanimation, et donc à considérer comme des formes plus graves. Un point est cependant à souligner pour faire un lien avec notre propre étude, il s'agit de l'incidence à priori importante chez les patients atteints de formes graves ; cette donnée ressort également dans notre travail. Il apparait également important de mettre en avant la survenue de ces événements sous anticoagulation, qu'elle soit prophylactique et tout de même chez plus de 50 % des patients anticoagulés de manière curative, donnée en faveur d'un lien entre la gravité de l'atteinte et le potentiel thrombogène.

L'étude de *Helms et al.* concernant les patients réanimatoires conforte l'idée du potentiel thrombotique très important de la COVID-19 et notamment chez les patients réanimatoires, et donc de ce fait à considérer comme graves. Dans ce travail, plusieurs types de complications thrombotiques ont été pris en compte, et il en ressort que sur les 150 patients atteints de la COVID-19, 64 ont présenté une complication thrombotique, mais avec une majorité de complications thromboemboliques, soit 27 patients. Ils représentaient donc 18 % de complications thromboemboliques sur les 150 patients inclus. Dans ce travail, une comparaison a également été effectuée avec un groupe contrôle de patients réanimatoires mais non infectés par le SARS-CoV-2. Il en ressort que les complications thromboemboliques étaient significativement plus élevées dans le groupe COVID-19 que dans le groupe non COVID-19, soit 6 % de complications thromboemboliques dans le groupe non COVID-19 contre 18 % dans le groupe COVID-19 avec un OR à 3.4 [1.7–7.3] [15].

*Cette association entre MTEV et pneumopathie virale* n'est pas nouvelle puisqu'elle avait déjà été montrée dans des travaux menés sur l'infection H1N1.

En effet, dans une étude portant sur 71 patients dont 50 % de l'effectif était victime d'infection H1N1, *Obi et al.* ont montré que le SDRA lié à la grippe H1N1 a été reconnu comme un facteur de risque thrombotique avec une augmentation relative du risque de 18 fois pour la MTEV et de 23 fois pour l'EP. Le fait de recevoir une anticoagulation préventive réduisait le risque de thrombose de manière significative en cas d'infection H1N1 mais pas en cas de SDRA d'une autre origine [22].

Lorsque les patients porteurs d'une pneumopathie COVID-19 ont été comparés à des patients avec une pneumopathie communautaire, *Mei et al.* n'ont pas observé de différence concernant le risque de MTEV [23].

Comme retrouvé dans notre travail, il apparaît que les formes graves de la COVID-19, et donc probablement les formes exacerbant le plus le potentiel thrombogène du virus de par la restriction de mobilité, l'hypercoagulabilité engendrée par les phénomènes inflammatoires et les lésions endothéliales induites par le virus lui-même, soient effectivement en rapport avec la proportion de phénomènes thromboemboliques bien plus élevée que chez les patients non graves.

Un autre élément intéressant dans cette étude est la différence d'incidence de la MTEV entre les patients réanimatoires COVID et non COVID-19 [15].

Enfin, comparativement à ces taux d'incidence très élevés de la MTEV chez les patients graves ou réanimatoires atteints de la COVID-19, l'incidence chez les patients non COVID-19 mais hospitalisés en réanimation serait plutôt de l'ordre de 10-18 % sous anticoagulation prophylactique [24], ce qui laisse effectivement penser que ces phénomènes thrombotiques sont très fréquents dans le cadre de la COVID-19, et plus précisément chez les patients présentant une forme grave de la maladie.

### *Élévation des D-Dimères*

Dans notre travail, l'élévation des D-dimères à l'admission mais aussi le taux maximal de D-dimères étaient corrélés au risque de MTEV. Plusieurs études ont mis en évidence une élévation des D-dimères chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 : en effet, environ 50 % des patients COVID-19 ont des D-dimères > 500 $\mu$g/ml [25]. L'élévation des D-dimères à partir de 1000 $\mu$g/ml a été associée à un sur risque de mortalité [26,27].

Conan *et al.* ont conduit une étude rétrospective sur 486 patients avec une PCR SARS-CoV-2 positive et retrouvaient 14 % d'embolies pulmonaires ; parmi les 196 patients ayant bénéficié d'un angioscanner, 30 % avaient une embolie pulmonaire. L'élévation des D-dimères étaient fortement corrélée avec la survenue d'une EP, ainsi l'association des D-dimères > 3 000 $\mu$g/ml et d'une CRP > 90 mg/l avait une valeur prédictive positive pour l'embolie pulmonaire de 0,84 [28].

### *Présence d'un anticoagulant circulant lupique*

L'infection à COVID-19 a été associée à un état d'hypercoagulabilité majeur, avec un nombre important d'ACC revenus positifs. Les premiers cas avaient été rapportés dans l'étude de Zhang *et al.* [29]

Dans notre travail, sur l'ensemble des patients ayant présenté un événement thromboembolique veineux, 70 % avaient bénéficié de la recherche d'un anticoagulant circulant. Sur l'ensemble des patients dépistés, 88 % avaient en effet un anticoagulant circulant.

