

COVID-19 : une maladie thrombotique ?

Cédric Hermans, Catherine Lambert

COVID-19: A thrombotic disease?

COVID-19, especially in its severe form, is associated with a coagulopathy responsible for an increased incidence of venous and arterial thrombosis, pulmonary embolism, and pulmonary microthrombosis. Biologically, it results in increased D-dimer levels, which is of diagnostic and prognostic relevance. Depending on its severity, the COVID-19 infection requires a treatment with low-molecular-weight heparin (LMWH) at preventive or semi-therapeutic doses. In case of proven or strongly suspected thrombosis, anticoagulation with LMWH at therapeutic doses is recommended.

KEY WORDS

COVID-19, thrombosis, coagulopathy, D-dimers, anticoagulation

Le COVID-19, surtout dans sa forme sévère, est associé à une coagulopathie responsable d'une incidence accrue de thromboses veineuses et artérielles, d'embolies pulmonaires et de microthrombi pulmonaires. Biologiquement, cette coagulopathie se traduit par une majoration des D-dimères dont l'intérêt est diagnostic et pronostic. En fonction de sa sévérité, l'infection à COVID-19 justifie un traitement par HBPM à dose préventive ou semi-thérapeutique. En cas de thrombose démontrée ou fortement suspectée, une anticoagulation à dose thérapeutique est recommandée.

INTRODUCTION

Le COVID-19 semble être associé à un risque disproportionné de thromboses. Il s'agit de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, d'embolies pulmonaires, de microthrombi intra-pulmonaires mais aussi de thromboses artérielles entreprenant de multiples autres lits vasculaires de taille variable.

La survenue de thromboses représente une complication fréquente de nombreuses affections tant médicales que chirurgicales. Leur prévention, diagnostic précoce et prise en charge appropriée représentent autant de défis quotidiens pour les patients opérés, oncologiques ou confrontés à des pathologies internistiques complexes. Les thromboses sont par ailleurs fréquentes parmi les patients admis aux soins intensifs. Enfin, de nombreuses infections virales communes sont associées à un risque accru de thrombose.

Les données récentes devraient nous éclairer à propos du risque thrombotique lié au COVID-19. Toutefois la plupart des articles, parfois publiés dans la précipitation, relatent des résultats souvent préliminaires et limités. De nombreux consensus ont été rapidement produits mais ils sont essentiellement basés sur des avis d'experts dont l'expérience dans le COVID-19 ne dépasse pas quelques

mois. S'y ajoutent des hypothèses multiples comme autant de tentatives non validées d'expliquer la physiopathologie complexe des événements thrombotiques associés au COVID-19. Finalement, les données initialement issues de Chine sont parfois différentes de celles collectées en Europe et en Amérique du Nord compte tenu de certaines susceptibilités ethniques, de facteurs de risque environnementaux (pollution, système de santé), de différences dans les méthodes de diagnostic de routine et des modalités de prévention antithrombotique.

Compte tenu de ces limitations, cet article se propose d'essayer de répondre à quelques questions pertinentes : le COVID-19 est-il associé à un risque thrombotique accru et quelles en sont les manifestations ? Quels en sont les mécanismes, et quelles sont les options préventives et thérapeutiques ?

THROMBOSES ET COVID-19

Les complications respiratoires sous forme d'une pneumonie sont au premier plan du COVID-19, avec une évolution potentielle vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë menant à de nombreuses admissions en unités de soins intensifs (USI). La mortalité liée au COVID-19 est estimée entre 2 et 4,3 % (parfois jusque 10 %) mais, en l'absence de dénominateur, ces chiffres doivent être interprétés avec grande prudence. Les facteurs de risque d'une évolution défavorable sont, entre autres, l'hypertension, le diabète et l'obésité. Les complications thrombo-emboliques semblent être particulièrement fréquentes et associées à un risque accru de décès.

Dès le début de la pandémie, une majoration inhabituelle des D-dimères (DD) a été mise en évidence, surtout parmi les patients admis en USI, avec des taux pouvant atteindre des valeurs rarement observées dans d'autres affections. La valeur des DD semble avoir une valeur pronostique en étant plus élevée chez les patients qui décèdent que ceux qui survivent (1).

