



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

COVID-19 et pathologie thromboembolique veineuse

COVID-19 and venous thromboembolism

A. Trimaille^a, G. Bonnet^{b,*}^a Pôle d'activité médicochirurgicale cardiovasculaire, nouvel hôpital civil, centre hospitalier régional universitaire de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France^b Unité Inserm U970, Paris centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), université de Paris, 75015 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 13 septembre 2020

Accepté le 18 septembre 2020

Disponible sur Internet le 29 septembre 2020

Mots clés :

COVID-19

SARS-CoV-2

Pathologie thromboembolique veineuse

Embolie pulmonaire

Thrombose veineuse profonde

Thrombose

Keywords:

COVID-19

SARS-CoV-2

Venous thromboembolism

Pulmonary embolism

Deep vein thrombosis

Thrombosis

RÉSUMÉ

La *coronavirus disease 2019* (COVID-19) s'accompagne d'une incidence élevée d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE). Souvent asymptomatiques, ils ont un impact défavorable sur le pronostic des patients. En plus des facteurs de risque de thrombose veineuse auxquels les formes de COVID-19 nécessitant une hospitalisation exposent (allègement prolongée, hypoxémie, présence de matériel intraveineux), les caractéristiques des patients atteints des formes les plus sévères (âge élevé, obésité) expliquent en partie la fréquence des ETEVE. De plus, la COVID-19 entraîne une maladie de l'endothélium vasculaire par une invasion directe des cellules endothéliales, à l'origine d'une endothéliite, et un état prothrombotique secondaire à l'intense réaction inflammatoire. L'ensemble de ces manifestations entraînent une immunothrombose localisée principalement au niveau du lit vasculaire pulmonaire. La stratification du risque thromboembolique veineux pour proposer aux patients un niveau d'anticoagulation adapté apparaît ainsi comme un des piliers du traitement de la COVID-19. Les recommandations émises jusqu'ici se basent sur des avis d'experts dans la mesure où les données sur l'anticoagulation au cours de la COVID-19 proviennent essentiellement d'études observationnelles. Des essais cliniques contrôlés et randomisés sont en cours et permettront d'améliorer la gestion de la maladie thromboembolique veineuse au cours de la COVID-19.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with an increased incidence of venous thromboembolism (VTE). Frequently asymptomatic, VTE has a negative impact on patients clinical course. On top of traditional VTE risk factors encountered during COVID-19 such as prolonged bed rest, hypoxemia and intravascular material, main features of patients with severe forms (old age, obesity) explain in part the VTE frequency. In addition, COVID-19 causes an endothelial disease following endotheliitis after the direct invasion of endothelial cells and a prothrombotic state secondary to the strong inflammatory response to infection. Altogether, these mechanisms lead to an extensive immunothrombosis within the pulmonary vasculature. VTE risk stratification to prescribe adequate anticoagulation is an imperious requirement in the COVID-19 treatment. So far, guidelines are mainly based on observational data. Randomized controlled clinical trials are ongoing and will allow to precise the anticoagulant regimen of patients hospitalized for COVID-19.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Bien que le tableau respiratoire de la *coronavirus disease 2019* (COVID-19), causée par le *severe acute respiratory syndrome*

coronavirus 2 (SARS-CoV-2), soit au premier plan, des manifestations extrapulmonaires ont rapidement été observées, notamment au niveau du système cardiovasculaire [1]. En effet, une incidence anormalement élevée d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE) a été observé, en particulier chez les patients souffrant des formes les plus sévères et hospitalisés en réanimation [2–5]. De plus, la survenue d'un ETEVE au cours de la COVID-19 aggrave le pronostic des patients [3,4]. Depuis la publication des premières séries

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : unbonnet@gmail.com (G. Bonnet).

descriptives, de nombreuses études ont permis de faire progresser la compréhension des mécanismes, de la prévention et du traitement des ETEV associés à la COVID-19. Nous proposons ici une mise au point sur la pathologie thromboembolique veineuse associée à la COVID-19 en décrivant sa fréquence, son impact pronostique, ses déterminants et sa prise en charge.

