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

Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2021, 74, 2, p. 64-71

Revue
Review

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLÉBOLOGIE

Risque thrombotique et anticoagulation des patients hospitalisés pour une maladie à Coronavirus 2019 sévère.

Thrombotic risk and anticoagulation in patients hospitalized for severe Coronavirus 2019 disease.

Labbe V., MD [1, 2], Mekontso-Dessap A., MD.PhD [2, 3]

Résumé

L'objectif de cette revue est de faire le point sur le risque thrombotique associé à maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), ainsi que les stratégies thérapeutiques à l'essai dans ce contexte.

Un grand nombre d'essais cliniques sont actuellement en cours afin d'évaluer les différentes stratégies d'intensification de l'anticoagulation (préventive standard, préventive forte ou thérapeutique).

Mots-clés : *COVID-19, pneumopathie hypoxémiante, thromboses macrovasculaires, thromboses microvasculaires, anticoagulation, prévention, les événements thrombotiques, essais cliniques : ANTICOVID, INSPIRATION, ACTION, COVIDOSE, REMAPCAP, ATTAC, ACTIV-4.*

Abstract

The aim of this review is to provide an update on the thrombotic risk associated with coronavirus 2019 (COVID-19) disease, as well as the treatment strategies being tested in this setting.

A large number of clinical trials are currently underway to evaluate different anticoagulation intensification strategies (standard preventive, strong preventive or therapeutic).

Keywords: COVID-19, hypoxemic lung disease, macrovascular thrombosis, microvascular thrombosis, anticoagulation, prevention, thrombotic events, clinical trials: ANTICOVID, INSPIRATION, ACTION, COVIDOSE, REMAPCAP, ATTAC, ACTIV-4.

Maladie à coronarovirus 2019 et risque thrombotique

La COVID-19 est une affection respiratoire virale causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), qui peut exposer à des complications thrombotiques [1] en raison d'un état inflammatoire sévère, d'une activation plaquettaire, et d'un dysfonctionnement endothélial entraînant une détresse respiratoire et une mortalité accrue [2-4].

L'incidence des événements thrombotiques macrovasculaires varie de 10 à 30 % chez les patients hospitalisés pour une COVID-19 selon le type de thrombose considérée (artérielle ou veineuse), la gravité de la maladie, et la recherche systématique ou non d'embolie pulmonaire [2-4].

Dans une cohorte de 144 patients gravement malades, Al-Samkari et al. ont rapporté un taux de 18 % (IC à 95 %, 12,1-25,3) **d'événements thrombotiques macrovasculaires** [4].

1. Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service de Médecine Intensive Réanimation, Département Médico-Universitaire APPROCHES, Hôpital Tenon, Paris, France.
2. Université Paris Est Créteil, Groupe de Recherche Clinique CARMAS, Créteil, France.
3. Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor-Albert Chenevier, Département Médico-Universitaire Médecine, AP-HP, Créteil, France.

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

Rancon et al. ont réalisé une large revue systématique de la littérature analysant 7 178 patients COVID-19 inclus au sein de 23 études observationnelles. **Le taux d'incidence d'embolie pulmonaire** était de 14.7 % (95 % CI : 9.9-21.3 %) chez les patients hospitalisés en secteur conventionnel et 23.4 % (95 % CI :16.7-31.8 %) chez les patients admis en unités de soins intensifs [5].

Les événements thrombotiques microvasculaires sont également une préoccupation majeure chez les patients atteints de forme grave de COVID-19, même en l'absence d'événements thrombotiques macrovasculaires évidents.

En effet, l'endothélite et la coagulopathie induites par le virus SARS-CoV-2 à travers l'ensemble des lits vasculaires des différents organes conduisent à une thrombose microvasculaire généralisée avec microangiopathie et occlusion des capillaires [2, 6, 7]. Dès la première vague épidémique, Ackermann et al. ont ainsi rapporté sur une série d'autopsies de décès liés au COVID-19 la présence de microthrombi au niveau des capillaires alvéolaires. Les patients décédés de la COVID-19 présentaient une prévalence de microthrombose des capillaires alvéolaires 9 fois plus importante que celle chez les patients décédés de la grippe [7]. Plus récemment, une vaste revue des résultats d'autopsies de décès liés à la COVID-19 confirme ces premiers résultats et la présence de microthrombi au sein des petits vaisseaux pulmonaires [8].