Les complications thrombo-emboliques veineuses semblent être fréquentes. Il s'agit de thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs, d'embolies pulmonaires (EP), de thromboses sur cathéters. Les thromboses sont surtout observées parmi les patients des USI qui cumulent des facteurs de risque : alitement, état infectieux, cathéters veineux centraux, paralysie musculaire induite par la sédation, administration de vaso-plégiques.

L'évaluation du risque thrombotique veineux lié au COVID-19 se heurte toutefois à de multiples difficultés. Les patients admis en USI sont en effet intrinsèquement exposés à un risque accru de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). De plus, les études souffrent de faiblesses multiples :

dépistage non systématique, difficultés pratiques et logistiques de confirmation diagnostique dans un contexte de pandémie (accès limité à l'angio-CTscan thoracique), population très hétérogène (avec des facteurs prédisposants très variables) et modalités variables de prévention antithrombotique.

Dans une cohorte de 184 patients en USI des Pays-Bas, la probabilité de MTEV a été estimée à 27 % (IC 95 % : 17-37 %) (2). Dans une étude française, la proportion de patients avec MTEV en USI était de 17% (3). Ces pourcentages sont plus élevés que ceux antérieurement documentés en USI parmi les patients sans COVID-19 et proches de 7 à 10 % malgré une prophylaxie antithrombotique pharmacologique. Une étude rigoureuse menée en USI à Lille a clairement démontré une incidence majorée d'EP à 20,6% alors qu'elle était respectivement de 6,1 et de 7,5% pour deux populations contrôles historiques de patients de la même USI, soit avec un même score de sévérité, soit avec Influenza. La réalisation plus ou moins fréquente d'angio-CTscan thoracique en fonction du contexte n'explique pas cette différence. La survenue d'EP dans cette étude malgré une prévention semble être expliquée par l'obésité de nombreux patients (4). L'autopsie de 12 patients en Allemagne a révélé une thrombose veineuse profonde (non suspectée avant le décès) chez 7 d'entre eux (58%) et une embolie pulmonaire fatale chez 4 patients (5).

Outre la MTEV classique, les autres complications thrombotiques sont des thromboses artérielles (infarctus du myocarde, AVC), des occlusions thrombotiques de filtre d'hémodialyse, de cathéters et d'équipements d'oxygénation extra-pulmonaire. Ces complications thrombotiques sont typiquement observées chez des patients sévèrement malades admis en USI. Pour certaines thromboses artérielles (AVC), l'implication d'une arythmie cardiaque transitoire (FA) n'est pas exclue.

LES MICROTHROMBI INTRA-PULMONAIRES

Le développement de microthrombi intra-pulmonaires semble être une complication particulièrement fréquente du COVID-19 (6-8). C'est ce que suggèrent les études d'autopsie. Ces microthromboses seraient la conséquence d'une réaction inflammatoire intra-pulmonaire sévère (concept d'immunothrombose).

L'activation de la coagulation constitue un mécanisme bien connu de protection vis-à-vis des agents infectieux cernés par la fibrine et les autres composants des caillots. Ces caillots riches en plaquettes et en fibrine sont probablement favorisés par la dysfonction endothéliale induite par l'infection virale (9). Les cellules endothéliales représentant près d'un tiers des cellules des alvéoles pulmonaires, elles sont la cible directe du SARS-CoV-2 qui se lie au récepteur ACE-II largement exprimé à leur surface

(10). Les lésions endothéliales entraînent la libération de facteur von Willebrand (vWF) qui sature l'activité de l'ADAMTS13. Des concentrations de vWF de plus de 500 % ont d'ailleurs été documentées chez des patients COVID-19 en USI (11).

Les microthrombi observés dans le COVID-19 rappellent ceux des syndromes de microangiopathies thrombotiques (MAT). Les thrombi des MAT affectent toutefois de nombreux organes alors que ceux du COVID-19 sont typiquement localisés dans les poumons. Par ailleurs, la présence de schizocytes n'est pas observée en cas de COVID-19. Ces microthrombi intra-pulmonaires sont toutefois difficiles à diagnostiquer, y compris par imagerie. L'acronyme PIC ou *Pulmonary Intravascular Coagulopathy* (6) a été proposé pour décrire cette entité.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COAGULOPATHIE DU COVID-19

Les facteurs de risque thrombotique des patients COVID-19 sont multiples : âge avancé, mobilisation réduite, état septique, décompensation respiratoire. S'y ajoutent les dérèglements des mécanismes de coagulation, de la fibrinolyse et de la voie du complément.