2. Épidémiologie

Les premières séries descriptives émergentes du foyer de l'épidémie en Chine ont suggéré la présence d'anomalies des paramètres de l'hémostase au cours de la COVID-19, consistant principalement en une augmentation des D-Dimères [6–9]. Des études observationnelles dédiées ont décrit une incidence élevée d'ETEV au cours de la COVID-19. La grande hétérogénéité de ces études en termes de méthodologie de diagnostic des ETEV (recherche systématique ou non de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, dosage systématique ou non des D-Dimères), de traitement anticoagulant ou de sévérité de l'infection s'est traduite par de grandes différences d'incidences de la pathologie thromboembolique veineuse allant de 3 à 85 % [3–5,10–29]. La Fig. 1 résume les incidences d'ETEV retrouvées dans les études publiées.

2.1. Fréquence de la pathologie thromboembolique veineuse au cours des formes modérées de COVID-19

Dans une étude analyse, une cohorte de 1240 patients consécutifs hospitalisés en dehors des services de réanimation pour des formes modérées de COVID-19, les auteurs ont observé une incidence d'embolie pulmonaire confirmée à l'angioscanner de 8,3 % [17]. Une proportion importante des patients (71,4 %) bénéficiaient avant la découverte de l'embolie pulmonaire d'une anticoagulation préventive (dont 63,0 % à dose standard et 8,4 % à dose renforcée). Dans une autre étude visant à évaluer la significativité des anticoagulants circulants au cours du COVID-19, des auteurs ont inclus prospectivement 785 patients hospitalisés en service de médecine interne d'un centre tertiaire espagnol pour une forme modérée de COVID-19 et ont retrouvé une incidence d'ETEV de 3,0 % [27]. Aucune indication sur le traitement anticoagulant suivi par ces patients n'était disponible. Dans une étude italienne, un ETEV a été noté chez 3,8 % des 327 patients hospitalisés en service de médecine sachant que 83,8 % de cette population avaient une anticoagulation au moins à dose préventive [14]. Enfin, l'analyse de 289 patients consécutifs hospitalisés dans les services de médecine du centre

tertiaire d'un des premiers clusters français a retrouvé une incidence d'ETEV de 17,0 % alors même que 89,3 % de la population globale de l'étude avait une anticoagulation au moins préventive [21]. En outre, il semble que les ETEV pourraient en partie survenir de manière asymptomatique au cours de la COVID-19 dans la mesure où les études utilisant un screening systématique ont retrouvé des incidences d'ETEV allant jusqu'à près de 50 % des patients hospitalisés avec formes modérées [22,23].

Ainsi, chez les patients hospitalisés pour des formes modérées de COVID-19 ne relevant pas de la réanimation, les ETEV sont fréquents, en grande partie asymptomatique et semblent pouvoir survenir y compris chez les patients bénéficiant d'une anticoagulation préventive.

2.2. Fréquence de la pathologie thromboembolique veineuse au cours des formes sévères de COVID-19

Les ETEV surviennent plus fréquemment encore dans les formes sévères de COVID-19. Helms et al. ont observé une incidence de complications thromboemboliques de 18,0 % dans une population de 150 patients hospitalisés en réanimation (16,7 % des patients avaient une embolie pulmonaire et 2,0 % avaient une thrombose veineuse profonde) [4]. De manière intéressante, les patients atteints de SDRA secondaire à la COVID-19 avaient une incidence d'ETEV significativement plus élevée que des patients souffrant de SDRA sans COVID-19 (11,7 % vs 2,1 % respectivement, $p=0,01$). Dans une autre étude, Klok et al. ont retrouvé 40,0 % d'ETEV parmi 184 patients hospitalisés en réanimation [10]. Enfin, dans une étude chinoise, un screening systématique par échographie doppler veineuse des membres inférieurs de 48 patients hospitalisés pour une forme sévère de COVID-19 a permis d'objectiver une incidence de survenue d'une thrombose veineuse profonde chez 85,4 % des patients [15].

Ainsi, les patients hospitalisés pour une forme sévère de COVID-19, en service de réanimation, présentent des ETEV très fréquemment, potentialisant la sévérité de l'atteinte respiratoire.

2.3. Impact pronostique

En plus de leur fréquence élevée, les ETEV ont un retentissement péjoratif sur le pronostic des patients atteints de COVID-19 en augmentant la mortalité, le transfert en réanimation, la nécessité de ventilation mécanique invasive et la durée d'hospitalisation [10,17,21].