Intensification de l'anticoagulation afin de prévenir le risque thrombotique

Étant donné le risque accru de thromboses macrovasculaires artérielles et veineuses malgré l'utilisation d'une anticoagulation standard, ainsi que le risque de microthrombose avec dysfonction microcirculatoire au sein du poumon et des autres organes, plusieurs auteurs ont proposé l'intensification de l'anticoagulation.

Le « Groupe français d'étude pour l'hémostase et la thrombose (GFHT) » et le « Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) » ont ainsi rapidement publié des recommandations afin de prévenir les événements thrombotiques macrovasculaires et limiter l'extension de la micro thrombose et l'atteinte microvasculaire [9, 10].

Trois stratégies d'anticoagulation avec escalade de dose (anticoagulation prophylactique standard, anticoagulation prophylactique forte, anticoagulation thérapeutique) étaient recommandées en fonction du risque thrombotique estimé par :

I) La sévérité de la maladie COVID-19 ;
II) L'indice de masse corporelle ;
III) La sévérité du syndrome inflammatoire (par exemple, fibrinogène > 8 g/dl) et de l'état d'hypercoagulabilité (par exemple, D-dimères > 3 000 µg/L) ;
IV) La présence de facteurs de risque thrombotique connus (par exemple, maladie néoplasique évolutive) [9-11].

Aucun essai randomisé n'a initialement validé cette approche par ailleurs remise en cause par d'autres recommandations [10, 12].

Tout en reconnaissant que ces trois stratégies d'anticoagulation (anticoagulation prophylactique standard, anticoagulation prophylactique forte, anticoagulation thérapeutique) étaient utilisées en pratique courante chez les patients hospitalisés pour une COVID-19 sévère, un groupe de sociétés savantes françaises et européennes [10] [12] ont indiqué que la **recherche de la posologie optimale, ayant le meilleure rapport bénéfice-risque dans ce contexte, nécessitait la réalisation d'essais randomisés.** De plus, ce groupe soulignait la difficulté d'évaluer le risque thrombotique spécifique de chaque patient, même avec l'utilisation des D-dimères, dont les seuils ne sont pas consensuels [12].

Études observationnelles

Évaluation des pratiques usuelles

Les pratiques usuelles de gestion du risque thrombotique chez les patients atteints de COVID-19 sévère sont ainsi actuellement très hétérogènes.

L'**annexe 1** présente les principales études observationnelles rapportant les stratégies d'anticoagulation utilisées en pratique usuelle chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19.

Trois stratégies usuelles sont identifiées, une anticoagulation thérapeutique est utilisée chez environ un tiers des patients, une anticoagulation prophylactique est utilisée chez environ deux tiers des patients, la dose prophylactique (« standard » ou « forte ») de l'anticoagulation prophylactique n'est pas toujours rapportée.

Au sein d'une cohorte de 152 patients COVID-19 admis en unité de soins intensifs, Jonmarker et al. ont rapporté l'utilisation de l'anticoagulation prophylactique standard, l'anticoagulation prophylactique forte, l'anticoagulation thérapeutique chez respectivement 44 %, 32 % et 24 % des patients [13].

Relation au pronostic

Dans une large cohorte observationnelle de 2 773 patients atteints de COVID-19, Paranjpe et al. ont rapporté une mortalité hospitalière plus faible chez les patients ventilés

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

recevant une anticoagulation thérapeutique par rapport à ceux recevant une anticoagulation prophylactique (29,1 % contre 62,7 %). Dans un modèle multivarié, la durée de l'anticoagulation thérapeutique était associée à une réduction du risque de mortalité (hazard ratio ajusté : 0,86 par jour ; IC à 95 % : 0,82 à 0,89 ; p < 0,001) [14].

Des résultats similaires ont été également rapportés par Jonmarker et al. [13]. Dans cette étude rétrospective observationnelle multicentrique incluant 152 patients admis en unités de soins intensifs, les auteurs ont comparé l'efficacité et la tolérance des trois stratégies usuelles d'anticoagulation. L'anticoagulation thérapeutique était associée à une meilleure survie à J28 en comparaison avec l'anticoagulation prophylactique standard (hazard ratio ajusté, 0.33 [95 % CI : 0.13 to 0.87]). L'anticoagulation prophylactique forte n'était cependant pas associée à une meilleure survie à J28 en comparaison à l'anticoagulation prophylactique standard (hazard ratio ajusté, 0.87 [95 % CI : 0.42 to 1.82]. Les évènements thrombotiques étaient significativement moins fréquents dans le groupe anticoagulation thérapeutique (2.7 %) que dans le groupe anticoagulation prophylactique forte (18.8 %) et dans le groupe anticoagulation prophylactique standard (17.9 %). Enfin, il n'y avait pas de sur-risque hémorragique dans les groupes anticoagulation thérapeutique ou anticoagulation prophylactique forte en comparaison au groupe anticoagulation prophylactique standard.

