

01/06/2020 9:15

23 juin 2020

**Réponse
rapide**

COVID-19 et risques thrombotiques

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourrait être appelée à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-86984-9 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et risques thrombotiques. Québec, Qc : INESSS; 2020. XX p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et risques thrombotiques

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

PRINCIPAUX CONSTATS DE L'INESSS

- Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées auprès d'experts québécois, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS met en lumière que :
- Selon des données issues d'études observationnelles,
 - La prévalence d'événements thrombotiques semble être plus élevée chez certains patients atteints de la COVID-19 que chez des patients atteints d'autres infections aiguës.
 - L'infection par le SRAS-CoV-2 entraîne une endothélite avec microthrombose et dommage tissulaire initialement localisé. La coagulation intravasculaire liée à la COVID-19 semble différente de celle classiquement observée lors d'autres infections sévères ou sepsis. Elle se traduit par une augmentation significative des D-dimères et une élévation anormale des taux de fibrinogène.
 - Cet état d'hypercoagulation induit par la COVID-19 semblerait être associé à la sévérité de l'infection et à un plus grand taux de mortalité.
- De nombreux experts et sociétés savantes à travers le monde, y compris au Québec, préconisent le recours à des protocoles d'anticoagulation prophylactique ou thérapeutique chez les patients sévèrement atteints par la COVID-19, sur la base d'études observationnelles de faible qualité et d'opinions d'experts.
- Il apparaît important d'encadrer la pratique clinique en intégrant dans des protocoles de recherche les patients atteints de la COVID-19 qui reçoivent une anticoagulation prophylactique ou thérapeutique.
- Les ECR en cours de réalisation permettront de déterminer l'efficacité et l'innocuité de l'anticoagulation prophylactique et thérapeutique chez les patients atteints de la COVID-19.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Les symptômes induits par la COVID-19 sont variables de par leur nature et leur intensité, et peuvent toucher les poumons, les reins, le cœur, les intestins, le foie, la peau et le cerveau. Récemment, des groupes de médecins à travers le monde ont dit avoir observé chez plusieurs patients atteints par la COVID-19 une coagulation anormale responsable de la formation de multiples microcaillots ainsi que de thromboses importantes. Ces événements thrombotiques diffus associés à la COVID-19 ne sont pas encore bien répertoriés dans la littérature, mais pourraient être associés à une aggravation clinique majeure des patients en induisant des thromboembolies pulmonaires et des défaillances multiviscérales causant la mort. Plusieurs instances sanitaires ont déjà proposé certaines recommandations pour mieux anticiper, surveiller et traiter ces complications vasculaires. La présente réponse rapide des connaissances vise à explorer cet état d'hypercoagulation observé chez certains patients atteints de la COVID-19, son lien avec le tableau clinique et les options thérapeutiques disponibles.

MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

1. La prévalence des thromboses est-elle augmentée chez les patients atteints par la COVID-19 ?
2. Le SRAS-Cov-2 pourrait-il induire un dérèglement hémostatique responsable du développement de thromboses ?
3. L'état d'hypercoagulation corrèle-t-il avec la sévérité de la COVID-19? Pourrait-il être utilisé comme un marqueur de mauvais pronostic?
4. Quelles sont les options de prise en charge envisagées pour la prévention et la gestion des thromboses chez les patients atteints de la COVID-19 ?
L'anticoagulothérapie est-elle une option thérapeutique pour le traitement des personnes atteintes de la COVID-19?

Type de revue de littérature : revue rapide non systématique

Repérage des publications :

Date de la recherche : jusqu'au 18 juin 2020; mise à jour de la recherche documentaire jusqu'au moment de la publication

Mots clés utilisés: *Heparin, anticoagulothérapie, thrombosis, thromboembolic event, d-dimers, coagulation, COVID-19, SRAS-CoV-2, coagulopathy, clotting, coronavirus, thromboembolism*

Bases de données consultées : PubMed, Embase, EBM reviews

Autres sources de données : références des documents repérés, littérature grise (sites de société savante, gouvernements, etc.).

Langues : Anglais, français

Sélection des publications : Toutes les études présentant des données sur les paramètres de coagulation des patients atteints de la COVID-19 ont été retenues (annexe A). Les études présentant des données d'efficacité et d'innocuité pour les traitements à l'aide d'héparine et d'activateur du plasminogène tissulaire (t-PA) ou de

tout autre traitement d'anticoagulothérapie ont également été retenues. Les lettres à l'éditeur et les commentaires ont également été considérés.

Extraction des données : L'extraction des caractéristiques et des données des études cliniques a été réalisée par un professionnel scientifique (annexe B). Les recommandations issues de sociétés savantes ont également été considérées (annexe C).

Processus de participation

Consultation d'experts

L'équipe de l'INESSS a consulté cinq médecins spécialistes de manière *ad hoc* pour recueillir des informations et des perspectives sur les questions d'évaluation et leur contexte, en plus de valider le contenu du document de travail. La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Le cas échéant, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés.

Les experts consultés sont :

Dre Stéphanie Cloutier, Hématologue, Hôpital Enfant-Jésus

Dr Normand Blais, Hémato-oncologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Dr David Claveau, Urgentologue intensiviste, Centre hospitalier de Trois-Rivières

Dr Julien Viau-Lapointe, Interniste intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dr Georges-Étienne Rivard, Pédiatre hématologue, CHU Sainte-Justine

Validation et assurance qualité

Trois professionnelles scientifiques en santé ont sélectionné la littérature, extrait et validé les données, appuyées par une coordinatrice scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la vice-présidence scientifique de l'INESSS.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Plusieurs études ont évalué le lien entre le risque de thrombose et le SRAS-Cov-2 ou le traitement des événements thrombotiques liés à la COVID-19. Les 21 études répertoriées dans cette réponse rapide sont rétrospectives, non contrôlées et de nature observationnelle et plusieurs n'ont pas été révisées par les pairs (annexe A). De plus, un grand nombre de lettres à l'éditeur ou de commentaires portant sur la gestion des thromboses liées au SRAS-CoV-2 ont également été recensés.

Question d'évaluation #1

La prévalence des thromboses est-elle augmentée chez les patients atteints par la COVID-19 ?

Facteurs de risque et prévalence des événements thrombotiques (indépendamment d'une infection par le SRAS-Cov-2)

Une thrombose est un phénomène pathologique qui consiste en la formation d'un thrombus ou caillot sanguin dans une veine ou une artère. Plusieurs facteurs de risque sont associés au développement de thrombose veineuse et/ou artérielle [Previtali *et al.*, 2011] :

- *Facteurs de risque de thrombose artérielle* : hypertension, diabète, dyslipidémie, obésité, athérosclérose.
- *Facteurs de risque de thrombose veineuse* : Immobilité/hospitalisation, trauma majeur, chirurgie, cancer actif, grossesse, voyage de longue distance.
- *Facteurs de risque de thrombose veineuse et artérielle* : âge avancé, obésité, tabagisme, thrombophilie héréditaire, stase, hormone exogène, syndrome antiphospholipide, maladies inflammatoires chroniques.

Certaines anomalies génétiques peuvent aussi favoriser un état d'hypercoagulation (surtout veineuse) menant à des thromboses, notamment les déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S ou les mutations du gène codant pour le facteur V (facteur V Leiden) [Lee, 2001] ou pour la prothrombine (mutation G20210A) [Johnson *et al.*, 2005].

Dans un contexte d'hospitalisation (indépendant de la COVID-19), l'incidence des thromboses, et particulièrement des thromboses veineuses profondes, acquises en milieu hospitalier est d'environ 10 % à 40 % sans thromboprophylaxie¹ [Rosendaal, 1999]. Cette incidence varie en fonction du contexte dans lequel le patient est hospitalisé et des facteurs de risque (énumérés ci-dessus). Les patients hospitalisés en raison d'une infection sérieuse auraient 25,5 % plus de risque de développer une thromboembolie [Samama, 2000; Samama *et al.*, 1999]. L'incidence serait de 10 % à 80 % chez les patients admis aux soins intensifs. En effet, en plus des facteurs de risque qui ont prédisposé le patient à un problème de santé sévère, d'autres facteurs liés aux soins intensifs s'ajoutent dont notamment la ventilation mécanique, la dialyse, l'immobilisation, l'utilisation de sédatifs, etc. [Martineau, 2007].

État actuel des connaissances scientifiques sur la prévalence des événements thrombotiques chez les patients atteints de la COVID-19

Bien qu'il y ait peu de publications actuellement pour en estimer la prévalence, 12 études rétrospectives et observationnelles ont rapporté un profil de coagulation anormal se traduisant par un état d'hypercoagulation chez certains patients hospitalisés sévèrement atteints ou décédés de la COVID-19 [Chen *et al.*, 2020c; Cui *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2020; Henry *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Ranucci *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020a; Tang *et al.*, 2020b; Wang *et al.*, 2020a; Yin *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020b].

D'autres observations corroborent l'hypothèse selon laquelle les patients sévèrement atteints de la COVID-19 sont à risque de développer un état prothrombotique.