Ce point souligne le caractère intrinsèque probablement très thrombogène du SARS-CoV-2.

Il est à noter que l'anticoagulant lupique a été moins souvent recherché chez les patients n'ayant pas présenté de complication thrombotique soit chez 16 % des patients indemnes de MTEV, mais qu'il était revenu positif dans 82 % des analyses.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



L'association entre la COVID-19 et la présence d'un anticoagulant circulant lupique était donc similaire entre les groupes ayant thrombosé et n'ayant pas thrombosé, mais la sélection des patients ayant bénéficié de cette recherche était biaisée et nous ne disposons pas des résultats des contrôles à 3 mois permettant de qualifier l'ACC de transitoire ou persistant. L'interprétation de cette positivité doit être prudente. En effet un SAPL ne peut être confirmé, qu'en cas de persistance de la positivité des marqueurs à 12 semaines d'intervalle.

De plus, il n'est pas rare qu'il existe des faux positifs en lien avec un état pro inflammatoire ou infectieux sous-jacent comme retrouvé dans l'infection à COVID-19.

Concernant le potentiel pro-thrombotique de la COVID-19, *Bowles et al.* se sont intéressés aux anomalies de la coagulation survenant lors de l'infection à SARS-CoV-2 a évalué plusieurs paramètres, dont la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique, chez des patients atteints de la COVID-19 présentant un allongement spontané du TCA. Sur 35 patients analysés, 31 présentaient un anticoagulant circulant lupique, soit 91 % [30]. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans notre étude.

*Enfin Gil et al.,* ont étudié la fréquence de la présence de l'anticoagulant lupique chez des patients infectés par le SARS-CoV-2, et comparé ces résultats à la présence d'anticoagulant lupique chez des patients non COVID-19 testés sur la même période.

Sur la période donnée, 187 patients avaient été testés pour la recherche d'un anticoagulant circulant lupique.

Sur ces 187 patients, 119 n'étaient à priori pas infectés par le SARS-CoV-2 et 68 avaient été diagnostiqué de la COVID-19 par un test PCR positif. 22 % (27 sur 119) des patients non COVID-19 présentaient un anticoagulant circulant lupique, contre 44 % (30 sur 68) chez les patients atteints de la COVID-19.

La proportion était donc significativement plus élevée chez ces patients infectés ($p = 0.002$).

Il est important de souligner le fait que sur les 30 patients présentant un anticoagulant circulant lupique dans le groupe COVID-19, 19, soit 63 % ont présenté un événement thrombotique, contre 34 % d'événements chez les patients porteur d'un anticoagulant lupique dans le groupe non COVID-19.

Il existait donc une relation significativement plus marquée entre événement thrombotique et anticoagulant circulant chez les patients atteints de la COVID-19 que dans le groupe non COVID-19 [31]. Ce résultat tend à appuyer les données de notre travail retrouvant une proportion très importante d'anticoagulant circulant lupique chez les patients COVID-19 ayant présenté un événement thromboembolique. La présence de cet anticoagulant circulant pourrait donc être un marqueur important du risque thrombotique chez les patients infectés par le SARS-CoV-2.

### Facteurs de mauvais pronostic

Les pneumopathies sévères à COVID-19 ont été associées à une réponse inflammatoire et prothrombotique particulièrement élevée se traduisant par une élévation de la protéine C réactive (CRP), une lymphopénie et une élévation des D-dimères [32]

Dans l'étude de *Zhou et al.* portant sur 191 patients hospitalisés pour COVID-19, environ 90 % des patients porteurs d'une pneumopathie avaient une activité pro thrombotique accrue si on en jugeait par l'augmentation des taux de D-dimères.

Dans cette étude, il a été montré qu'un taux de D-dimères élevé (supérieur à 1 000 $\mu$g/L) était le meilleur prédicteur de mortalité. D'autres facteurs de gravité de l'infection COVID-19 ont par ailleurs été identifiés tels l'âge, la surcharge pondérale ou l'obésité qui sont également des facteurs de risque de MTEV [33].

*Chen et al.* ont montré quant à eux, que la COVID-19 touchait plus particulièrement les hommes, âgés, avec comorbidités [34].

Ceci se retrouve également dans notre étude avec comme prédicteurs de mortalité : l'âge avancé, l'élévation des D-dimères, l'insuffisance rénale chronique et le cancer actif.

### Limites

Notre étude comporte certaines limites liées à son caractère observationnel, monocentrique et rétrospectif. Nous avions également certaines données manquantes, notamment pour les patients ayant bénéficié d'un transfert dans un centre d'une autre région, mais également chez les patients hospitalisés en réanimation concernant les thromboses de circuit d'ECMO (Extracorporelle Membrane Oxygénation) ou de dialyse qui n'ont pu être recueillies.