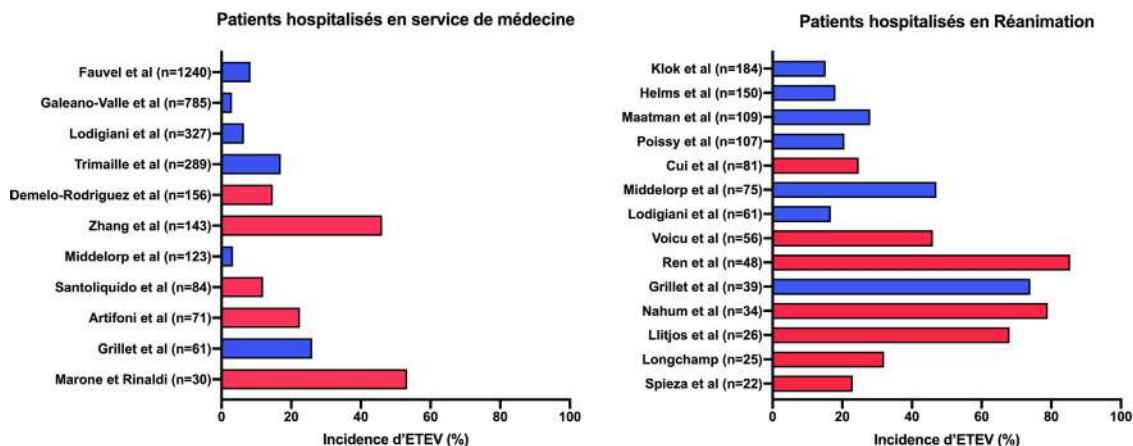


Fig. 1. Incidence des événements thromboemboliques veineux chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Les études observationnelles sans dépistage systématique des événements thromboemboliques veineux sont représentées en bleu. Les études ayant utilisé un dépistage systématique des événements thromboemboliques veineux sont représentées en rouges. ETEV : événements thromboemboliques veineux.

La difficulté diagnostique des ETEV est objectivée par des incidences rapportées des ETEV plus élevées des études ayant utilisé un dépistage systématique par rapport aux études purement observationnelles. Ce potentiel retard diagnostique peut participer aussi à l'impact péjoratif sur le pronostic.

3. Physiopathologie

3.1. Facteurs de risque

Les patients atteints de COVID-19 sont exposés à plusieurs facteurs de risque connus d'ETEV tels que l'alitement, l'hypoxémie ou encore la présence de cathéters pour les formes les plus sévères. De plus, l'âge et l'obésité, deux facteurs de risque d'ETEV, sont également des facteurs prédictifs bien identifiés de développement d'une forme sévère de COVID-19 [6–8]. Cependant, parmi les patients présentant un ETEV au cours de la COVID-19, la prévalence des autres facteurs de risque classiques de la maladie thromboembolique veineuse, tels qu'une pathologie néoplasique active, une insuffisance veineuse, un antécédent de thrombophilie, un antécédent d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde, est rare [16,17]. Au contraire, il semble que les ETEV associés à la COVID-19 possèdent des facteurs prédisposant propres tels que le sexe masculin, la durée entre le début des symptômes et l'hospitalisation, l'absence de traitement anticoagulant préventif au cours de l'infection, un syndrome inflammatoire marqué [17,21] (Fig. 2).

3.2. Une maladie de l'endothélium

L'endothélium constitue l'interface entre le sang et les tissus. Il a pour rôle de maintenir l'homéostasie vasculaire avec, en particulier, des propriétés anti-agrégantes et anticoagulantes visant à empêcher la formation de thromboses dans la circulation sanguine [30]. Les cellules endothéliales constituent également une barrière en luttant contre l'invasion des organes par des agents pathogènes présents dans le sang circulant, en envoyant les premiers signaux d'une invasion microbienne et en coordonnant les

principaux mécanismes de défense de l'hôte [30]. Au cours de la COVID-19, l'endothélium est la cible directe et indirecte du SARS-CoV-2.

Le SARS-CoV-2 possède la capacité de pénétrer à l'intérieur de ses cellules hôtes via l'interaction entre sa glycoprotéine transmembranaire, appelée protéine S, et son récepteur fonctionnel, l'angiotensine converting enzyme 2 (ACE2) [31]. ACE2 est une metalloprotéinase homologue à l'enzyme de conversion qui est fortement exprimée dans les poumons, le cœur et sur les cellules endothéliales. Après son entrée dans les voies respiratoires, le SARS-CoV-2 est ainsi capable d'infecter les cellules épithéliales alvéolaires et les cellules endothéliales pulmonaires. Il en résulte une intense inflammation locale se propageant aux cellules endothéliales et provoquant une endothéliite qui a été objectivée au cours d'analyses autopsiques [32,33].