Essais randomisés en cours d'inclusion et publiés

Sur la base de ces études observationnelles, un grand nombre d'essais cliniques randomisés ont débuté afin d'évaluer les différentes stratégies d'intensification de l'anticoagulation (doses prophylactiques fortes ou doses thérapeutiques) chez les patients COVID-19 [12].

L'**annexe 2** présente les caractéristiques des principaux essais cliniques en cours visant à évaluer les différentes stratégies d'intensification de l'anticoagulation chez les patients COVID-19 (données issues de clinicaltrials.gov).

Ces essais (très majoritairement en schéma ouvert) diffèrent essentiellement sur la gravité des patients inclus (hospitalisation conventionnelle ou en unité de soins intensifs), les stratégies d'anticoagulation à l'étude (doses et molécules), ainsi que le critère de jugement principal.

Nous présenterons plus particulièrement ici l'essai ANTICOVID que nous coordonnons (centré sur la microthrombose) de même que les autres essais qui évaluent microthrombose et macrothrombose, dont les deux essais INSPIRATION et ACTION publiés récemment, ainsi que les essais COVIDOSE, REMAPCAP, ATTAC et ACTIV-4 dont les inclusions sont terminées.

L'essai ANTICOVID (centré sur la microthrombose)

À ce jour, aucun essai clinique en cours n'évalue la meilleure stratégie d'anticoagulation chez les patients COVID-19 pour lesquels l'embolie pulmonaire a été initialement systématiquement exclue sur la tomodensitométrie thoracique avec angiographie pulmonaire.

L'essai ANTICOVID permettra donc d'apporter une réponse sur la question spécifique de la microthrombose.

L'objectif est de rationaliser et de comparer les stratégies d'anticoagulation en l'absence de macrothrombose avec une double hypothèse :

I) Premièrement, les stratégies anticoagulation thérapeutique et anticoagulation prophylactique forte atténuent la microthrombose et limitent chacune la progression de la COVID-19, y compris l'insuffisance respiratoire et la défaillance multi viscérale, avec in fine une diminution de la mortalité et de la durée de la maladie, par rapport à une anticoagulation prophylactique standard ;

II) Deuxièmement, l'anticoagulation thérapeutique surpasse l'anticoagulation prophylactique forte dans ce contexte.

Il s'agit d'un essai de supériorité contrôlé randomisé multicentrique français (22 centres) en schéma ouvert. La population d'étude inclue les patients présentant une pneumonie à SARS-CoV-2 nécessitant une oxygénothérapie. Pour être randomisés, les patients inclus doivent bénéficier de la réalisation d'un angio-TDM thoracique afin d'éliminer la présence d'une embolie pulmonaire. Enfin, l'essai exclut explicitement les patients à risque hémorragique augmenté (ex : poids extrêmes, patients ayant une clairance de la créatinine plasmatique < 30 ml/mn).

Trois cent patients seront randomisés avec un ratio 1 :1 :1 et une stratification sur le centre, l'intubation, les D-dimères et l'indice de masse corporelle.

Les participants randomisés aux stratégies anticoagulation prophylactique standard, anticoagulation prophylactique forte et anticoagulation thérapeutique reçoivent en première intention pour une durée totale de 14 jours l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) tinzaparine comme suit : anticoagulation prophylactique standard : 3 500 UI / 24 h ; anticoagulation prophylactique forte : 7 000 UI / 24 h ; anticoagulation thérapeutique : 175 UI / kg / 24 h.

Le critère d'évaluation principal est un critère hiérarchique évalué à 28 jours, incluant la mortalité toutes causes, suivie du délai d'amélioration clinique.

Le délai jusqu'à l'amélioration clinique est défini comme le temps écoulé entre la randomisation et une amélioration d'au moins deux points, en utilisant une échelle ordinale à sept catégories dérivée de l'échelle OMS [15], comme proposé par Coa et al. [16] (**Annexe 3**).