Les multiples pistes physiopathologiques proposées sont détaillées ci-dessous (8,12).

1. L'expression majorée du facteur tissulaire.
2. L'activation des monocytes, neutrophiles, plaquettes et des cellules endothéliales.
3. Une réponse inflammatoire exagérée et le relargage de cytokines. Les cytokines inflammatoires (par exemple l'IL-6) entraînent l'activation des cellules endothéliales.
4. Le relargage de vWF en grandes quantités.
5. L'activation de la voie du complément.
6. Les NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), présents dans les thrombi, activent la phase de contact, ce qui entraîne une augmentation de la production de thrombine.
7. Les polyphosphates activent les plaquettes, les mastocytes et le facteur XII de la phase de contact, amplifiant la voie intrinsèque de la coagulation.
8. La diminution des inhibiteurs de la sérineprotéase (antithrombine, protéine C, C1-inhibiteur).
9. La fibrinolyse est altérée en raison de niveaux élevés de PAI-1.
10. La formation d'anticorps anti-phospholipides, même si elle a été décrite, ne semble pas jouer un rôle important sur base des données actuelles.

MARQUEURS BIOLOGIQUES

Les anomalies biologiques les plus fréquemment observées parmi les patients COVID-19 présentant une coagulopathie sont une augmentation de la concentration en DD, une diminution relativement modeste du nombre de plaquettes et un allongement du temps de prothrombine. Ces anomalies sont détaillées ci-dessous (8).

1. Une élévation importante des DD est fréquemment observée parmi les patients qui sont admis en USI et/ou qui décèdent.
2. Le temps de prothrombine s'est avéré légèrement prolongé dans les formes graves. Ce changement subtil peut passer inaperçu lorsque le temps de prothrombine est exprimé sous forme de rapport international normalisé (INR).
3. Environ 5 % des patients présentent une numération plaquettaire inférieure à 100.000/ μ L. Toutefois, une thrombocytopenie légère (<150.000/ μ L) peut être observée chez 70 à 95 % des patients atteints de forme grave. La thrombocytopenie ne s'est pas avérée être un indice prédictif significatif de l'évolution de la maladie.
4. Les concentrations de fibrinogène se situent à la limite supérieure de la normale. Cependant, une diminution soudaine du fibrinogène plasmatique à des concentrations inférieures à 1 g/L a été observée peu avant leur décès chez un certain nombre de patients.
5. Les concentrations plasmatiques d'antithrombine sont plus faibles chez les non-survivants de COVID-19 que chez les survivants. Cependant, les concentrations plasmatiques sont rarement inférieures à 80% de la normale.
6. La combinaison d'une thrombocytopenie, d'un temps de prothrombine prolongé et d'une augmentation des D-dimères suggère une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), bien que le profil biologique soit nettement différent de la CIVD observée dans les sepsis. Dans ce cas, la thrombocytopenie est généralement plus profonde et les concentrations de DD n'atteignent pas les valeurs élevées observées chez les patients atteints de COVID-19. La plupart des patients atteints de COVID-19 ne seraient d'ailleurs pas classés comme ayant une CIVD selon le score de l'ISTH.
7. Les résultats post-mortem des patients de COVID-19 montrent de thrombi microvasculaires typiques riches en plaquettes dans les petits vaisseaux des poumons et d'autres organes, pouvant faire suspecter une MAT. Les micro-thrombi sont causés par l'interaction accrue entre les plaquettes

et la paroi des vaisseaux par l'intermédiaire multimères ultralarges du vWF. Ces multimères sont libérés par les cellules endothéliales et sont, dans des circonstances normales, clivés par ADAMTS13. Actuellement, il n'existe pas de données publiées sur les concentrations d'ADAMTS13 chez les patients atteints d'une infection grave par COVID-19. De plus, il n'y a pas de schizocytes au frottis sanguin et le nombre de plaquettes est plus élevé que ce qui s'observe classiquement en cas de MAT.