3.3. Anomalies de l'hémostase

Des anomalies de l'hémostase accompagnant la COVID-19 ont rapidement été observées, en particulier chez les patients avec des formes sévères [4,9,34]. Elles consistent principalement en une augmentation des D-Dimères et du taux de fibrinogène une thrombopénie modérée, une diminution du taux de prothrombine (TP) et un allongement du temps de céphaline activée (TCA) [2,35]. Le taux de D-Dimères est rapidement apparu comme un marqueur pronostique dans la mesure où il est significativement augmenté chez les patients développant une forme sévère nécessitant l'hospitalisation en réanimation ou entraînant le décès [2,6–8,36].

Comme d'autres infections virales, le sepsis secondaire à la COVID-19 est susceptible d'entraîner une libération soutenue de cytokines pro-inflammatoires, souvent résumée sous le nom d'orage cytokinique [30,37]. Des études ont montré des niveaux élevés de plusieurs cytokines au cours de la COVID-19 tels que l'interleukine- (IL-) 1β, l'IL-6 et le *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) [38,39]. Chaque cytokine étant capable de stimuler la synthèse et la sécrétion d'autres cytokines, il se forme une boucle de régulation positive menant à l'orage cytokinique [30]. Ce dernier entraîne

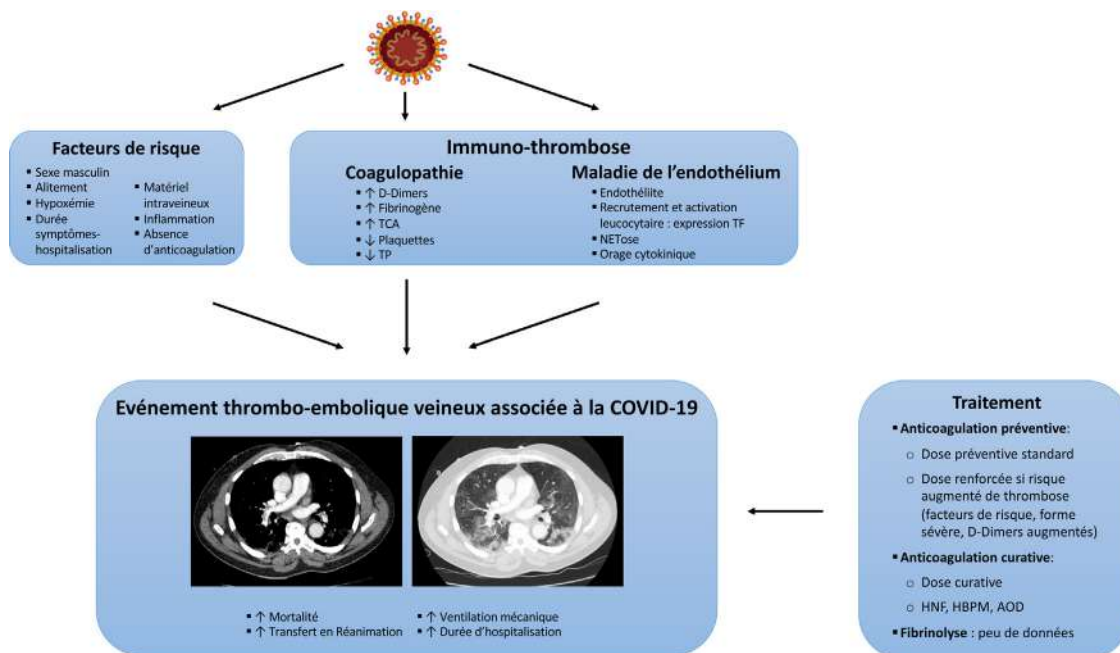


Fig. 2. Schéma résumant les mécanismes, l'impact pronostique et le traitement des événements thromboemboliques veineux survenant au cours de la COVID-19. AOD : anticoagulant oral direct ; COVID-19 : *coronavirus disease 2019* ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; TCA : temps de céphaline activé ; TF : facteur tissulaire ; TP : taux de prothrombine.

une dysfonction endothéliale qui provoque un déséquilibre de la balance entre les facteurs procoagulants et fibrinolytiques en faveur de la formation de thromboses [30]. L'hypoxie secondaire à l'atteinte respiratoire peut également être à l'origine de thromboses en stimulant la synthèse de facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie [40]. La coagulation intravasculaire disséminée est l'étape ultime de la coagulopathie liée au sepsis et ne semble survenir que dans les formes terminales de COVID-19 [41]. Enfin, il existe une prévalence élevée d'anticoagulant circulant au cours de la COVID-19 qui augmente le risque de thrombose [42].

