

Étude de l'incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse des membres inférieurs asymptomatique survenant sous anticoagulation chez les patients hospitalisés en médecine pour pneumopathie à COVID-19.

Incidence of asymptomatic venous thromboembolic disease of the lower limbs occurring under anticoagulation in medical inpatients with COVID-19 pneumonia.

Suhl J., Le Jeune S.

Résumé

Introduction : Les patients atteints de la maladie à Coronavirus-19 (COVID-19) ont une augmentation du risque thrombo-embolique liée à une activation systémique de la coagulation, une atteinte endothéliale, et à des facteurs de risque classiques de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) (alitement, immobilisation, inflammation). La prévalence de la thrombose veineuse profonde (TVP) asymptomatique chez les patients hospitalisés en réanimation semble élevée alors que les données concernant la prévalence de la MTEV chez les patients hospitalisés dans les services de médecine sont rares.

L'objectif était d'estimer la prévalence de la MTEV (symptomatique et asymptomatique) à l'aide de l'échographie Doppler veineux des membres inférieurs (EDVMI) dans une unité de médecine chez les patients hospitalisés pour pneumopathie COVID-19.

Matériel et méthode : Depuis avril 2020, une EDVMI est systématiquement effectuée lors de l'admission des patients COVID-19 hospitalisés dans le service de médecine interne de l'hôpital Avicenne, indépendamment des facteurs de risque de MTEV ou du niveau des D-Dimères. ❖

Abstract

Background : There is an increased thromboembolic risk in patients with Coronavirus disease-19 (COVID-19), related to systemic clotting activation, endothelial damage and classic VTE (venous thromboembolism) risk factors (bed rest, immobilization, inflammation).

The prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis (DVT) among patients hospitalized in intensive care units (ICU) appears to be high using a systematic screening strategy. In contrast, data on the prevalence of VTE among patients hospitalized in general wards are less available.

We conducted an early systematic evaluation of VTE using complete doppler ultrasound (CDU) in general ward for patients hospitalized for COVID-19 pneumonia.

Methods : Since April 2020, a complete doppler ultrasound (CDU) is systematically performed at the admission of COVID-19 patients hospitalized in our internal medicine department.

We retrospectively reviewed the records of 42 patients who had a systematic VTE screening from April 8 to May 12, 2020 in our university hospital (Avicenne University Hospital, Bobigny, France). The diagnosis of COVID-19 ❖

Chef de clinique d'unité HTA-Maladies des Vaisseaux.

Chef d'unité HTA-Maladies des Vaisseaux.

Service de Médecine Interne (Pr Dhôte), Hôpital Avicenne (Bobigny).

Centre de référence Syndromes Drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du Globule Rouge et de l'érythropoïèse.

Centre d'Excellence Européen en Hypertension Artérielle.

... hospitalisés dans le service de médecine interne de l'hôpital Avicenne, indépendamment des facteurs de risque de MTEV ou du niveau des D-Dimères.

Nous avons examiné rétrospectivement les dossiers de 42 patients qui ont eu un dépistage systématique de la TVP du 8 avril au 12 mai 2020 dans notre hôpital universitaire (Hôpital universitaire Avicenne, Bobigny, France). Le diagnostic COVID-19 était confirmé par les résultats de la RT-PCR (Reverse Transcriptase-PCR) ou une tomodensitométrie (TDM) thoracique typique avec des données cliniques compatibles et en l'absence d'autre diagnostic.

Résultats : Nous avons extrait les données de 42 patients admis dans notre service de médecine interne entre le 8 avril et le 12 mai 2020, atteints d'une pneumonie COVID-19 et ayant bénéficié d'une EDVMI systématique des membres inférieurs.

Nous avons identifié 8 (19 %) patients présentant une TVP asymptomatique. La TVP était bilatérale dans 4 cas, et affectait principalement les veines distales (7 cas).

Une embolie pulmonaire a été détectée dans 4 cas (9,5 %), mais un seul cas a été associé à une TVP (proximale) asymptomatique.

Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les niveaux de marqueurs inflammatoires ou de coagulation dans les 2 groupes.