8. Les données disponibles suggèrent que la coagulopathie associée à COVID-19 est une combinaison de CIVD de bas grade et de MAT pulmonaire localisée, qui pourrait avoir un impact substantiel sur le dysfonctionnement des organes chez les patients les plus gravement atteints.
9. Des concentrations accrues de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α et les interleukines (IL), dont l'IL-1 et l'IL-6 s'observent dans les formes graves. L'IL-6 peut induire l'expression du facteur tissulaire sur les cellules mononucléaires, ce qui déclenche ensuite l'activation de la coagulation et la génération de thrombine. Le TNF- α et l'IL-1 sont les principaux médiateurs entraînant une suppression des voies anticoagulantes endogènes. Les patients les plus gravement touchés présentent un profil de tempête cytokinique, caractérisé par de fortes concentrations de cytokines et de chémokines pro-inflammatoires.
10. L'activation du système fibrinolytique constitue un facteur important de létalité. Des concentrations plasmatiques élevées de l'activateur tissulaire du plasminogène de type tissulaire (t-PA) ont été documentées. La lésion endothéliale induite par l'inflammation pourrait entraîner une libération massive de t-PA et expliquer les concentrations élevées de DD et de produits de dégradation de la fibrine chez les patients atteints de COVID-19 grave.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE LA COAGULOPATHIE LIÉE AU COVID-19

Des lignes de conduite issues de diverses organisations nationales ou de sociétés scientifiques ont été récemment proposées (13-18). S'y ajoutent des études de grande ampleur (19). Sur base de notre expérience et dans un souci de simplicité, nous proposons les recommandations suivantes.

1. En l'absence de contre-indication, tout patient COVID-19 hospitalisé doit bénéficier d'une prévention antithrombotique systématique par HBPM. La dose classique est recommandée (50UI/kg soit 4000 U anti-Xa/jour pour la plupart des patients). Elle doit toutefois être

adaptée en fonction du poids et de la fonction rénale.

2. En cas d'augmentation significative des DD et/ou d'aggravation clinique, il est recommandé de majorer l'HBPM à une dose intermédiaire, soit - 50UI/kg 2x par jour.
3. Un suivi régulier des DD et des autres paramètres de la coagulation est recommandé (TCA, PT, Fibrinogène et plaquettes sanguines).
4. Une dose thérapeutique d'HBPM (100 UI/kg 2x par jour) n'est recommandée qu'en cas de TVP/EP prouvée. Les risques hémorragiques doivent être pris en compte.
5. Le diagnostic d'EP doit être rapidement évoqué devant toute dégradation respiratoire inexplicée. Si un angio-CTscan thoracique n'est pas réalisable, une échographie cardiaque et/ou un écho-doppler veineux à la recherche de signes indirects d'une EP ou d'une TVP périphérique doivent être envisagés.
6. Une thrombopénie à l'héparine doit être suspectée en cas de chute des plaquettes sanguines ou de résistance à l'héparine.
7. Ne pas systématiquement monitorer l'activité anti-Xa, sauf si indiqué (insuffisance rénale par exemple).
8. Adapter la dose d'HBPM à la fonction rénale.
9. La concentration de l'antithrombine ne devrait pas être évaluée, sauf dans les situations particulières (ex. CIVD, résistance à l'héparine).
10. Au-delà de la sortie de l'hôpital, une anticoagulation doit être poursuivie à dose préventive (si facteur de risque persistant) ou thérapeutique (si confirmation de TVP/EP).
11. Pour les patients développant le COVID-19 et traités en ambulatoire, une prévention par HBPM doit être envisagée s'il existe des facteurs prédisposants de MTEV (antécédents de MTEV, thrombophilie, cancer, ...).

COAGULOPATHIE ET COVID-19 : QUESTIONS OUVERTES CONCERNANT LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT

Même s'il semble justifié d'instaurer un traitement antithrombotique chez les patients hospitalisés avec COVID-19, de nombreuses questions demeurent sans réponses.

1. Quelle est l'indication d'administrer une prévention systématique par d'HBPM pour les patients traités au domicile (sans facteur prédisposant identifié) ?
2. Les patients sous anticoagulants oral (AVK ou anticoagulant oral direct) pour une autre indication (antécédents de MTEV, FA) sont-ils protégés ?

3. Les patients sous thérapie immunosuppressive sont-ils moins à risque en réduisant la production de cytokines ?
4. Quel est le rôle des agents antiplaquettaires ?
5. Quel est le rôle des médicaments anti-inflammatoires ou ciblant le complément ?
6. Quelle serait la place des échanges plasmatiques par analogie avec les micro-angiopathies thrombotiques ?
7. Une anticoagulation prolongée est-elle indiquée chez les patients qui récupèrent d'un COVID-19 sévère avec séjour en USI par analogie à une EP sévère ou idiopathique ?