- Des manifestations de thromboses, qui ont été jugées anormalement plus fréquentes, au niveau des cathéters et des filtres de dialyse et au niveau des membres inférieurs et des poumons ont été observées chez certains patients hospitalisés atteints de la COVID-19 [Helms *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020b; Marietta *et al.*, 2020; Porfidia et Pola, 2020; Tang *et al.*, 2020b].
- Une étude (n = 222) révèle que la fréquence de complications thrombotiques diagnostiquées était significativement plus élevée chez les patients qui souffraient d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (*acute respiratory distress syndrome* ARDS) lié à la COVID-19 comparée aux patients qui présentaient un ARDS non lié à la COVID-19 (n = 9 vs n = 7; $p = 0,04$), et ce particulièrement pour les embolies pulmonaires (n = 9 vs n = 3; $p = 0,01$) [Helms *et al.*, 2020].
- L'infection par le SRAS-Cov-2 entraîne une coagulation intravasculaire qui semble différente de la coagulation intravasculaire diffuse (CIVD) classiquement observée lors d'une infection sévère ou sepsis. En effet, lors d'une CIVD aiguë induite par une infection, un état d'hypercoagulation est observé. Les facteurs de coagulation sont consommés, ce qui se traduit par un taux réduit de fibrinogène et de plaquettes et par une augmentation des produits de dégradation, dont les D-dimères. De plus, des saignements intratissulaires associés à des thromboses des microvaisseaux apparaissent. L'augmentation du taux de fibrinogène observé chez les patients avec un profil d'hypercoagulation lié au COVID-19 est donc inattendue [Helms *et al.*, 2020; Panigada *et al.*, 2020; Ranucci *et al.*, 2020]. De plus, très peu de complications hémorragiques ont été rapportées chez les patients atteints de la COVID-19 [Amgalan et Othman, 2020; Bikdeli *et al.*, 2020; Dolhnikoff *et al.*, 2020; Hermans et Lambert, 2020; Li *et al.*, 2020b; Li *et al.*, 2020c; Lillicrap, 2020; Marongiu *et al.*, 2020; Porfidia et Pola, 2020; Wang *et al.*, 2020c].
- Une étude montre une prolongation du temps de céphaline activée (TCA) chez 20 % (44 / 216) des patients atteints de la COVID-19. Une recherche d'anticoagulant lupique a été entreprise chez 34 patients, et de ce groupe 31 (91 %) patients étaient positifs. L'impact clinique de ces anticoagulants dans le contexte de la COVID-19 demeure toutefois inconnu. On ne montre pas un risque accru de thrombose dans cette étude, mais on souligne l'importance des manifestations biologiques prothrombotiques dans la COVID-19 [Bowles *et al.*, 2020].
- Des études ont rapporté que certains patients décédés des suites de la COVID-19 présentaient des lésions de type perniose au niveau des pieds et des mains, associées à une thrombose microvasculaire locale [INESSS, 2020; Li *et al.*, 2020c].

En résumé - Question d'évaluation #1 :

- *Plusieurs facteurs de risque cliniques observés chez les patients atteints de la COVID-19 sont associés au développement de thromboses tels que l'hospitalisation, la présence d'une infection sévère ou de comorbidités.*

- *L'activation de la cascade de la coagulation, l'augmentation des D-dimères et du fibrinogène ainsi que la présence fréquente de l'anticoagulant lupique chez certains patients atteints de la COVID-19 supportent un état thrombotique.*
- *Les données actuelles de la littérature semblent indiquer une augmentation de la fréquence et de la sévérité des événements thrombotiques chez les patients hospitalisés sévèrement atteints par la COVID-19.*
- *Selon les études publiées à ce jour, la coagulopathie associée à la COVID-19 semble différente de celle classiquement observée lors d'un sepsis et se traduirait par une prévalence plus élevée d'événement prothrombotiques. Les données disponibles sont toutefois récentes et continuent d'évoluer.*

Question d'évaluation #2

Le SRAS-Cov-2 pourrait-il induire un dérèglement hémostatique responsable du développement de thromboses ?

État actuel des connaissances scientifiques

Bien que les recherches sur le SRAS-Cov-2 progressent de jour en jour, le mécanisme d'action de ce virus n'est pas encore bien identifié, notamment son lien avec les troubles de la coagulation. Cet état d'hypercoagulation observé chez certains patients infectés par le SRAS-Cov-2 est probablement multifactoriel et impliquerait les acteurs du système immunitaire (dont le complément) et de l'hémostase. Certaines hypothèses ont été proposées dans la littérature.

- ***Thrombophilie associée au syndrome inflammatoire aigu.*** Dans les cas de pneumonie sévère induite par le SRAS-CoV-2, les études suggèrent qu'une activation excessive et prolongée de la réponse immunitaire marquée par un relargage important de cytokines/chimiokines et le recrutement massif des cellules du système immunitaire créerait un environnement inflammatoire propice à une détérioration du tissu alvéolaire [Li *et al.*, 2020b]. Le sepsis représenté par cette réaction inflammatoire généralisée déclenche alors une cascade d'activation des facteurs de la coagulation dans le lit pulmonaire pouvant secondairement perturber l'hémostase de façon systémique. Plusieurs virus et agents pathogènes sont connus pour induire des coagulopathies d'intensité variable. Cependant, le dommage des cellules endothéliales induit par les thromboses associées au SRAS-CoV-2 présente davantage de similitudes avec le SRAS-CoV-1 et le MERS-CoV [Giannis *et al.*, 2020].
- ***Thrombophilie associée à l'interaction directe du SRAS-CoV-2 avec les cellules de l'hôte.*** Le SRAS-Cov-2 infecte les cellules de l'hôte en utilisant comme récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE-2) qui est exprimée dans plusieurs tissus, dont l'épithélium alvéolaire des poumons, les entérocytes du petit intestin et les cellules endothéliales artérielles et veineuses [Varga *et al.*, 2020; Hamming *et al.*, 2004]. Il est donc possible que le SRAS-CoV-2 interagisse directement avec les cellules endothéliales menant à une activation excessive et prolongée de la cascade de la coagulation et des plaquettes, ainsi qu'à l'activation des cellules immunitaires incluant les

leucocytes, mais surtout les neutrophiles et les monocytes. Il est aussi envisagé que le virus interagisse directement avec les plaquettes, par des récepteurs PRR (*pathogen recognition receptors*) [Amgalan et Othman, 2020; Hottz *et al.*, 2018; Assinger, 2014]. Cette interaction induirait l'activation des plaquettes et le relargage d'une grande variété de molécules ayant une activité procoagulante/profibrinolytique et possiblement antivirale.

Bien que ces hypothèses restent à valider, des observations cliniques rapportées dans la littérature indiquent un état d'hypercoagulabilité. En effet, l'examen de biopsies de poumons de patients décédés de la COVID-19 montrait la présence d'exsudats fibrineux au niveau des alvéoles et d'occlusion des microvaisseaux [Luo, 2020; Tian *et al.*, 2020]. De plus, les D-dimères étant des produits de dégradation de la fibrine, l'observation d'une concentration plasmatique très élevée de ceux-ci chez certains sujets atteints de la COVID-19 est le signe incontestable d'une forte activation de la cascade de la coagulation.

En résumé - Question d'évaluation #2 :

- *Certaines études suggèrent que le virus SRAS-CoV-2 infecterait de façon préférentielle les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.*
- *Le dommage endothélial induit par le SRAS-Cov-2 entraînerait une forte activation locale des plaquettes et des facteurs de la coagulation, menant à la formation de thrombose (obstruction) des microvaisseaux et à une hypoxie et nécrose tissulaire locale.*
- *Ce phénomène d'hypercoagulation vasculaire local est ce qui distingue l'infection par le virus SRAS-CoV-2 des infections avec d'autres virus pour lesquelles une coagulation intravasculaire disséminée est classiquement observée.*

Question d'évaluation #3

**L'état d'hypercoagulation corrèle-t-il avec la sévérité de la COVID-19 ?
Pourrait-il être utilisé comme un marqueur de mauvais pronostic ?**

État actuel des connaissances scientifiques

Plusieurs études suggèrent une association entre l'anomalie de certains paramètres de la coagulation et un pronostic défavorable de la COVID-19 telles que la mortalité, la thromboembolie veineuse (TEV) ou la sévérité de l'infection [Chen *et al.*, 2020c; Cui *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2020; Henry *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Ranucci *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020a; Tang *et al.*, 2020b; Wang *et al.*, 2020a; Yin *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020b]. Il est toutefois important de noter que la majorité de ces études sont rétrospectives, non contrôlées et de nature observationnelle, avec un faible nombre de patients. De plus, la majorité des patients souffraient de comorbidités, un facteur confusionnel pour lequel aucun contrôle n'a été effectué.

Sévérité de la COVID-19 (tableau 3, annexe B)

- Une concentration élevée de D-Dimères et du fibrinogène a été observée chez les patients présentant les formes les plus sévères de la maladie [Chen *et al.*,

2020c; Cui *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2020; Helms *et al.*, 2020; Henry *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Ranucci *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020a; Tang *et al.*, 2020b; Wang *et al.*, 2020a; Yin *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020b].

- Dans l'étude de Han *et al.* [2020], la concentration de D-dimères était près de 10 fois plus élevée chez les patients atteints de la forme sévère et critique de la maladie que chez ceux atteints de la forme modérée. D'autres études rapportent plutôt des augmentations de l'ordre de 5 fois [Huang *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020a]
- Dans 4 études, lors de la progression vers un état plus sévère, on a observé un allongement du temps de prothrombine et de céphaline activée ², une diminution du facteur VIII et du facteur de von Willebrand et une numération plaquettaire basse, mais de façon plus variable [Lippi *et al.*, 2020; Panigada *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020b; Yin *et al.*, 2020].