Discussion : Notre étude a montré qu'une TVP asymptomatique des membres inférieurs est fréquemment présente à l'admission en service de médecine pour pneumopathie COVID-19 et peut également affecter les patients présentant une activation modérée de la coagulation. La forte prévalence de TVP asymptomatique dans notre cohorte plaide en faveur d'un dépistage systématique de la TVP dans les premiers jours suivant l'admission et d'une évaluation individualisée du schéma de thromboprophylaxie dans les services de médecine.

Mots-clés : COVID 19, maladie veineuse thrombo embolique.

... was confirmed by the results of Reverse Transcriptase-PCR (RT-PCR) or a typical computed tomography scan (CT scan) with compatible clinical data and in the absence of any other diagnosis.

Results : We extracted data from 42 patients admitted to our Internal Medicine Department between April 8 and May 12, 2020, with COVID-19 pneumonia who had undergone routine CDU.

We identified 8 (19 %) patients with asymptomatic DVT. The DVT was bilateral in 4 cases, and mainly affected the distal veins (7 cases). Pulmonary embolism was detected in 4 cases (9.5 %), but only one case was associated with asymptomatic (proximal) DVT.

No significant difference was observed in the levels of inflammatory or coagulation markers in the 2 groups.

Discussion : Our study showed that asymptomatic DVT is frequent at admission in general wards for COVID-19 pneumonia and can also affect patients with mild coagulation activation.

A prospective study is needed to investigate the actual rates of VTE occurrence and mortality in COVID-19 patients.

However, the high prevalence of asymptomatic DVT in our cohort argues for a more systematic screening for DVT in the first few days after admission and a more individualized assessment of the thromboprophylaxis regimen in medical departments.

Keywords : COVID, Venous thromboembolism.

Introduction

Des publications récentes suggèrent une incidence élevée de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) chez les patients atteints de la maladie à Coronavirus 2019 (COVID-19) hospitalisés dans les unités de soins intensifs (USI), survenant malgré l'administration d'une thromboprophylaxie pharmacologique par héparine [1, 2, 3].

Ce profil thrombotique est associé à une activation systémique de la coagulation et à des facteurs de risque cumulatifs de MTEV (obésité, immobilisation, inflammation, etc.) [4].

La survenue de la MTEV est corrélée à une évolution plus grave de la maladie, avec un risque de décès toutes causes confondues 5 fois plus élevé chez les patients admis en USI [2].

Cette augmentation du risque thrombo-embolique a conduit les sociétés internationales à recommander des schémas individualisés de thromboprophylaxie pour les patients COVID-19 hospitalisés, dont un niveau de prophylaxie plus élevé pour les patients à haut risque, et ce même en l'absence de données randomisées [5, 6].

La prévalence de la thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique chez les patients en USI semble être faible, mais des taux élevés de TVP asymptomatique ont été signalés en utilisant une stratégie de dépistage systématique dans cette population [2, 7, 8].

En revanche, peu de données sont disponibles sur la prévalence de la MTEV chez les patients atteints de COVID-19 moins grave admis dans les services de médecine.

Une connaissance précise de l'épidémiologie de la MTEV dans ce contexte est importante pour la prise de décision concernant le niveau de la thromboprophylaxie.

Nous présentons notre expérience de l'évaluation systématique précoce de la MTEV à l'aide de l'échographie Doppler veineux de membres inférieurs (EDVMI) dans une unité de médecine.

Matériel et méthode

Depuis avril 2020, une EDVMI est systématiquement effectuée lors de l'admission des patients COVID-19 hospitalisés dans le service de médecine interne, indépendamment des facteurs de risque de MTEV ou du niveau des D-Dimères.

Nous avons examiné rétrospectivement les dossiers de 42 patients qui ont eu un dépistage systématique de la TVP du 8 avril au 12 mai 2020 dans notre hôpital universitaire (Hôpital universitaire Avicenne, Bobigny, France). Nous n'avons pas inclus les patients transférés de l'USI.

Le diagnostic COVID-19 a été confirmé par les résultats de la RT-PCR (Reverse Transcriptase-PCR) pour le SRAS-CoV-2 par écouvillonnage nasopharyngé.

Lorsque la RT-PCR était négative, et compte tenu de sa faible sensibilité, le patient a également été considéré comme ayant le COVID-19 lorsque les images de la tomodensitométrie (TDM) étaient considérées comme typiques après interprétation par un radiologue senior spécialisé en imagerie thoracique avec des données cliniques compatibles et en l'absence d'autre diagnostic [9].