Afin de corrélérer l'intensité de la coagulopathie associée à la COVID-19 avec le pronostic des patients, Thachill et al. ont proposé la classification CAHA (*COVID-19 associated hemostatic abnormalities*) qui se décline en 3 stades de sévérité selon le niveau de D-Dimères, le taux de plaquettes et le TP [43]. Une version simplifiée de la classification CAHA utilisant uniquement les D-Dimères a récemment montré sa potentielle utilité en pratique clinique [44].

3.4. Le concept d'immunothrombose

Après l'entrée du SARS-CoV-2 dans les voies respiratoires, l'endothélium et la réaction inflammatoire conduisent ensemble à la formation d'une immunothrombose extensive dans le lit vasculaire pulmonaire [45] (Fig. 2). Outre la perte des propriétés anti-agrégantes et anticoagulantes de l'endothélium, les liens entre inflammation et coagulation augmentent le phénomène thrombotique. L'activation leucocytaire induit l'expression de facteur tissulaire (TF), l'un des principaux activateurs de la coagulation, et la libération de microparticules exprimant le TF à leur surface [46]. Les neutrophiles, principales cellules de l'immunité innée, occupent une place importante dans la constitution du thrombus via le phénomène de NETose qui consiste en la libération, après activation, de chromatine décondensée possédant un fort pouvoir antimicrobien mais aussi procoagulant [47]. Le rôle de l'inflammation dans la constitution de la thrombose au cours de la COVID-19 a été souligné par les études cliniques retrouvant une association indépendante entre le taux de CRP [17] ou de leucocytes [21] et la survenue d'EDEV.

Enfin, dans l'hypothèse de l'immunothrombose, il est intéressant de s'intéresser aux plaquettes. Il s'agit, en effet, d'un médiateur clé des relations entre inflammation et coagulation. Les plaquettes ont la capacité de reconnaître des agents viraux par l'expression de récepteurs de l'immunité tels que les *toll like receptors* (TLR) ou les *NOD-like receptors* [48]. L'activation plaquettaire qui résulte de la mise en jeu de ces récepteurs mène à la fois à une réponse pro-inflammatoire et prothrombotique. Dans le cadre spécifique de la COVID-19, il a été montré que le SARS-CoV-2 entraîne une modification de l'expression génique des plaquettes et des changements fonctionnels à leur niveau menant à une hyperréactivité plaquettaire prompt à augmenter les phénomènes thrombotiques [49].

4. Traitement

4.1. Stratification du risque

Les patients hospitalisés pour une infection sont à risque augmenté d'EDEV et l'utilisation appropriée d'une thromboprophylaxie permet d'en diminuer le risque [50]. Afin de cibler les patients les plus à risque, plusieurs outils sont disponibles pour évaluer la probabilité de survenue d'un EDEV au cours d'une hospitalisation : le score de Caprini, le score IMPROVE, le score Padua [51]. Aucun de ces scores n'a jusqu'ici été validé dans la COVID-19. Une étude chinoise utilisant le score Padua a retrouvé que 40,0 % des patients hospitalisés pour COVID-19 étaient à haut risque d'EDEV, sans

donner d'indication sur leur incidence [52]. Dans une autre étude, une augmentation du score IMPROVE était associée de manière indépendante à la survenue d'un EDEV au cours de l'hospitalisation pour une forme modérée de COVID-19 [21].

4.2. Prévention de la pathologie thromboembolique veineuse

Plusieurs études ont retrouvé une diminution de la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 qui bénéficiaient d'une anticoagulation au cours de l'hospitalisation en comparaison avec ceux qui n'en recevaient pas [9,53]. Dès mars 2020, Tang et al. observaient que le traitement anticoagulant, par héparine de bas poids moléculaire (HBPM), prescrit chez des patients hospitalisés pour une forme sévère, permettait de diminuer la mortalité totale, en particulier chez ceux avec une augmentation du score *sepsis-induced coagulopathy* (SIC) et avec élévation des D-Dimères [9].