Thromboembolie veineuse (TEV) et autres événements thrombotiques (tableau 3, annexe B)

- Les événements thrombotiques semblent être une complication fréquente de la COVID-19. Ainsi, parmi 184 patients atteints de la COVID-19 admis aux soins intensifs de 3 hôpitaux hollandais, 18 cas d'embolies pulmonaires, 3 cas d'événements thromboemboliques n'impliquant pas le poumon et 3 événements thrombotiques artériels (AVC ischémique) ont été dénombrés [Klok *et al.*, 2020]. Malgré une prophylaxie antithrombotique standard, le risque cumulatif de thromboses veineuses et artérielles était de 49 %. L'embolie pulmonaire était la complication la plus fréquente (87 %). Les complications thrombotiques étaient associées à un risque accru de mortalité (HR 5,4; 95% CI 2,4-12). Le lien entre la fréquence des événements thrombotiques et un état d'hypercoagulation n'a toutefois pas été étudié dans cette étude.
- Les manifestations cliniques et les paramètres de laboratoire de patients avec un syndrome de détresse respiratoire aigu (ARDS) lié à la COVID-19 (n = 77) ou à un autre type de virus ou bactérie (n = 145) ont été comparés par Helms *et al.* [2020]. Après appariement des patients selon leurs caractéristiques cliniques, cette étude révèle que le nombre de complications thrombotiques diagnostiquées est significativement plus élevé chez les patients atteints de la COVID-19 comparativement aux patients non atteints (n = 9 vs n = 7; $p = 0,04$), et ce particulièrement pour les embolies pulmonaires (n = 9 vs n = 3; $p = 0,01$) sans toutefois établir un lien avec un état d'hypercoagulation [Helms *et al.*, 2020].
- Un lien entre les paramètres de coagulation et la présence de TEV a été établi par Cui *et al.* [2020] qui ont déterminé qu'une concentration de D-dimères supérieure à 2 µg/ml avait une valeur prédictive positive de 72,7 % pour le

² En Anglais, APTT pour activated partial thromboplastin time

développement de TEV et de 86,7 % lorsque la concentration de D-dimères atteint 3,5 µg/ml.

- Leonard-Lorant *et al.* rapportent également un lien entre un niveau de D-dimères élevé et la présence d'embolie pulmonaire chez les patients atteints de la COVID-19 [Leonard-Lorant *et al.*, 2020]. En effet, le niveau de D-dimères médian était de 6 110 (\pm 4 905) µg/l chez les patients atteints d'embolie pulmonaire alors qu'il était de 1 920 (\pm 3 674) µg/l chez les patients qui ne souffraient pas de cette complication ($p < 0,001$). Chez ces patients, une concentration de D-dimères supérieure à 2 660 µg/l était prédictive du développement d'embolie pulmonaire avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 67 %.

Taux de mortalité de la COVID-19 (tableau 2, annexe B)

- Une mortalité plus élevée a également été associée à la présence de fortes concentrations de D-dimères [Henry *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020a; Tang *et al.*, 2020b]. En effet, un taux de mortalité à 28 jours de plus de 50 % a été observé lorsque la concentration de D-dimères est égale ou supérieure à 3,0 µg/ml [Tang *et al.*, 2020a]. Zhang *et al.* démontre aussi qu'une concentration de D-dimères supérieure à 2,0 µg/ml semble prédire la mortalité intrahospitalière avec une sensibilité de 92,3 % et une spécificité de 83,3 % [Zhang *et al.*, 2020b].

De nombreuses lettres à l'éditeur ou commentaires portent également sur la gestion des thromboses liées au SRAS-CoV-2. Dans ces publications non révisées par des pairs, la majorité des experts soulignent la grande importance de surveiller et de contrôler la survenue d'événements thrombotiques lors de la prise en charge des patients [Arachchillage et Laffan, 2020; Asakura et Ogawa, 2020; Barrett *et al.*, 2020; Dolhnikoff *et al.*, 2020; Kollias *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020c; Lillicrap, 2020; Moore *et al.*, 2020; Porfidia et Pola, 2020; Spyropoulos *et al.*, 2020; Thachil, 2020; Wang *et al.*, 2020c]. Selon la plupart d'entre eux, une surveillance accrue des paramètres de la coagulation, plus particulièrement le temps de prothrombine, la fibrine et les D-dimères dès l'admission en centre hospitalier pourraient permettre d'optimiser la prise en charge et de prédire l'évolution de la pathologie.

En résumé - Question d'évaluation #3 :

- *Des taux de D-dimères jusqu'à 10 fois plus élevés ont été observés chez des patients atteints de la forme sévère de la COVID-19.*
- *Des taux de D-dimères élevés (et de fibrinogène) ont une valeur prédictive positive élevée pour le développement de thrombose.*
- *Des taux de D-dimères élevés ont été associés à une plus grande mortalité.*
- *Selon l'opinion d'experts publiée dans des lettres à l'éditeur, une surveillance étroite des paramètres de la coagulation, dès l'admission à l'hôpital, permettrait d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de la COVID-19.*

Question d'évaluation #4

Quelles sont les options de prise en charge envisagées pour la prévention et la gestion des thromboses chez les patients atteints de la COVID-19 ?

L'anticoagulothérapie est-elle une option thérapeutique pour le traitement des personnes atteintes de la COVID-19 ?

Prévention et traitement des thromboses (*indépendamment d'une infection par le SRAS-Cov-2*)

La prise en charge des patients hospitalisés à risque de développer des thromboses ou présentant des signes de thromboses, comprend différentes démarches médicamenteuses ou non médicamenteuses. Les anticoagulants les plus largement utilisés pour le traitement préventif ou thérapeutique des thromboses sont à base d'héparine.

Prévention et traitement des thromboses chez les patients atteints de COVID-19

Les études cliniques permettant d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements utilisés pour prévenir les événements thrombotiques lors d'une infection à SRAS-CoV-2 sont peu nombreuses (n = 8 sélectionnées) et de nature observationnelle (faible qualité méthodologique). Aucune donnée issue d'essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur des stratégies spécifiques d'anticoagulothérapie n'a été rapportée à ce jour.

Héparine

- L'étude de Tang *et al.* a rapporté que lorsque les concentrations de D-dimères atteignaient 3 µg/ml, le traitement prophylactique à l'aide d'héparine de faible poids moléculaire (Enoxaparine 40-60 mg/jour) permettait de réduire la mortalité à 28 jours selon un rapport de cote de 0,442 ($p = 0,017$) [Tang *et al.*, 2020a]. Lorsque la concentration de D-dimères atteignait 4 µg/ml, un rapport de cote de 0,412 était obtenu par la thromboprophylaxie ($p = 0,011$). Selon les observations d'experts rapportées dans des lettres à l'éditeur et commentaires, des doses élevées d'héparine sont requises pour éviter les thromboses chez certains patients atteints de la COVID-19 [Beun *et al.*, 2020; Ranucci *et al.*, 2020; Thachil, 2020]. Dans d'autres publications non révisées par les pairs, certains experts mettent toutefois en garde contre l'utilisation de doses élevées d'héparine puisqu'elles pourraient entraîner des hémorragies [Cattaneo *et al.*, 2020; Thachil *et al.*, 2020d].
- Paranjpe *et al.* ont réalisé une étude observationnelle sur une cohorte de 2 773 patients atteints de la COVID-19 hospitalisés au Mount Sinai Health System à New York [Paranjpe *et al.*, 2020]. Parmi eux, 28 % ont reçu un anticoagulant sous forme oral, sous-cutané ou intraveineux durant leur séjour. Le temps médian entre l'hospitalisation et le début de la thérapie était de 2 jours (écart interquartile : 0-5 jours). Le taux de mortalité chez les patients sous anticoagulant et ceux qui n'en recevaient pas était similaire (22,5 % et 22,8 % respectivement). Les patients sous anticoagulant étaient plus susceptibles

d'être intubés (29,8 % vs 8,1 %; $p < 0,001$). Le taux de mortalité était de 29,1 % chez les patients ventilés qui recevaient un anticoagulant comparativement à un taux de 62,7 % chez ceux non traités, mais ventilés. Le taux d'hémorragies importantes n'était pas significativement différent entre les groupes de patients avec et sans anticoagulant (3 % et 2 % respectivement). Bien qu'intéressantes, ces données ne permettent pas d'établir de conclusion sur l'efficacité d'un anticoagulant chez les patients atteints de la COVID-19. En effet, l'étude présente plusieurs biais méthodologiques, dont l'imprécision quant aux types d'anticoagulants utilisés, l'absence de classification des patients selon la sévérité de la maladie sur la base d'indicateurs définis et le non-ajustement pour le biais de temps immortel.³

Un ECR multicentrique dirigé par une équipe de Toronto est en cours (phase de recrutement) afin de déterminer les effets d'une anticoagulation thérapeutique à base d'héparine de faible poids moléculaire ou non fractionnée comparés aux soins standards, sur l'admission aux soins intensifs, les complications et la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19⁴. Au moins 13 autres ECR portant sur l'anticoagulation et la COVID-19 ont été répertoriés dans la base de données *clinicaltrials.gov*. Beaucoup plus solides sur le plan méthodologique, ces études permettront possiblement d'apporter des réponses plus claires à la question d'intérêt.

Activateur du plasminogène tissulaire (t-PA)

- L'étude de cas de Wang *et al.* [Wang *et al.*, 2020b] suggère quant à elle que le traitement par t-PA (Alteplase) a mené à une amélioration de l'état de santé chez 3 patients atteints de la COVID-19. Toutefois, cette amélioration était transitoire et son effet s'est estompé lorsque l'infusion a été interrompue. En effet, même si l'action antifibrinolytique déclenchée par le t-PA a permis de dégrader les caillots de fibrine en fragments solubles, le ou les élément(s) déclencheur(s) de la formation de ces caillots n'en a (ont) pas été pour autant éliminé(s).