Une EDVMI est réalisée avec l'étude de la veine cave jusqu'aux veines distales de jambe avec effet Doppler couleur et spectral.

Ces examens ont été réalisés pour chaque patient par 2 spécialistes indépendants expérimentés en médecine vasculaire.

En cas de suspicion d'embolie pulmonaire (EP), les patients ont eu un angioscanner thoracique pour confirmer le diagnostic.

L'anticoagulation était laissée à la discrétion du médecin référent, qui a été formé à une récente proposition d'un groupe de référence français en hémostase (GIHP/GFHT), suggérant des doses prophylactiques intermédiaires pour les patients obèses ou les patients à faible risque en unité de soins intensifs, et des doses thérapeutiques pour ceux présentant une activation marquée de la coagulation ou les patients à haut risque en USI [10].

Les données démographiques, cliniques, de laboratoire, de traitement, d'angioscanner thoracique, de l'EDVMI et de résultats pour les patients avec ou sans TVP ont été extraites des dossiers médicaux électroniques jusqu'au 18 mai 2020.

Les variables continues ont été exprimées sous forme de médiane (intervalle interquartile) et les variables catégorielles sous forme de nombres (pourcentages).

Les variables continues ont été comparées par le test de Student ou le test de Wilcoxon et les variables catégorielles par le test du Khi-deux ou le test exact de Fisher, le cas échéant. Les analyses ont été effectuées dans la version R, 3.6.2.

Le comité d'éthique local de l'hôpital universitaire Avicenne a approuvé cette étude rétrospective et a renoncé à la nécessité d'un consentement éclairé.

Résultats

Nous avons extrait les données de 42 patients admis dans notre service de médecine interne entre le 8 avril et le 12 mai 2020, atteints d'une pneumonie à COVID-19 et ayant subi une EDVMI systématique des membres inférieurs.

Les données cliniques et biologiques pertinentes sont résumées dans le **tableau 1**.

L'âge moyen était de 65 ans (écart-type : 19) et 23 (55 %) patients étaient de sexe masculin. L'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 28 kg/m² (IQR : 24-32).

L'EDVMI a été réalisée à un taux médian de 4 jours (IQR : 2-6) après l'admission et à un taux médian de 11 jours (IQR : 8-15,7) après l'apparition des symptômes de la COVID-19.

Cette stratégie a permis d'identifier 8 (19 %) patients présentant une TVP asymptomatique. La TVP était bilatérale dans 4 cas, et affectait principalement les veines distales (7 cas).

Plus d'une veine a été thrombosée dans 5 cas.

Un angio-scanner thoracique a été effectué dans 54,8 % des cas, et parmi eux 62,5 % présentaient une TVP asymptomatique. Une embolie pulmonaire a été détectée

**Étude de l'incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse
 des membres inférieurs asymptomatique survenant sous anticoagulation
 chez les patients hospitalisés en médecine pour pneumopathie à COVID-19.**