En raison du manque de données concernant le traitement préventif de la pathologie thromboembolique veineuse au cours de la COVID-19, il n'existe pas de consensus clair sur le traitement anticoagulant à prescrire au cours de l'hospitalisation. Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, émises le 13 mars 2020, proposaient d'introduire, chez le patient hospitalisé, une anticoagulation préventive standard avec une dose quotidienne d'HBPM ou biquotidienne d'héparine non fractionnée (HNF) [54]. Cependant, plusieurs études ont observé une incidence non négligeable d'EDEV, y compris chez les patients sous anticoagulation préventive [3–5,10,17,21]. Pour cette raison, l'*International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) a publié, le 27 mars 2020, des recommandations proposant une anticoagulation à dose standard chez les patients hospitalisés en service de médecine qui peut être augmentée à dose renforcée (doublement de la dose standard) dans les cas où le risque d'EDEV est important ou que la COVID-19 est sévère [55]. Bien qu'aucune donnée spécifique ne soit disponible, l'extension de la thromboprophylaxie après la sortie d'hospitalisation est proposée par certains auteurs en particulier en présence de facteur de risque d'EDEV : mobilité réduite, comorbidités sévères dont une pathologie néoplasique et une élévation des D-Dimères supérieure à deux fois la normale [2]. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours afin de tester différents schémas d'anticoagulation préventive et devraient apporter des données plus précises dans les prochains mois.

Au cœur du pic épidémique de mars et avril 2020 en France, le Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) et le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) ont émis des recommandations sur la gestion du traitement anticoagulation [56]. Pour stratifier le risque, il est recommandé de tenir compte de la sévérité de la COVID-19 en se basant sur le type d'oxygénothérapie requis pour le patient (aucune, oxygénothérapie nasale, oxygénothérapie à haut débit ou ventilation mécanique) et l'indice de masse corporelle (IMC). Les différents niveaux d'anticoagulation adaptés au risque ainsi déterminé sont résumés sur la Fig. 3.

4.3. Traitement curatif de la pathologie thromboembolique veineuse

Le traitement repose principalement sur l'utilisation des anticoagulants à dose curative. En phase aiguë, les héparines doivent être privilégiées, en particulier dans les formes sévères. Par la suite, un anticoagulant oral direct peut être prescrit pour faciliter la prise, notamment après le retour à domicile [2].

Enfin, bien que la fibrinolyse soit le traitement de référence des embolies pulmonaires compliquées d'un état de choc ou d'un arrêt cardiaque, les premières données concernant son utilisation dans le cadre de la COVID-19 retrouvent une absence d'efficacité sur un

	Aucune oxygénothérapie	Oxygénothérapie à bas débit	Oxygénothérapie à haut débit Ventilation mécanique
IMC < 30 kg/m ²	HBPM dose préventive standard ou Fondaparinux		HBPM dose renforcée Enoxaparine 4000 UI/12h SC Si poids > 120 kg Enoxaparine 6000 UI/12h SC HNF 200 UI/kg/24h IVSE si DFG < 30 mL/min
IMC > 30 kg/m ² sans autre facteur de risque	HBPM dose renforcée Enoxaparine 4000 UI/12h SC Si poids > 120 kg Enoxaparine 6000 UI/12h SC HNF 200 UI/kg/24h IVSE si DFG < 30 mL/min		HBPM à dose curative
IMC > 30 kg/m ² avec d'autres facteurs de risque			
Syndrome inflammatoire marqué (fibrinogène > 8 g/L) Hypercoagulabilité (D-Dimers > 3 µg/mL) ECMO Thromboses itératives de cathéters ou de filtre d'épuration extra-rénale Traitement anticoagulant au long cours	HBPM à dose curative Enoxaparine 100 UI/kg/12h SC HNF 500 UI/kg/24h si DFG < 30 mL/min		

Fig. 3. Niveaux d'anticoagulation pour les patients hospitalisés pour COVID-19 proposés par le Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) et le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) [56]. DFG : débit de filtration glomérulaire ; ECMO : extracorporel membrane oxygenation ; HBPM : héparine de base poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; IMC : indice de masse corporelle ; IVSE : intraveineux à la seringue électrique ; SC : sous-cutané ; UI : unités internationales.

petit effectif [57] et nécessiteront d'être confirmés sur des effectifs plus important.