D'autres études sont attendues afin de bien caractériser l'efficacité et l'innocuité de ces options thérapeutiques. Toutefois, les experts qui se sont prononcés par le biais de communications brèves et de lettres à l'éditeur sont majoritairement en faveur de l'utilisation d'une anticoagulothérapie à base d'héparine de faible poids moléculaire afin de prévenir les événements thrombotiques [Arachchilage et Laffan, 2020; Asakura et Ogawa, 2020; Barrett *et al.*, 2020; Dolhnikoff *et al.*, 2020; Kollias *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020c; Lillicrap, 2020; Moore *et al.*, 2020; Porfidia et Pola, 2020; Spyropoulos *et al.*, 2020; Thachil, 2020; Wang *et al.*, 2020c]. Il est à noter qu'en plus de sa fonction anticoagulante, l'héparine possède aussi des propriétés anti-inflammatoires [Mousavi *et al.*, 2015]. Plusieurs mises en garde sont par ailleurs formulées afin qu'un suivi adéquat

³ Les patients qui reçoivent le traitement à l'étude ne sont suivis que s'ils survivent pendant toute la durée du délai. Ainsi, aucun patient du groupe 'anticoagulothérapie à l'étude' ne peut mourir avant de recevoir son traitement. Dans le cas contraire, le patient aurait été assigné dans l'autre groupe ("traitement alternatif"). Le temps de survie chez les patients sous anticoagulothérapie apparaît donc plus long du fait du temps de survie accumulé avant le début de la thérapie.

⁴ NCT04362085 t, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362085>

soit mis en place pour éviter les effets indésirables liés à l'anticoagulothérapie, tels que des hémorragies.

Conduite thérapeutique au Québec

Selon les experts québécois consultés dans le cadre du présent travail, tous les patients hospitalisés au Québec en raison de la COVID-19 reçoivent automatiquement une thromboprophylaxie standard dès leur admission. Celle-ci consiste en une première injection sous-cutanée d'héparine de faible poids moléculaire dont la dose est fonction du poids du patient. Par la suite, le schéma thérapeutique est adapté selon l'état de santé du patient et son niveau de risque thrombotique. Selon certains experts consultés, les protocoles empiriques d'anticoagulothérapie peuvent varier selon les hôpitaux, puisqu'il n'existe présentement aucun consensus pour le traitement préventif ou thérapeutique des thromboses chez les patients atteints de la COVID-19. L'hôpital Maisonneuve-Rosemont a émis des recommandations (annexe C) qui sont résumées ci-dessous :

- Pour les patients ayant un risque de thrombose modéré ou élevé associé à la COVID-19, une thromboprophylaxie standard à base d'héparine de faible poids moléculaire est recommandée. Cette dose est ajustée selon le poids du patient et la valeur de la clairance de créatinine.
- Pour les patients préalablement traités à l'aide d'anticoagulants oraux, un passage à des doses thérapeutiques d'héparine de faible poids moléculaire est recommandé.
- Pour les patients présentant plusieurs facteurs de risque de thrombose ou un profil hypercoagulable, il serait envisageable, sur la base de données empiriques, d'augmenter les doses d'héparine de faible poids moléculaire. Une majoration de la posologie du traitement pourrait être considérée si la thromboprophylaxie s'avérait inefficace ou si la présence d'événements thrombotiques était identifiée par imagerie. Les paramètres de coagulation qui font l'objet d'un suivi chez ces patients sont principalement le temps de céphaline activé (TCA), le fibrinogène, les taux de D-dimères et de plaquettes.
- La détérioration clinique subite inattendue (ou autre signe clinique d'embolie pulmonaire sévère) ou la thrombose de circuit de cathéters de dialyse devraient mener à la considération d'une anticoagulation thérapeutique à base d'héparine de faible poids moléculaire.
- À plus long terme, il est recommandé de substituer le traitement par une thromboprophylaxie standard lorsque le risque thrombotique associé à la maladie diminue. La pertinence de poursuivre l'anticoagulation thérapeutique doit être évaluée selon l'état du patient, mais doit être remplacée par une prophylaxie standard si elle est cessée.
- Si possible, les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 et ayant recours à un traitement préventif ou thérapeutique à base d'héparine devraient être intégrés dans des protocoles de recherche. Ceci permettrait, ultérieurement, une prise en charge plus optimale et plus uniforme de ces patients.

Patients atteints de la COVID-19 en CHSLD ou en résidences privées pour aînés

Les experts consultés sont d'avis que les personnes âgées alitées en raison de la COVID-19 et vivants en CHSLD ou en résidences privées, pour laquelle un transfert dans un centre de soins aigus n'est pas approprié, devraient recevoir une thromboprophylaxie à l'aide d'héparine de faible poids moléculaire. L'approche thérapeutique devrait être la même que celle adoptée pour les patients atteints de la COVID-19 hospitalisés. Selon les experts consultés, la surveillance des patients sous thromboprophylaxie ne serait pas problématique en CHSLD. Elle est généralement faite par un pharmacien ou un médecin.

En résumé - Question d'évaluation #4 :

Les experts consultés ont rapporté des modalités de prise en charge (susceptibles d'être révisées en fonction de l'évolution des connaissances sur la COVID-19) des patients atteints de la COVID-19 au Québec qui se résument ainsi :

- *Une thromboprophylaxie standard à base d'héparine de faible poids moléculaire pour les patients hospitalisés et l'utilisation d'une dose intermédiaire chez les patients admis aux soins intensifs.*
- *L'initiation d'une thromboprophylaxie majorée, voire même une anticoagulation thérapeutique avec l'héparine de bas poids moléculaire ou l'héparine non fractionnée chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose (p. ex. taux de D-dimères élevés), et ce particulièrement lorsque la condition est critique.*
- *La considération d'une anticoagulation thérapeutique dans l'attente d'une confirmation d'un événement thrombotique, si possible par un examen d'imagerie lorsque la détérioration clinique est subite et inattendue (ou autre signe clinique d'embolie pulmonaire sévère)*
- *Tous les experts consultés sont d'avis que plus d'études sont requises afin de mieux guider la prise en charge thérapeutique à base d'héparine de faible poids moléculaire ou non fractionnée des patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19.*

Positions de sociétés savantes (annexe C)

Les anomalies de la coagulation et les complications thrombotiques associées à la COVID-19 ont incité plusieurs sociétés savantes (Canada⁵, Royaume-Unis [Thachil *et al.*, 2020a] et ⁶, France⁷ et en Italie [Marietta *et al.*, 2020] à suggérer des lignes directrices empiriques pour encadrer la gestion et le traitement des patients hospitalisés. De façon générale, ces lignes directrices proposent une stratification du niveau de risque est proposée en fonction des caractéristiques intrinsèques du patient et de la sévérité de la maladie pour mieux adapter le traitement. Celui-ci consiste majoritairement en une prophylaxie à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Dans le cas de

⁵ ACMTS : <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/eh0086-vte-prophylaxis-in-covid19-final.pdf>

⁶ <https://b-s-h.org.uk/media/18171/th-and-COVID-25-march-2020-final.pdf>

⁷ GIHP-GFHT : <https://site.geht.org/app/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT-3-avril-final.pdf>

thrombose itérative ou de détérioration sévère de l'état du patient, les lignes directrices soulignent qu'une anticoagulation thérapeutique à base d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée pourrait être envisagée (annexe C). Étant donné le peu de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de l'héparine pour traiter les thromboses associées à la COVID-19, certaines lignes directrices recommandent de rester vigilant par rapport au schéma d'administration du traitement, notamment pour le temps approprié de début du traitement et le dosage. La surveillance des paramètres hémostatiques est recommandée pour éviter le risque hémorragique, et ce de façon plus étroite lorsque des doses élevées d'héparine de bas poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée sont administrées.

Les recommandations publiées dans la littérature (annexe C) sont, dans l'ensemble, cohérentes avec les protocoles de soins utilisés au Québec. Elles devront néanmoins être réexaminées et, le cas échéant, mises à jour à la lumière des nouvelles données probantes qui seront issues des ECR en cours.

RÉFÉRENCES

- Amgalan A et Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered Questions. *J Thromb Haemost* 2020;
- Arachchillage DR et Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;
- Asakura H et Ogawa H. Potential of Heparin and Nafamostat Combination Therapy for COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;
- Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol* 2014;5:649.
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et la Fédération des médecins spécialistes du Québec. Guide de l'usage optimal des héparines de faible poids moléculaire pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux. Juillet 2017.
- Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *J Thromb Haemost* 2020;
- Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol* 2020;
- 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;
- 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;
- 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;
- Chen C, Chen C, Yan JT, Zhou N, Zhao JP, Wang DW. [Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020a;48(0):E008.
- Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020b;43(3):203-8.
- 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* 2020c;395(10223):507-13.

- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020d;368:m1091.
- 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;
- Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;
- Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020;127:104362.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7.
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;
- 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;
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;
- Hermans C et Lambert C. Impact of the COVID-19 pandemic on therapeutic choices in Thrombosis-Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;
- Hottz ED, Bozza FA, Bozza PT. Platelets in Immune Response to Virus and Immunopathology of Viral Infections. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:121.
- 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(10223):497-506.
- INESSS. COVID-19 et manifestations cutanées. Québec, Qc : INESSS; 2020.
- Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovascular Surg* 2005;39(2):123-33.
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;

- Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *British journal of haematology* 2020;
- Lazrak HH, Rene E, Elftouh N, Leblanc M, Lafrance JP. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017;18(1):187.
- Lee R. Factor V Leiden: a clinical review. *Am J Med Sci* 2001;322(2):88-102.
- Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pautet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology* 2020:201561.
- Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun* 2020a:102463.
- Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020b;
- Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020c;9(1):687-90.
- Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):786-7.
- Lim W, Crowther C, Wang L, Douketis JD, Schnurr T, Moreau C, et al. Serial Trough Anti-Xa Levels to Assess Low Molecular Weight Heparin Accumulation in Patients with Chronic Kidney Disease: Analysis of Crcl <30 ml/min from the Trivet Study. *Blood* 128(22):90.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8.
- Liu M, He P, Liu HG, Wang XJ, Li FJ, Chen S, et al. [Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020a;43(3):209-14.
- Liu W, Tao ZW, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020b;
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020c;63(3):364-74.
- Luo WY, H.; Gou, J.; Li, X.; Sun, Y.; Li, J.; Liu, L. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Preprints* 2020;

- Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus* 2020;
- Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost* 2020;
- Martineau J. Thromboprophylaxie et gestion périopératoire des anticoagulants. *Québec Pharmacie* 2007;54(6):29-36.
- Moore HB, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS, et al. Is There a Role for Tissue Plasminogen Activator (tPA) as a Novel Treatment for Refractory COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)? *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2020;20:20.
- Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Adv Pharmacol Sci* 2015;2015:507151.
- Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, Matthay MA. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002;346(17):1281-6.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;
- 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;
- Porfidia A et Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;
- Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 2011;9(2):120-38.
- Projean D, Lalonde S, Morin J, Nogues E, Seguin A, Vincent A, et al. Study of the bioaccumulation of tinzaparin in renally impaired patients when given at prophylactic doses - The STRIP study. *Thromb Res* 2019;174:48-50.
- Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM* 2020;
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;
- Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020;

- Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353(9159):1167-73.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160(22):3415-20.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(11):793-800.
- Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, Leizorovicz A. No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):1966-72.
- Spyropoulos AC, Ageno W, Barnathan ES. Hospital-based use of thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *The Lancet* 2020;
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020a;
- 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* 2020b;18(4):844-7.
- Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;
- 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* 2020a;18(5):1023-6.
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, Iba T. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020b;
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, Iba T. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020c;
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, et al. Type and dose of heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020d;
- Thrombose Canada. Unfractionated Heparin, Low Molecular Weight Heparin and Fondaparinux [site Web]. Disponible à : <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#> (consulté le 23 avril 2020).

- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):700-4.
- Tianxin XL, J.; Xu, F.; Cheng, N.; Liu, Y.; Qian, K. [Analysis of clinical features of 49 patients with new type of coronavirus pneumonia in Jiangxi]. *Chin J Respir Crit Care* 2020;
- 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):1417-8.
- 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* 2020a;
- Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost* 2020b;
- ang 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* 2020c;
- Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020d;
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;
- Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020;
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020;
- Yun LY, L., Zhiping, Q., et al. Clinical analysis of risk factors for severe patients with novel coronavirus pneumonia. *Chin J Infect Dis* 2020;38(E023)
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020a;
- Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020b;

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. *Lancet* 2020a;395(10229):1054-62.

Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann Palliat Med* 2020b;9(2):428-36.

ANNEXE A

Description des études sélectionnées

Tableau 1 Caractéristiques principales des études révisées par les pairs

RÉFÉRENCE	DEVIS	POPULATION	OBJECTIF DE L'ÉTUDE ET GROUPES COMPARÉS	PRISE EN CHARGE (RX)	RESULTATS D'INTÉRÊT	LIMITES
[Chen <i>et al.</i> , 2020c]	Étude observationnelle rétrospective	99 patients atteints de COVID-19 admis à l'hôpital	Exploration de l'épidémiologie et des caractéristiques cliniques de l'infection COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • oxygène (76%) • ventilation (17%) • CRRT (9%) • ECMO (3%) • antibiotique (71%) • antifongique (15%) • antiviral (76%) • glucocorticoïde (19%) • IgG IV (27%) 	<ul style="list-style-type: none"> • très variés, pour coagulation : • décompte plaquettaire • Temps de céphaline activée (TCA) • Temps de prothrombine (PT) • D-dimères 	<ul style="list-style-type: none"> • Devis sans comparateur • Nombre de patients • Sévérité variable de la maladie • Monocentrique
[Chen <i>et al.</i> , 2020d]	Étude observationnelle rétrospective	274 patients atteints de la COVID-19 admis à l'hôpital	Évaluation de la présentation clinique Comparaison des données entre : <ul style="list-style-type: none"> • décès (113) • survie (161) 	Selon l'état du patient : <ul style="list-style-type: none"> • oxygène • thérapie antimicrobienne empirique • dialyse au besoin 	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques cliniques • Résultats de laboratoire (résumé coagulation) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Plaquettes ○ Temps de céphaline activée (TCA) ○ Temps de prothrombine (TP) ○ Ratio international normalisé ○ D-dimères 	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de patients • Sévérité variable de la maladie • Variabilité des comorbidités présentes • monocentrique
[Cui <i>et al.</i> , 2020]	Étude observationnelle	81 patients atteints de pneumonie à COVID-19	Explorer l'incidence de la thromboembolie veineuse (VTE) afin de déterminer les différences entre les patients développant cette complication ou non	Thérapie antivirale	<ul style="list-style-type: none"> • Temps de prothrombine (PT) • Temps de céphaline activée (TCA) • Temps de thrombine (TT) • Ratio international normalisé (INR) • Concentration fibrinogène • Concentration D-dimères 	<ul style="list-style-type: none"> • Devis sans comparateur (rapport bref) • Étude rétrospective • Nombre de patients • Monocentrique • Certains patients toujours hospitalisés au moment de la publication
[Guan <i>et al.</i> , 2020]	Étude observationnelle rétrospective	1099 patients atteints de COVID-19 admis à l'hôpital en Chine (30 provinces)	Évaluation de la présentation clinique Comparaison des données entre : <ul style="list-style-type: none"> • sévères (173) vs non sévères (926) • soins intensifs et/ou ventilation mécanique et/ou mort (67) vs Non (1032) 	<ul style="list-style-type: none"> • antibiotique (58%) • Oseltamivir (35,8%) • antifongique (2,8%) • glucocorticoïde (18,6%) • oxygène (41,3%) • ventilation (6,1%) • ECMO (0,5%) • renal repl. thérapie (0,8%) • IgG IV (13,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • très variés pour coagulation : • décompte plaquettaire • D-dimères 	<ul style="list-style-type: none"> • Devis sans comparateur • Sévérité variable de la maladie • prise en charge variable

RÉFÉRENCE	DEVIS	POPULATION	OBJECTIF DE L'ÉTUDE ET GROUPES COMPARÉS	PRISE EN CHARGE (RX)	RESULTATS D'INTÉRÊT	LIMITES
[Han <i>et al.</i> , 2020]	Étude cohorte prospective	94 patients atteints de COVID-19	Évaluer les paramètres de coagulation chez les patients atteints de COVID-19. Comparaison des données de : <ul style="list-style-type: none"> • 94 patients atteints de COVID-19 • 40 personnes en santé 	Inconnu	<ul style="list-style-type: none"> • Temps de céphaline activée (TCA) • Activité antithrombine (AT) • Produit de dégradation fibrine/fibrinogène (FDP) • Ratio international normalisé (INR) • Temps de prothrombine (PT) • Activité temps de prothrombine (PT-act) • Temps de thrombine (TT) • Concentration fibrinogène • Concentration D-Dimère 	<ul style="list-style-type: none"> • Devis non randomisé • Nombre de patients • Aucune information sur les Rx concomitants • Monocentrique
[Helms <i>et al.</i> , 2020]	Étude observationnelle prospective	150 patients atteints de COVID-19 admis à l'hôpital	Évaluer le risque thrombotique dans les cas sévères Comparaison des données entre : <ul style="list-style-type: none"> • ARDS COVID • ARDS non COVID 	<ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir + ritonavir (60%) • remdesivir (5,3%) • hydroxychloroquine (32,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Événements thrombotiques • coagulation des filtres de dialyse • durée de vie des circuits de dialyse • coagulation des appareils ECMO • Complications hémorragique • Résultats des tests de coagulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Devis sans comparateur • Sévérité variable de la maladie • Variabilité des comorbidités présentes • Variabilité dans la prise en charge
[Henry <i>et al.</i> , 2020]	Méta-analyse 21 études, 2984 patients atteints de COVID-19 [Chen <i>et al.</i> , 2020a; Chen <i>et al.</i> , 2020b; Fan <i>et al.</i> , 2020; Guan <i>et al.</i> , 2020; Huang <i>et al.</i> , 2020; Liu <i>et al.</i> , 2020a; Liu <i>et al.</i> , 2020b; Liu <i>et al.</i> , 2020c; Qian <i>et al.</i> , 2020; Qin <i>et al.</i> , 2020; Qu <i>et al.</i> , 2020; Ruan <i>et al.</i> , 2020; Tianxin, 2020; Wang <i>et al.</i> , 2020a; Wang <i>et al.</i> , 2020d; Wu <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2020; Young <i>et al.</i> , 2020; Yun, 2020; Zhang <i>et al.</i> , 2020a; Zhou <i>et al.</i> , 2020a]		Analyser les résultats anormaux de laboratoire afin de définir les paramètres permettant de déterminer les patients dont la maladie évoluera vers : <ul style="list-style-type: none"> • Sévère vs non sévère • Survie vs décès 	Très variable	<ul style="list-style-type: none"> • Hématologie • Biochimie • Coagulation • Biomarqueurs de l'inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Définitions variables de sévérité • 6 études avec une cédule de collecte de spécimens mal définie • Pas d'analyse du risque de biais • Description limitée des méthodes et de la performance des tests utilisés
[Huang <i>et al.</i> , 2020]	Étude observationnelle rétrospective	41 patients atteints de COVID-19 admis à l'hôpital	Évaluation de la présentation clinique Comparaison des données entre : <ul style="list-style-type: none"> • soins intensifs (13) • sans soins intensifs (28) 	<ul style="list-style-type: none"> • antiviraux (93%) • antibiotique (100%) • renal repl. (7%) • Oxygène (100%) • ventilation (5%) • Ecmo (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • très variés pour coagulation : • décompte plaquettaire • D-dimères • temps de prothrombine (PT) • Temps de céphaline activée (TCA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Devis sans comparateur • Nombre de patients • Sévérité variable de la maladie
[Klok <i>et al.</i> , 2020]	Étude observationnelle rétrospective	184 patients atteints de pneumonie à COVID-19	Évaluer l'incidence de la thromboembolie veineuse et des complications thrombotiques artérielles afin	Thrombo-prophylaxie (régimes différents selon l'hôpital)	<ul style="list-style-type: none"> • Embolie pulmonaire (PE) • Thrombose veineuse profonde • AVC ischémique • Infarctus du myocarde 	<ul style="list-style-type: none"> • Devis sans comparateur • Étude rétrospective • Nombre de patients