Article original
Original paper

33

		Patients de l'étude (n=42)	DVT présent (n=8)	DVT absent (n=34)	p
Âge (en année)		64.6±19.3	77.7±15.2	61.5±19.0	0.02*
Sexe masculin nombre (pourcentage)		23 (54.8)	4 (50)	19 (55.9)	1
IMC- kg/m ²		28 (23.9-32)	21.9 (19.4-26.9)	28 (23.9-32)	0.16
La durée entre l'hospitalisation et réalisation d'EDVMI (jours)		4 (2-6)	6 (4.2-8.2)	3 (2-6)	0.16
La durée médiane entre l'hospitalisation et le début des symptômes (jours)		11 (8-15.7)	14 (9.5-26.2)	10.5 (7.2-15)	0.16
Comorbidités – nombre (%)					
	Hypertension	20 (47.6)	6 (75)	14 (41.2)	0.12
	Diabète	13 (31)	3 (37.5)	10 (29.4)	0.69
	Maladie cardio vasculaire	7 (16.7)	2 (25)	5 (14.7)	0.6
	Tabagisme actif	5 (11.9)	1 (12.5)	4 (11.8)	1
	Cancer actif	3 (7.1)	1 (12.5)	2 (5.9)	0.48
RT-PCR positive pour COVID-19 – nombre (%)		33 (78.6)	5 (62.5)	28 (82.4)	0.3
Degré d'atteinte sur l'imagerie – nombre (%)					
	Minime	7 (16.7)	1 (12.5)	6 (17.6)	0.56
	Modérée	23 (54.8)	4 (50)	19 (55.9)	
	Sévère	8 (19)	3 (37.5)	5 (14.7)	
	Absence de donnée	4 (9.5)	0 (0)	4 (11.8)	
Anticoagulation – nombre (%)					
	Dose prophylactique habituelle	25 (59.5)	4 (50)	21 (61.8)	0.26
	Dose prophylactique intermédiaire	10 (23.8)	1 (12.5)	9 (26.5)	
	Dose thérapeutique	7 (16.7)	3 (37.5)	4 (11.8)	
TVP nombre (%)					
	Proximale	-	1 (12.5)	-	-
	Distale	-	7 (87.5)	-	
	Atteinte d'une veine	-	3 (37.5)	-	
	Atteinte de 3 veines	-	3 (37.5)	-	
	Atteinte de 4 veines	-	1 (12.5)	-	
	Atteinte de 5 veines	-	1 (12.5)	-	
	Atteinte fémoro-poplitée	-	1 (12.5)	-	
	Veine péronière	-	6 (75)	-	
	Veine tibiale postérieure	-	3 (37.5)	-	
	Veine soléaire	-	5 (62.5)	-	

		Patients de l'étude (n=42)	DVT présent (n=8)	DVT absent (n=34)	p
Embolie pulmonaire – nombre (%)					
	Tout	4 (9.5)	1 (12.5)	3 (8.8)	-
	Droite	3 (7.5)	1	2	
	Bilatérale	2 (5.0)	0	2	
	Proximale	0 (0)	0	0	
	Segmentaire ou sub-segmentaire	4 (10.0)	1	3	
Devenir nombre (%)					
	Hospitalisation	3 (7.1)	2 (25)	1 (2.9)	0.009*
	Sortis	34 (81)	4 (50)	30 (88.2)	
	Réanimation	3 (7.1)	0 (0)	3 (8.8)	
	Décès	2 (4.8)	2 (25)	0 (0)	
D-Dimère - ug/ml		1414 (951-3946)	1988 (1374-6453)	1253 (873-3432)	0.11
Fibrinogène - g/l		5.70 (4.87-6.68)	6.06 (5.10-6.49)	5.60 (4.82-6.76)	0.73
CRP - mg/l		85 (45-121)	90 (50-138.8)	85 (45-121)	0.99
Prothrombine ratio - %		79 (70-84.75)	80.5 (77-82.5)	79 (67-88)	0.39
Interleukin-6 – mg/l		42.75 (20.95-100.35)	216.8 (216.8-216.8)	38.50 (19.70-81.15)	0.2
Leucocytes - per mm ³		7.65 (6.10-12.4)	8.65 (6.15-13.62)	7.65 (6.10-10.60)	0.61
Plaquettes – x10 ⁹ /l		258 (166-395)	183 (158-285)	275 (170-318)	0.21
Lymphocyte count – per mm ³		0.89 (0.66-1.22)	0.8 (0.53-1)	0.89 (0.7-1.01)	0.33
Albumine - g/l		27 (23-32)	25.5 (23.75-30)	28 (23-32.5)	0.84
SPO ₂ - %		92.5 (90-95)	89 (87-93)	93 (90-95)	0.17
Pao ₂ - mmHg		73 (63-82)	70 (58-84)	73 (63-81)	0.84
Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude					

dans 4 cas (9,5 %), mais un seul cas a été associé à une TVP (proximale) asymptomatique.

Dans notre étude, 59,5 % des patients étaient sous thromboprophylaxie standard, 23,8 % sous thromboprophylaxie à dose intermédiaire et 16,7 % sous anticoagulation à dose thérapeutique, sans différence significative entre les patients avec ou sans TVP. Aucun patient n'a bénéficié d'une prophylaxie pharmacologique à domicile avant son admission.

À la fin du recueil de données (18 mai 2020), 2 (4,8 %) patients sont décédés, 3 (7,1 %) ont été admis aux soins

intensifs, 3 (7,1 %) étaient encore hospitalisés et 34 (81 %) sont sortis du service.