5. Conclusion

La COVID-19 s'accompagne d'une incidence élevée d'ETEV qui ont un impact péjoratif sur le pronostic des patients et apparaissent sous-diagnostiqués. Bien que les connaissances sur les mécanismes de formation de la thrombose aient considérablement progressé depuis le début de la pandémie, des données supplémentaires sur le traitement anticoagulant approprié pour la prévention et le traitement de la thrombose au cours de la COVID-19 sont attendues, en particulier émanant d'essais cliniques contrôlés randomisés, dans la mesure où les recommandations proposées jusqu'ici se basent principalement sur des avis d'experts.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017–32.
- [2] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950–73.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, Douglas A, McGuire SP, Kinnaman G, et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020;48:e783–90.
- [6] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
- [7] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9.
- [8] Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
- [9] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
- [10] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148–50.
- [11] Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020;142:184–6.
- [12] 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;18:1421–4.
- [13] 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* 2020;18:1995–2002.
- [14] 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.
- [15] Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation* 2020;142:181–3.

- [16] 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;23:201544.
- [17] Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020;41:3058–68.
- [18] 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* 2020;18:1743–6.
- [19] Longchamp A, Longchamp J, Manzocchi-Besson S, Whiting L, Haller C, Jeanne- ret S, et al. Venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19: results of a screening study for deep vein thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:842–7.
- [20] Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macías M, Toledo-Samaniego N, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res* 2020;192:23–6.
- [21] Trimaille A, Curtiaud A, Marchandot B, Matsushita K, Sato C, Leonard-Lorant I, et al. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. *Thromb Res* 2020;193:166–9.
- [22] 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;142:114–28.
- [23] Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:211–6.
- [24] Voicu S, Bonnin P, Stépanian A, Chousterman BG, Le Gall A, Malissin I, et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(4):480–2.
- [25] Santoliquido A, Porfida A, Nesci A, Matteis GD, 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(9):2358–63, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14992>.
- [26] Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet J-M, et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020;3 [e2010478-e2010478].
- [27] Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreira-Mazón MM, Alonso-Muñoz J, Del Toro-Cervera J, di Natale M, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2020;192:113–5.
- [28] Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: preliminary data and possible explanations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:694–5.
- [29] Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020;120:998–1000.
- [30] Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020;41:3038–44.
- [31] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271e8–80e8.
- [32] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–8.
- [33] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endotheliitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–8.
- [34] Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels. *Radiology* 2020;296:E189–91.
- [35] McFadyen J, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res* 2020;127:571–87.
- [36] Marchandot B, Trimaille A, Curtiaud A, Matsushita K, Jesel L, Morel O. Thromboprophylaxis: balancing evidence and experience during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis* 2020;21:1–10.
- [37] Marchandot B, Sattler L, Jesel L, Matsushita K, Schini-Kerth V, Grunebaum L, et al. COVID-19 related coagulopathy: a distinct entity? *J Clin Med* 2020;9:1651.
- [38] Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol* 2020;108:17–41.
- [39] Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762–8.
- [40] Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77–83.
- [41] Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:786–7.
- [42] Bowles L, Plattson 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;383:288–90.
- [43] Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:731–6.
- [44] Marchandot B, Trimaille A, Curtiaud A, Carmona A, Matsushita K, Sato C, et al. Staging severity of COVID-19 according to hemostatic abnormalities (CAHA Score). *Thromb Haemost* 2020;8–11, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715836>.
- [45] McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e437–45.
- [46] Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest* 2012;122 [3368–3368].
- [47] Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb Res* 2018;170:87–96.
- [48] Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011;11:264–74.
- [49] Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben CJ, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 2020;136(11):1317–29, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007214>.
- [50] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
- [51] Henke PK, Kahn SR, Pannucci CJ, Secemsky EA, Evans NS, Khorana AA, et al. Call to action to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e914–31.
- [52] Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e362–3.
- [53] Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:122–4.
- [54] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 2020;16:9–26 [Disponible sur : <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>].
- [55] Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023–6.
- [56] Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Nguyen P, Godier A, et al. 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; 2020 [accessible sur le site : « Propositions du GIHP et du GFH ». Disponible sur : <https://site.geht.org/app/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT-3-avril-final.pdf>].
- [57] Ly A, Alessandri C, Skripkina E, Meffert A, Clariot S, de Roux Q, et al. Rescue fibrinolysis in suspected massive pulmonary embolism during SARS-CoV-2 pandemic. *Resuscitation* 2020;152:86–8.