RÉFÉRENCE	DEVIS	POPULATION	OBJECTIF DE L'ÉTUDE ET GROUPES COMPARÉS	PRISE EN CHARGE (RX)	RESULTATS D'INTÉRÊT	LIMITES
			d'identifier des facteurs de risques		<ul style="list-style-type: none"> Embolie artérielle systémique 	<ul style="list-style-type: none"> Changement de protocole de prise en charge durant l'étude Influence possible des thérapies sur la prise en charge
[Li <i>et al.</i> , 2020a]	Série de cas	13 patients atteints de COVID-19 modéré, sévère ou critique	Évaluation de l'effet de l'inhalation par atomisation du plasminogène lyophilisé. Un seul groupe à l'étude	Inconnu	Évolution des symptômes <ul style="list-style-type: none"> Lésions pulmonaires Saturation oxygène Rythme cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> Devis sans comparateur Nombre de patients Sévérité variable de la maladie Monocentrique Peu d'information sur la prise en charge
[Panigada <i>et al.</i> , 2020]	Étude observationnelle	24 patients atteints de COVID-19 admis aux soins intensifs	Collecter des observations de viscoélasticité chez les patients	inconnu	<ul style="list-style-type: none"> Temps de prothrombine (PT) Temps de céphaline activée (TCA) D-dimère fibrinogène Antithrombine Activité protéine C réactive Protéine S Facteur VIII Facteur vWB cofacteur ristocetin 	<ul style="list-style-type: none"> Devis sans comparateur Nombre de patients Sévérité variable de la maladie Monocentrique Peu d'information sur la prise en charge
[Ranucci <i>et al.</i> , 2020]	Étude observationnelle prospective	16 patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aigu (ARDS) lié à la COVID-19	Caractériser le profil de coagulation chez les patients atteints d'ARDS lié à la COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> Thrombo-prophylaxie (4000 IU LMWH, nandroparine calcium puis, 6000 IU LMWH) Concentré AT (si AT <70%) Clopidogrel (si plaquettes >400 000 cell./ul) Hydroxyl-choloquine Thérapie antivirale propofol ou midazolam 	<ul style="list-style-type: none"> Temps de céphaline activée (TCA) Activité antithrombine (AT) Ratio international normalisé (INR) Décompte plaquettaire Concentration fibrinogène Concentration D-dimères 	<ul style="list-style-type: none"> Devis sans comparateur (rapport bref) Nombre de patients Monocentrique Nombreux Rx utilisés
[Tang <i>et al.</i> , 2020a]	Étude observationnelle rétrospective	449 patients atteints de COVID-19 sévère	Valider l'utilité du score SIC et autres paramètres de coagulation pour identifier les patients pouvant bénéficier de l'anticoagulothérapie Comparaison des données entre : <ul style="list-style-type: none"> Survivants Non survivants 	99 (22%) héparine ≥ 7 jours 94 LMWH (40-60 mg enoxaparin/jour) 5 UFH (10000-15000 U/ jour)	<ul style="list-style-type: none"> Médication Mortalité 28 jours Paramètres de coagulation <ul style="list-style-type: none"> Temps de prothrombine (PT) Décompte plaquettaire SOFA Concentration D-dimère 	<ul style="list-style-type: none"> Devis sans comparateur Étude rétrospective Monocentrique Changement de protocole de prise en charge durant l'étude Influence possible des thérapies sur la prise en charge

RÉFÉRENCE	DEVIS	POPULATION	OBJECTIF DE L'ÉTUDE ET GROUPES COMPARÉS	PRISE EN CHARGE (RX)	RESULTATS D'INTÉRÊT	LIMITES
[Tang <i>et al.</i> , 2020b]	Étude observationnelle rétrospective	183 Patients atteints de pneumonie à COVID-19	Différence dans les paramètres de coagulation entre : <ul style="list-style-type: none"> Survivants Non survivants 	Thérapie antivirale	<ul style="list-style-type: none"> Temps de prothrombine (PT) Temps de céphaline activée (TCA) Activité antithrombine (AT) Concentration fibrinogène Concentration produit de dégradation de la fibrine (FDP) Concentration D-dimères 	<ul style="list-style-type: none"> Devis sans comparateur Étude rétrospective Nombre de patients Monocentrique Certains patients toujours hospitalisés au moment de la publication
[Wang <i>et al.</i> , 2020a]	Étude observationnelle rétrospective	138 patients atteints de la COVID-19 admis à l'hôpital	Évaluation de la présentation clinique Comparaison des données entre : <ul style="list-style-type: none"> soins intensifs (13) sans soins intensifs (28) 	<ul style="list-style-type: none"> antiviraux (89,9%) glucocort. (44,9%) CKRT (1,45%) Oxygène (76,81%) NIV (10,9%) IMV (12,32%) ECMO (2,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> très variés pour coagulation : décompte plaquettaire D-dimères temps de prothrombine (PT) Temps de céphaline activée (TCA) 	<ul style="list-style-type: none"> Devis sans comparateur Nombre de patients Sévérité variable de la maladie monocentrique
[Wang <i>et al.</i> , 2020b]	Série de cas	3 patients atteints de COVID-19 très sévère avec syndrome de détresse respiratoire aigu (ARDS)	Évaluation de l'effet de l'activateur du plasminogène tissulaire (t-PA; Alteplase) Un seul groupe à l'étude	Tous sous ventilation mécanique #1 : Hydroxy-chloroquine, azithromycin, t-PA, héparine, norepinephrine, phenylephrine, vasopressin #2 : Hydroxy-chloroquine, azithromycin, t-PA, héparine #3 : Hydroxy-chloroquine, azithromycin, héparine, t-PA,	Évolution des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> Devis sans comparateur Nombre de patients Sévérité variable de la maladie Monocentrique
[Wu <i>et al.</i> , 2020]	Étude observationnelle rétrospective	201 patients atteints de pneumonie COVID-19 admis à l'hôpital	Évaluation de la présentation clinique Comparaison des données entre : <ul style="list-style-type: none"> ARDS (84) vs sans ARDS (117) patients ARDS : décès (44) vs survie (40) 	<ul style="list-style-type: none"> oxygène (82,1%) antibio et antiviraux (97,5%) antioxydants (52,7%) Methylprednisolone (30,8%) immunomodulateurs (34,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> développement ARDS décès suite à ARDS Caractéristiques cliniques : <ul style="list-style-type: none"> plaquettes PT TCA D-dimère 	<ul style="list-style-type: none"> Devis sans comparateur Sévérité variable de la maladie Variabilité des comorbidités présentes Variabilité dans la prise en charge

RÉFÉRENCE	DEVIS	POPULATION	OBJECTIF DE L'ÉTUDE ET GROUPES COMPARÉS	PRISE EN CHARGE (RX)	RESULTATS D'INTÉRÊT	LIMITES
[Yin <i>et al.</i> , 2020]	Étude observationnelle rétrospective	553 patients atteints de COVID-19 sévère ou de pneumonie sévère	Comparaison des paramètres de coagulation entre : <ul style="list-style-type: none"> • 449 patients atteints de COVID-19 sévère et • 104 patients atteints de pneumonie sévère (non-COVID) 	99 (22%) héparine ≥ 7 jours 94 LMWH (40-60 mg enoxaparin/jour) 5 UFH (10000-15000 U/ jour)	<ul style="list-style-type: none"> • Temps de prothrombine (PT) • Décompte plaquettaire • Concentration D-Dimère • Mortalité 28 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • Mêmes patients que Tang 2020a • Étude rétrospective • Monocentrique • Changement de protocole de prise en charge durant l'étude • Influence possible des thérapies sur la prise en charge
[Zhang <i>et al.</i> , 2020b]	Étude observationnelle rétrospective	343 patients atteints de COVID-19 admis à l'hôpital	Déterminer si les niveaux de D-dimères peuvent prédire la mortalité	• très variable	• D-dimères	<ul style="list-style-type: none"> • Devis sans comparateur • Sévérité variable de la maladie • Variabilité des comorbidités présentes • Variabilité dans la prise en charge
[Zhou <i>et al.</i> , 2020b]	Étude observationnelle	17 patients atteints de COVID-19	Analyse la relation entre la progression de la maladie et plusieurs facteurs cliniques et de laboratoire. Comparaison des données pour les patients dont l'état de santé est : <ul style="list-style-type: none"> • Stable • En détérioration 	Thérapie antivirale (Lopinavir / Ritonavir) Corticostéroïdes en cas de pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> • Données épidémiologiques • Symptômes cliniques • Tomodensitométrie du thorax • Globules blancs • Protéine C-réactive • D-Dimère • Albumine • Lactate déshydrogénase • Décompte lymphocytaire • Décompte cellule CD4+ • Décompte cellule CD8+ 	<ul style="list-style-type: none"> • Devis sans comparateur • Nombre de patients • Sévérité variable de la maladie • Monocentrique