CONCLUSIONS

La coagulopathie responsable de thromboses veineuses et artérielles et de microthrombi pulmonaires représente une complication bien établie du COVID-19. Les mois qui viennent devraient nous éclairer sur l'incidence de ces thromboses, leurs mécanismes physiopathologiques et surtout les méthodes de prévention et de traitement validées dans le cadre d'essais cliniques rigoureux récemment initiés.

Dans l'immédiat, le dépistage systématique et le monitoring de cette coagulopathie, l'administration d'un traitement par HBPM à dose préventive ou semi-thérapeutique sont recommandés (Tableaux 1 et 2).

TABLEAU 1. Prise en charge de la coagulopathie chez les patients atteints de COVID-19 sévère (adapté de [8]).

<p>Approche diagnostique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Évaluation répétée (tous les 2-3 jours) : <ul style="list-style-type: none"> ○ D-dimères ○ Temps de prothrombine ○ Numération des plaquettes
<p>Prise en charge thérapeutique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Héparine de bas poids moléculaire sous-cutanée pour tous les patients hospitalisés. • Envisager une TVP-EP chez les patients présentant une détérioration respiratoire rapide et des concentrations élevées de D-dimères. <ul style="list-style-type: none"> ○ Angio-CTscan thoracique ou une échodoppler du système veineux des membres inférieurs. ○ Si l'examen n'est pas réalisable et qu'il n'y a pas de facteurs de risque de saignement, envisager une anticoagulation thérapeutique. • D'autres interventions (telles que les échanges plasmatiques, l'administration d'autres anticoagulants ou médicaments anti-inflammatoires) sont expérimentales et ne doivent être envisagées que dans le cadre d'un essai clinique.

TABLEAU 2. Modalités de prise en charge de la coagulopathie du COVID-19 (adapté de [14])

Profil du Patient COVID-19	Bilan de coagulation	Anticoagulation préventive standard	Anticoagulation préventive majorée	Anticoagulation Thérapeutique
Patient ambulant		A envisager		
Patient hospitalisé	X	X		
USI	X		X	
TVP/EP confirmée	X			X
EP suspectée	X			X
ARDS	X		X	

RÉFÉRENCES

1. 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(4):844-847.
2. Klok FA, Kruij 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. Apr 30. pii: S0049-3848(20)30157-2.
3. 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. May 4. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.

4. 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. Apr 24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
5. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020. May 6. doi: 10.7326/M20-2003.
6. Fogarty H, Townsend L, Ni CC, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P *et al.* COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020.
7. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost*. 2020. May 12. doi: 10.1055/s-0040-1712155.
8. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020. May 11. pii: S2352-3026(20)30145-9. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
9. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020. Apr 28. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
10. 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(10234):1417-1418.
11. Escher R, Breakey N, Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020; 190:62.
12. Schulman S. Coronavirus Disease 2019, Prothrombotic Factors, and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2020. May 11. doi: 10.1055/s-0040-1710337.
13. Casini A, Fontana P, Glauser F, Robert-Ebadi H, Righini M, Blondon M. [Venous thrombotic risk related to SARS-CoV-2 : prevalence, recommendations and perspectives]. *Rev Med Suisse*. 2020; 16(692):951-954.
14. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020. Apr 27. pii: blood.2020006000. doi: 10.1182/blood.2020006000.
15. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De CE, Gresele P, Marchetti M *et al.* COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus*. 2020. Apr 8. doi: 10.2450/2020.0083-20
16. 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. Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
17. Oudkerk M, Buller HR, Kuijpers D, van EN, Oudkerk SF, McLoud TC *et al.* Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020;201629.
18. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M *et al.* Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thromb Haemost*. 2020. Apr 29. doi: 10.1055/s-0040-1712097.
19. 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. May 5. pii: S0735-1097(20)35218-9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Université catholique de Louvain (UCLouvain), B-1200 Bruxelles

Running title : COVID-19 et coagulopathie
 Financement : aucun
 Conflit d'intérêt : aucun

CORRESPONDANCE

Pr. CEDRIC HERMANS
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service d'Hématologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 cedric.hermans@uclouvain.be