Par rapport aux patients sans TVP, les patients atteints de TVP étaient plus âgés (77,7+/-15,2 ans contre 61,5+/-19,0 ans, p=0,02).

Les autres caractéristiques démographiques, comorbidités ou manifestations cliniques étaient similaires chez les patients COVID-19 avec et sans MTEV.

Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les niveaux de marqueurs inflammatoires ou de

coagulation (niveaux les plus élevés avant l'EDVMI) dans les 2 groupes.

Discussion

Dans cette étude, nous avons constaté que 19 % des patients hospitalisés en médecine pour infection à COVID-19 ont développé une TVP asymptomatique des membres inférieurs avec un délai médian de 11 jours (IQR : 8-15,7) après l'apparition des symptômes et 4 jours (IQR : 2-6) après l'admission, malgré une thromboprophylaxie réalisée à l'hôpital.

Quatre cas d'EP symptomatique sont également apparus, entraînant un taux de 26 % de MTEV dans notre population.

Ce taux est plus élevé que celui habituellement rencontré chez les patients hospitalisés sans infection par COVID 19 (par exemple 5,5 % avant le 14^e jour dans l'étude *Medenox*, même si des études récentes ont montré des taux plus faibles de TVP asymptomatique dans cette population, *ce qui souligne le profil prothrombotique sévère des patients atteints de COVID-19*. [11, 12].

Néanmoins, on ne peut exclure un rôle de l'alitement sans thromboprophylaxie avant l'admission dans cette population à haut risque.

Des études rétrospectives récentes sans dépistage systématique de la TVP ont montré un taux plus faible de TVP symptomatique chez les patients anticoagulés atteints de COVID-19 admis en unité de soins intensifs (3 % chez *Klok et al*, 2 % chez *Lodigiani et al*) ou dans les services généraux (1,2 % chez *Lodigiani et al*) mais sous-estiment probablement les taux réels de MTEV [2, 7].

Trois études font état d'une évaluation systématique de l'EDVMI chez les patients des unités de soins intensifs : dans une cohorte chinoise de 81 patients sans anticoagulation prophylactique, une TVP asymptomatique a été diagnostiquée dans 25 % des cas [1].

D'après deux autres études récentes portant sur des patients anticoagulés en unité de soins intensifs COVID-19, 69 % des 26 patients et 31 % des 75 patients ont été trouvés positifs pour une TVP grâce à un dépistage systématique [8, 9].

Dans une autre étude rétrospective, 22,5 % des 71 patients anticoagulés par COVID-19 ont développé une TVP, mais les patients symptomatiques ont été inclus et l'EDVMI a été effectuée à la sortie (médiane après l'admission : 13 jours) pour les patients asymptomatiques [14].

Dans une étude prospective récente, une TVP asymptomatique a été diagnostiquée chez 14,7 % des 156 patients hospitalisés dans les services généraux, avec une médiane de 9 jours d'hospitalisation, mais cette étude ne portait que sur les patients à haut risque dont le niveau initial de D-Dimère dépassait 1000 ng/ml [15].

Notre étude a jeté un nouvel éclairage sur l'épidémiologie de la MTEV chez les patients atteints de COVID-19, car elle a montré qu'une TVP asymptomatique se produit au début de la maladie et peut également affecter les patients présentant une légère activation de la coagulation.

Nos données rétrospectives peuvent suggérer des résultats moins bons chez les patients atteints de TVP avec COVID-19, conformément aux publications précédentes, notamment dans les unités de soins intensifs [1, 3, 7].

Un seul patient avec une TVP asymptomatique (proximale) a eu une EP dans notre cohorte.

La TVP asymptomatique peut donc être considérée comme une marque de gravité clinique plutôt que comme un risque élevé d'EP mortelle chez les patients atteints de COVID-19. D'autre part, le diagnostic de TVP asymptomatique a conduit à la mise en place d'une anticoagulation thérapeutique, qui a pu empêcher l'apparition d'une EP dans la plupart des cas.

La prévalence élevée de la TVP dans notre cohorte plaide contre l'hypothèse unique d'une immuno-thrombose in situ pour l'EP dans la pneumonie COVID-19, avec un rôle probable d'origine thromboembolique conventionnelle [2, 13].