ANNEXE B

Extraction des données, paramètres de coagulation

Tableau 2 Tendence de variation des paramètres de coagulation entre les pronostics défavorables et favorables

	[Tang <i>et al.</i> , 2020b]	[Tang <i>et al.</i> , 2020a]	[Yin <i>et al.</i> , 2020]	[Henry <i>et al.</i> , 2020]	[Cui <i>et al.</i> , 2020]	[Ranucci <i>et al.</i> , 2020]	[Han <i>et al.</i> , 2020]	[Zhou <i>et al.</i> , 2020b]	[Guan <i>et al.</i> , 2020]	[Huang <i>et al.</i> , 2020]	[Wang <i>et al.</i> , 2020a]	[Chen <i>et al.</i> , 2020d]	[Helms <i>et al.</i> , 2020]	[Wu <i>et al.</i> , 2020]	
	non-survivant (21) vs survivant (162)	non survivant (134) vs survivant (315)	COVID (449) vs Non COVID (104)	Sévère vs non sévère ou survivant vs non survivant	VTE (20) vs Non VTE (61)	7 jours (16) vs base (16)	COVID (94) vs Ctrl (40)	Détérioration (5) vs stable (12)	Sévère (173) vs. non sévère (926)	Soins intensifs (13) vs. admission générale (28)	Soins intensifs (36) vs. admission générale (102)	non survivant (113) vs survivant (161)	ARDS COVID (77) vs ARDS non COVID (145)	Sans ARDS (n=17) vs avec ARDS (n=84)	Décès ARDS (n=44) vs survivants ARDS (n=40)
PT	↑	↑	=	↑ n=429	=		=			↑	=	↑	↑	↓	=
CPA	=				↑	↑	=			=	=	=	↓	=	↓
AT	=					↑	↓	□					↑		
FDP	↑						↑	□							
D-dimères	↑	↑	=	↑ n=1001	↑	↓	↑	=	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Décompte Plaquettaire		↓	↑	↓ n=1894	=	=			↓		=	↓	↑	=	=
TT							=								
INR						=	=					=			
Fibrinogène	=	□				↓	↑	□					↑		
PT-act							↓	□							
Mortalité 28 jours			↑	□	□	□	□	□	↑	↑					

PT : Temps de prothrombine, TCA : temps de céphaline activée, AT, Activité antithrombine, FDP : produit de dégradation fibrine/fibrinogène, TT : Temps de thrombine, INR : Ratio international normalisé, PT-act : Activité temps de prothrombine, VTE : Thromboembolie veineuse

Tableau 3 Comparaison des paramètres de coagulation entre les survivants et les non survivants à la COVID-19

	[Tang <i>et al.</i> , 2020b]			[Tang <i>et al.</i> , 2020a]			[Henry <i>et al.</i> , 2020]			[Chen <i>et al.</i> , 2020d]			[Wu <i>et al.</i> , 2020]		
	survivants (n=62)	non survivants (n=21)	p	survivants (n=315)	non survivants (n=134)	p	néutro (cas)	VMD survivants vs non survivants	p	survivants (n=161)	non survivants (n=113)	p	survivants (n=40)	non survivants (n=44)	p
										% des patients à l'extérieur des valeurs normales					
PT (sec)	136 130-143	155 144-163	<0,001	146 ±21	165 ±84	<0,001	2 (243)	0,94 (0,41; 1,48)	0,16	139 132-144	155 144-173	nd	11,5 10,95-12,45	11,60 11,1-12,45	0,87
OPA (sec)	412 36,9-44,0	448 40,2-51,0	0,086							41,0 36,9-44,0	40,6 35,6-46,9	nd	29,60 24-35,75	24,10 22,2-28,35	0,04
AT (%)	91 84-97	84 78-90	0,086												
FDP (µg/ml)	40 4,0-4,3	76 4,0-23,4	<0,001												
D-dimer (µg/ml)	0,61 0,35-1,29	2,12 0,77-5,27	<0,001	1,47 0,78-4,16	4,70 1,42-21,00	<0,001				>21 µg/ml 3/150 (2%)	>21 µg/ml 34/97 (35%)	nd	0,49 0,31-1,18	3,95 1,15-10,96	0,001
Plat Count (x10 ⁹ /L)				231 ±99	178 ±92	<0,001	3 (388)	-48,3 (-57,67; -38,93)	0,00	1980 1600-2360	1560 111,8-219,3	nd	204 137,25-262,75	162 110,50-231	0,1
Fib (g/l)	451 365-509	516 374-569	0,149												

PT : Temps de prothrombine, TCA : Temps de céphaline activée, AT, Activité antithrombine, FDP : produit de dégradation fibrine/fibrinogène, TT : Temps de thrombine, INR : Ratio international normalisé, PT-act : Activité temps de prothrombine, VIE : Thrombotest venouse, VMD : différence moyenne pondérée globale (mauvais pronostic)

Tableau 4 Comparaison des paramètres de coagulation entre différents états liés à la COVID-19

	[Yin <i>et al.</i> , 2020]			[Henry <i>et al.</i> , 2020]			[Raucci <i>et al.</i> , 2020]			[Hen <i>et al.</i> , 2020]			[Zhou <i>et al.</i> , 2020b]			[Bay <i>et al.</i> , 2020]	[Pang <i>et al.</i> , 2020]	[Chen <i>et al.</i> , 2020c]	[Guan <i>et al.</i> , 2020]		[Huang <i>et al.</i> , 2020]			[Mar <i>et al.</i> , 2020a]			[Mu <i>et al.</i> , 2020]				
	COVID (n=44)	NON COVID (n=104)	p	n'étude (cas)	WMD: Sévère vs non sévère	p	Niveau de base (n=16)	Après 7 jours (n=16)	p	COVID (n=94)	CTLR (n=40)	p	Stable (n=12)	Déterioré (n=5)	p	moyenne (n=5)	Moyenne (n=30)	Moyenne (n=30)	Sévère (n=173)	non-sévère (n=926)	Soins intensifs (n=13)	non soins intensifs (n=28)	p	Soins intensifs (n=36)	non soins intensifs (n=102)	p	Avec ARDS (n=84)	Sans ARDS (n=17)	p		
PT (sec)	152 ±50	162 ±52	0,068	4 (429)	0,94 (0,68-1,19)	0,24				1243 ±1,00	1208 ±5,28	0,678					ratio 1,16 (0,99-1,50)	11,3			122 (11,2-134)	107 (9,8-12,1)	0,012	132 (12,3-14,5)	129 (12,3-13,4)	0,37	1060 (10,1-11,5)	11,70 (11,1-12,45)	<0,001		
CPA (sec)				4 (429)	-1,11 (-2,33-0,10)	0,72	364 (29-41,6)	441 (42,1-47,4)	0,012	2901 ±2,93	2865 ±3,03	0,518					ratio 0,98 (0,78-1,24)	27,43			262 (22,5-33,9)	277 (24,8-34,1)	0,57	304 (28,0-33,5)	317 (29,6-33,5)	0,09	2975 (25,5-32,85)	26 (22,55-35)	0,13		
AT (%)							85 (65-91)	107 (81-130)	0,018	8546 ±14,43	9882 ±12,91	<0,001																			
FDP (µg/ml)										3383 ±82,28	155 ±1,09	<0,001																			
D-dimér (µg/ml)	194 (0,90-9,44)	252 (1,40-5,81)	0,14	9 (1001)	0,71 (0,48-0,94)	0,05	35 (25-65)	25 (1,6-28)	0,017	1036 ±25,31	026 ±0,18	<0,001	029 (10,11)	028 (0,11)	0,922	486 (138-100)	4877 (1,197-16,954)	0,9	≥0,5µg/ml 498%	≥0,5µg/ml 432%	24 (0,6-14,4)	05 (0,3-0,8)	0,0042	414 (1,91-12,24)	166 (1,01-2,85)	<0,001	052 (0,33-0,93)	1,16 (0,46-5,37)	<0,001		
Plat. Count (x10 ⁹ /L)	215 ±100	188 ±98	0,015	12 (1894)	-23,36 (-30,82-15,89)	0,02	271 (192-302)	320 (308-333)	0,463							270 (223-302)	348 (59-577)		137500 (99000-179500)	172000 (139000-212000)					142 (119-202)	165 (125-188)	0,78	178 (140-239)	187 (124,5-225)	0,73	
TT (sec)										1800 ±1,80	1834 ±0,92	0,137																			
NR							108 (0,98-1,11)	113 (1,08-1,19)	0,5	107 ±0,09	105 ±0,49	0,809																			
Fib (g/l)							794 (5,83-9,33)	582 (4,46-6,21)	0,001	502 ±1,53	290 ±0,53	<0,001				73 (6,9-76)															
PT-act (%)										8059 ±12,77	9686 ±26,92	0,001					680 (234-1344)														
Mortalité 28 jours (%)	29,80	15,40	0,003																												

PT: Temps de prothrombine, TCA: Temps de céphaline activée, AT: Activité antithrombine, FDP: produit de dégradation fibrine/fibrinogène, TT: Temps de thrombine, NR: Ratio international normalisé, PT-act: Activité temps de prothrombine, VTE: Thrombose veineuse, WMD: différence moyenne pondérée - globale (mauvais pronostic)

ANNEXE C.
Algorithmes empiriques de gestion proposés par les sociétés savantes de différents pays, ou hôpitaux pour les patients hospitalisés en raison de la COVID-19