### Perspectives

Ainsi, le SARS-COV-2 présente un potentiel prothrombogène majeur avéré, corrélé à la sévérité de l'atteinte pulmonaire et une thromboprophilaxie adaptée semble indispensable afin de contrôler le risque thrombotique tout en limitant les événements hémorragiques potentiellement fatals.

Un essai multicentrique randomisé en ouvert visant à évaluer l'efficacité d'une posologie d'HBPM augmentée (adaptée au poids) comparativement à une posologie prophylactique standard sur la survenue d'événements thromboemboliques veineux, chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19, a débuté en France (COVI-DOSE).

*Liu et al.* ont quant à eux évalué l'efficacité d'un traitement conjoint par dipyridamole pour prévenir l'hypercoagulabilité

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



chez les patients porteurs d'une pneumopathie sévère à COVID-19.

Ce dernier semble, via son effet anti plaquettaire, mais aussi anti viral et anti inflammatoire (inhibiteur de la phosphodiestérase) réduire le risque de thrombose micro-vasculaire chez ces patients et pourrait donc en faire une thérapeutique intéressante à l'avenir [35].

De plus, devant l'hypothèse d'une véritable « endothélite » associée à la COVID-19, un anticorps anti-VEGF, le bevacizumab est actuellement en cours d'étude dans les formes sévères de pneumopathie COVID (Bevacizumab in Severe or Critical Patients With COVID-19 Pneumonia (BEST-CP).

## Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence que la survenue d'un ETEV chez les patients COVID-19 était corrélée à la sévérité de l'atteinte parenchymateuse et entraînait une augmentation de la mortalité.

## 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 2020;382:727-33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017.
2. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiol Cardiothorac Imaging 2020;2. https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067.
3. Olié V. La maladie veineuse thromboembolique: étude des facteurs de risque de récidive n.d.:189.
4. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost JTH 2005;3:692-4. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
5. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. Circulation 2020:CIRCULATIONAHA.120.046702. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
6. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost JTH 2020;18:1995-2002. https://doi.org/10.1111/jth.14888.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020;191:145-7. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013.
8. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. Circulation 2020:CIRCULATIONAHA.120.046702. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
9. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med 2020;46:1089-98. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x.
10. Stoneham SM, Milne KM, Nuttal E, Frew GH, Sturrock BR, Sivaloganathan H, et al. Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case-control study. Clin Med 2020:clinmed.2020-0228. https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0228.
11. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res 2020;191:9-14. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024.
12. Santoliquido A, Porfidia A, Nesci A, De Matteis G, Marrone G, Porceddu E, et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. J Thromb Haemost 2020;18:2358–63. https://doi.org/10.1111/jth.14992.
13. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Lond Engl 2020;24:389. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03022-1.
14. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020;191:145-7. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013.
15. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med 2020;46:1089-98. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x.
16. van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, Cannegieter SC, Eikenboom J, de Jonge E, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? Thromb Res 2020. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.010.
17. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med 2020;22:95-7.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



18. van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, Cannegieter SC, Eikenboom J, de Jonge E, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? Thromb Res 2020;193:86-9. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.010.

19. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020;0:null. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432.

20. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. Radiology 2020:201544. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544.

21. [21] Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost JTH 2020. https://doi.org/10.1111/jth.14869.

22. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN, Arya S, Park PK, Wakefield TW, et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2019;7:317–24. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.08.010.

23. Mei F, Fan J, Yuan J, Liang Z, Wang K, Sun J, et al. Comparison of Venous Thromboembolism Risks Between COVID-19 Pneumonia and Community-Acquired Pneumonia Patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314779.

24. Godier A, Lakhdari M, Samama C. Maladie thromboembolique veineuse en réanimation n.d.:13.

25. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032.

26. Satre Buisson L. Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. Prat En Anesth Réanimation 2020;24:190-5. https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.007.

27. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. Thromb Haemost 2020;120:876-8. https://doi.org/10.1055/s-0040-1709650.

28. Conan P, Delattre C, Zimmermann H, Gervaise A, Dubost C, Leclerc T, et al. Facteurs associés à la survenue d'une embolie pulmonaire au cours du COVID-19. Médecine Mal Infect 2020;50:S81. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.06.162.

29. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382:e38. https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575.

30. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020. https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656.

31. Gil MR, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open 2020;3:e2017539-e2017539. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17539.

32. Yavuz H, AYDIN H. Laboratory findings in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Cumhur Med J 2020. https://doi.org/10.7197/cmj.vi.752920.

33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet 2020;395:1054-62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

34. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Lond Engl 2020;395:507-13. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

35. Liu X, Li Z, Liu S, Chen Z, Zhao Z, Huang Y, et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. MedRxiv 2020:2020.02.27.20027557. https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20027557.