Nous connaissons le caractère préliminaire de ces résultats : notre étude est limitée par la petite taille de l'échantillon, l'absence de groupe témoin et sa nature rétrospective et monocentrique.

Une étude prospective est nécessaire pour étudier les taux réels de survenue et de mortalité de la MTEV chez des patients atteints de COVID-19.

Toutefois, la forte prévalence de TVP asymptomatique dans notre cohorte plaide en faveur d'un dépistage plus systématique de la TVP dans les premiers jours suivant l'admission et d'une évaluation plus individualisée du schéma de thromboprophylaxie dans les services de médecine.

Bibliographie

1. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. "Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia." *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830. Epub ahead of print. PMID: 32271988.
2. Klok, F.A., M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer, M.S. Arbous, D. Gommers, K.M. Kant, F.H.J. Kaptein, et al. "Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis". *Thrombosis Research* 191 (juillet 2020): 148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
3. Middeldorp, Saskia, Michiel Coppens, Thijs F. van Haaps, Merijn Foppen, Alexander P. Vlaar, Marcella C. A. Müller, Catherine C. S. Bouman, et al. "Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19".

- Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18, no 8 (août 2020): 1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
4. Connors, Jean M., et Jerrold H. Levy. "COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation". *Blood* 135, no 23 (4 juin 2020) : 2033-40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
 5. Bikdeli, Behnood, Mahesh V. Madhavan, David Jimenez, Taylor Chuich, Isaac Dreyfus, Elissa Driggin, Caroline Der Nigoghossian, et al. «COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up". *Journal of the American College of Cardiology*, 17 avril 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
 6. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. "ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19." *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32338827.
 7. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S ; Humanitas COVID-19 Task Force. "Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy." *Thromb Res*. 2020 Apr 23;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub ahead of print. PMID : 32353746; PMCID: PMC7177070.
 8. Llitjos, Jean-François, Maxime Leclerc, Camille Chochois, Jean-Michel Monsallier, Michel Ramakers, Malika Auvray, et Karim Merouani. "High Incidence of Venous Thromboembolic Events in Anticoagulated Severe COVID-19 Patients". *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18, no 7 (2020) : 1743-46. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
 9. Wang, Wenling, Yanli Xu, Ruqin Gao, Roujian Lu, Kai Han, Guizhen Wu, et Wenjie Tan. "Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens". *JAMA* 323, no 18 (12 mai 2020): 1843-44. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
 10. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Godier A, Testa S, Albaladejo P, Gruel Y, au nom du GIHP et du GFHT. "Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase. Propositions du GIHP et du GFHT." <https://site.geht.org/actu/propositions-du-gfht-gihp-pour-le-traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19/>
 11. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG; MEDENOX Study. "Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study." *Arch Intern Med*. 2004 May 10;164(9):963-8. doi: 10.1001/archinte.164.9.963. PMID: 15136304.
 12. Loffredo L, Arienti V, Vidili G, Cogliati C, Battaglia S, Perri L, Di Giulio R, Bernardini S, Summa ML, Sciacqua A, Perticone F, Boddi M, Di Minno G, Lodigiani C, Pietrangelo A, Farcomeni A, Violi F; AURELIO Study Group. « Low Rate of Intrahospital Deep Venous Thrombosis in Acutely Ill Medical Patients: Results From the AURELIO Study. » *Mayo Clin Proc*. 2019 Jan;94(1):37-43. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.07.020. PMID: 30611451.
 13. Cattaneo, Marco, Elena M. Bertinato, Simone Biorocchi, Carolina Brizio, Daniele Malavolta, Marco Manzoni, Gesualdo Muscarella, et Michela Orlandi. "Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified?" *Thrombosis and Haemostasis* 120, no 8 (2020): 1230-32. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712097>.
 14. Artifoni, Mathieu, Gwenvael Danic, Giovanni Gautier, Pascal Gicquel, David Boutoille, François Raffi, Antoine Néel, et Raphaël Lecomte. "Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors". *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 25 mai 2020, 1-6. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>.
 15. Demelo-Rodríguez, P., E. Cervilla-Muñoz, L. Ordieres-Ortega, A. Parra-Virto, M. Toledano-Macías, N. Toledo-Samaniego, A. García-García, et al. "Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels". *Thrombosis Research* 192 (août 2020) : 23-26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.018>.