Tableau 5 Recommandations de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont (Montréal, Québec)

Évaluation du risque thrombotique	Sans oxygénothérapie ou oxygénothérapie standard	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation mécanique (soins intensifs)	Précisions :
Risque standard	Prophylaxie standard	Prophylaxie ajustée au poids	Pour les patients aux soins intensifs <ul style="list-style-type: none"> • Considérer FSC, PTT, PT, fibrinogène et Ddimères aux 2 jours initialement ad stabilisation [Thachil <i>et al.</i>, 2020b; Thachil <i>et al.</i>, 2020c] • Suspecter une embolie pulmonaire chez tout patient présentant brutalement une aggravation respiratoire ou hémodynamique surtout en présence de dystrophie cardiaque droite de novo • Une augmentation graduelle de l'espace mort ne devrait pas être considérée à elle seule comme une manifestation d'une embolie pulmonaire [Nuckton <i>et al.</i>, 2002]
Risque élevé <ul style="list-style-type: none"> • Néoplasie active • Antécédent de thromboembolie provoquée ou non • Hypercoagulabilité marquée (ex : D-dimères > 3 mg/L ou fibrinogène > 10 g/L) • Thromboses répétées de filtre de thérapie de remplacement rénal • Thromboses répétées de cathéter non traitées par anticoagulation thérapeutique 	Prophylaxie standard	Prophylaxie intermédiaire <ul style="list-style-type: none"> * Rarement anticoagulation thérapeutique selon l'évaluation du risque de thrombose, de saignement et du potentiel de faiblesse si thromboembolie 	
Thromboembolie prouvée ou suspectée chez un patient ne pouvant pas subir de test diagnostique	Anticoagulation thérapeutique selon les recommandations habituelles		Prophylaxie <ul style="list-style-type: none"> • Éviter d'utiliser l'héparine non fractionnée même si DFGe ≤ 20 ml/min induisant sous thérapie de remplacement rénal aiguë ou chronique [Projean <i>et al.</i>, 2019] • Prophylaxie standard : utiliser OP-CEMTL-0043-Thromboprohylaxie et considérer le patient à risque élevé pour le choix de la molécule soit : <ul style="list-style-type: none"> ◦ <40kg : tinzaparine 2500 unités SC de ◦ 40-90kg : tinzaparine 3500 unités SC de ◦ >90kg : tinzaparine 4500 unités SC de • Prophylaxie ajustée au poids <ul style="list-style-type: none"> ◦ Tinzaparine 75 unités/kg SC de • Prophylaxie intermédiaire <ul style="list-style-type: none"> ◦ Tinzaparine 125 unités/kg SC de ◦ Si DFGe ≤ 20 ml/min et dose intermédiaire de tinzaparine > 8000 unités de considérer un dosage d'anti-Xa fait juste avant la troisième dose administrée (cible visée < 0,3 mU/L) [Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et la Fédération des médecins spécialistes du Québec; Lim <i>et al.</i>; Thrombose Canada] Anticoagulation thérapeutique <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulation selon les recommandations habituelles • Éviter l'héparine IV sauf pour les patients nécessitant des procédures ou à haut risque de saignement. • Si DFGe ≤ 20 ml/min considérer tinzaparine à 75% de la dose thérapeutique avec un dosage d'anti-Xa fait juste avant et 4 heures après la troisième dose administrée (cible pré-dose visée < 0,3 mU/L et cible 4 heures post-dose 0,5-1,0 mU/L) [Lazrak <i>et al.</i>, 2017; Siguret <i>et al.</i>, 2011; Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et la Fédération des médecins spécialistes du Québec; Lim <i>et al.</i>; Thrombose Canada]
Anticoagulation thérapeutique à long terme	Continuer ou cesser l'anticoagulation selon le jugement clinique du clinicien	Considérer continuer l'anticoagulation thérapeutique moins de risque de saignement élevé	

Tableau 6 Proposition du ISTH- International Society on Thrombosis and Haemostasis (Royaume-uni) [Thachil *et al.*, 2020a].

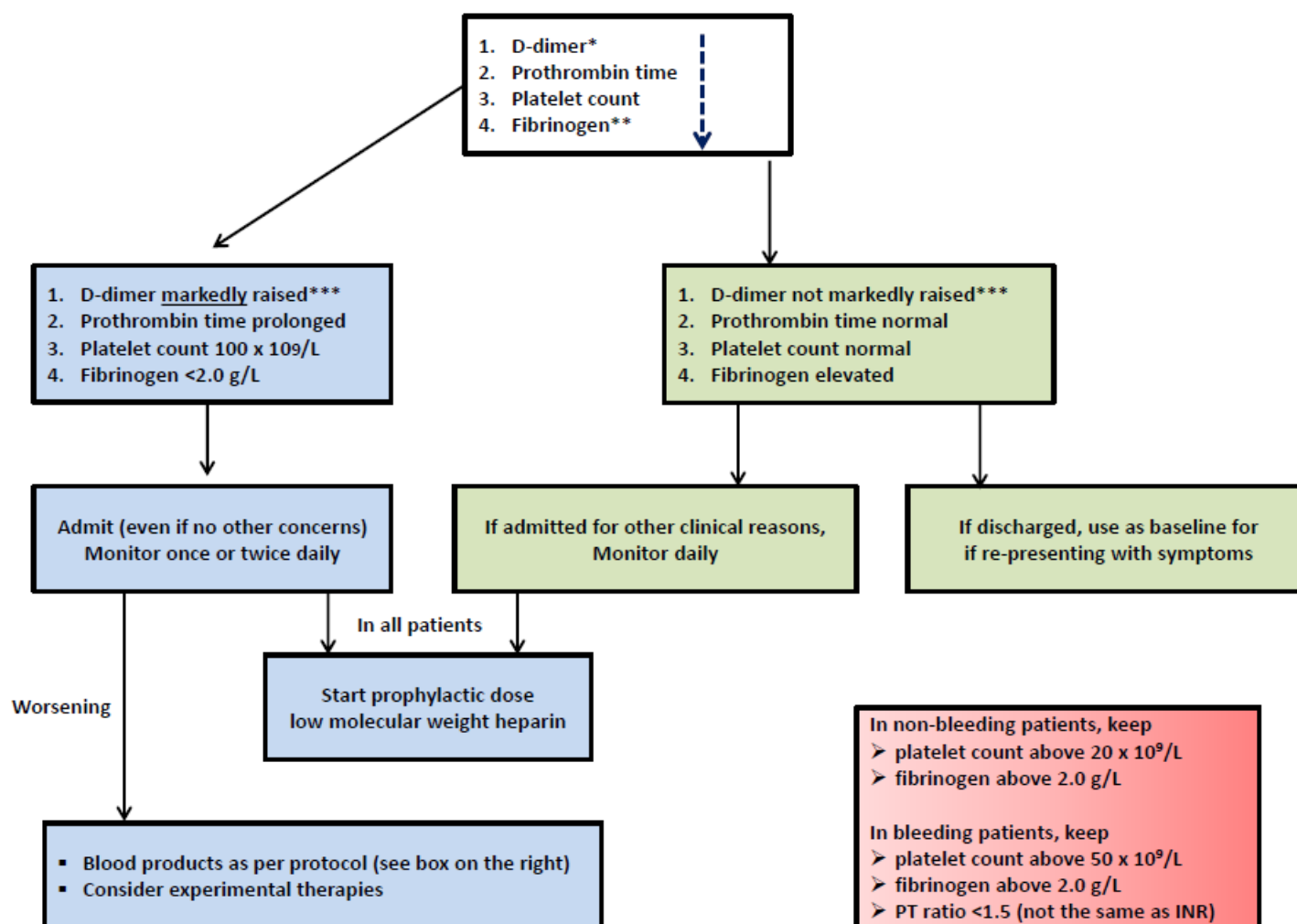


Tableau 7 Propositions du GHP et du GFHT (France)

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m ²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux <i>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)</i>			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m ² sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m ² avec FDR*				Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER	HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h.			
Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO	HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			
Traitement anticoagulant au long cours				


Risque intermédiaire Risque élevé Risque très élevé *Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose... Clcr : Clearance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

Tableau 8 Consensus de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), the North American Thrombosis Forum (NATF), the European Society of Vascular Medicine (ESVM), and the International Union of Angiology (IUA). Supported by the ESC Working Group on the Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function (SR, SK) [Bikdeli et al., 2020]

	LOW-RISK COVID-19	HIGH-RISK COVID-19 †
HIGH-RISK ACS OR VTE*	<p>For ACS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GDMT per ACS algorithm • Urgent/emergent angiography and intervention • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring <p>For VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulant therapy • If recurrent symptoms or deterioration, consider systemic thrombolysis or potentially catheter-directed therapy as an alternative • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring 	<p>For ACS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GDMT per ACS algorithm • Consider emergent TTE • Urgent/emergent angiography and intervention vs. systemic fibrinolysis • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring in select patients <p>For VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulant therapy • Consider systemic fibrinolysis • Catheter-directed or surgical therapies in case not suitable for systemic fibrinolysis • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring
LOW/INTERMEIDATE RISK ACS OR VTE	<p>For ACS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GDMT per ACS algorithm • Angiography and intervention only if recurrent/persistent symptoms or decompensation <p>For VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulant therapy • Catheter-directed or surgical therapies only if recurrent/persistent symptoms or decompensation 	<p>For ACS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GDMT per ACS algorithm • Other therapies reserved for select cases such as those with significant recurrent/persistent symptoms or decompensation <p>For VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulant therapy • Other therapies reserved for select cases such as those with significant recurrent/persistent symptoms or decompensation

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