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

Les critères d'évaluation secondaires seront essentiellement les événements macrothrombotiques artérielles ou veineux à 28 jours, la coagulopathie au 7e jour (D-dimères et score de coagulopathie induite par le sepsis), ainsi que les évènements hémorragiques majeurs selon la définition ISTH à 28 jours.

Autres essais en cours d'inclusion ou publiés évaluant microthrombose et macrothrombose

L'essai multicentrique ouvert Iranien INSPIRATION a été publié online sur le site du JAMA en mars 2021 [17].

Sadeghipour et al. ont comparé l'efficacité d'une stratégie prophylactique standard (40 mg une fois par jour, enoxaparine) avec une stratégie prophylactique forte basée sur le poids (1 mg/kg/j, enoxaparine) chez des patients sévères hospitalisés en unités de soins intensifs pour une COVID-19.

Au regard du critère de jugement principal composite établi à J30 (évènements thrombotiques artériels et veineux, décès, recours à l'ECMO), les auteurs ne rapportent pas de différence significative entre les deux groupes.

Le risque de saignement était également similaire entre les deux groupes.

L'essai multicentrique ouvert Brésilien ACTION, a été publié en juin 2021 dans le Lancet. Il a comparé l'efficacité et la tolérance d'une stratégie d'anticoagulation thérapeutique (majoritairement orale par rivaroxaban si stabilité clinique et enoxaparine si instabilité clinique) avec la stratégie d'anticoagulation prophylactique standard chez les patients ayant une COVID-19 avec hospitalisation et présentant une élévation de la concentration des D-dimères [18].

Parmi les 615 patients inclus, 460 (75 %) nécessitaient une oxygénothérapie à l'inclusion dont seulement 38 (6 %) étaient intubés.

Il n'y avait pas de différence significative au regard du critère principal de jugement (critère hiérarchique évalué à 30 jours incluant le décès, suivi de la durée d'hospitalisation, puis de la durée d'oxygénothérapie).

Le critère principal de sécurité incluant les hémorragies majeures et cliniquement significatives survenait chez 26 (8 %) patients dans le groupe anticoagulation thérapeutique *vs.* 7 (2 %) patients dans le groupe anticoagulation prophylactique standard (risque relatif 3.64 [95 % CI 1.61-8.27], p=0.0010).

Les autres principaux essais non publiés les plus avancés actuellement sont l'essai français COVIDOSE, ainsi que 3 essais internationaux de méthodologie similaire issus des plateformes REMAPCAP, ACTIV-4, et ATTACC.

L'essai multicentrique français ouvert COVIDOSE teste deux stratégies : (i) une stratégie d'anticoagulation prophylactique standard (chez les patients modérément sévères hospitalisés en secteur conventionnel) ou forte (chez les patients sévères hospitalisés en unité de soins intensifs) et (ii) une stratégie intermédiaire dont les doses basées sur le poids se rapprochent des doses classiquement curatives.

Le critère de jugement principal à 28 jours est la survenue d'un évènement macrothrombotique veineux.

Les 3 principaux essais internationaux REMAPCAP, ACTIV-4, ATTACC : testent quant à eux une anticoagulation a dose curative en comparaison à une anticoagulation prophylactique dont la dose (standard ou forte) est laissée à l'appréciation du clinicien et correspond aux pratiques locales.

REMAPCAP inclue essentiellement des patients ayant une COVID-19 hospitalisés en unité de soins intensifs alors que **ACTIV-4 et ATTACC** inclue majoritairement des patients ayant une COVID-19 modérée admis en hospitalisation conventionnelle.

Le critère de jugement principal de ces trois essais est le nombre de jour sans défaillance au 21e jour de la randomisation.

Conclusion

La COVID-19 avec pneumopathie hypoxémiante est une situation critique au cours de laquelle la survenue de thromboses macrovasculaires et microvasculaires est particulièrement fréquente et grave.

Les modalités de l'anticoagulation à même de prévenir les événements thrombotiques macrovasculaires et limiter l'atteinte microvasculaire et l'extension de la micro thrombose restent débattues, avec de fortes hétérogénéités de pratiques.

Un grand nombre d'essais cliniques sont actuellement en cours afin d'évaluer les différentes stratégies d'intensification de l'anticoagulation (prophylactique standard, prophylactique forte ou thérapeutique).

L'objectif in fine sera d'identifier la dose efficace la mieux tolérée possible au regard du risque hémorragique de l'anticoagulation.

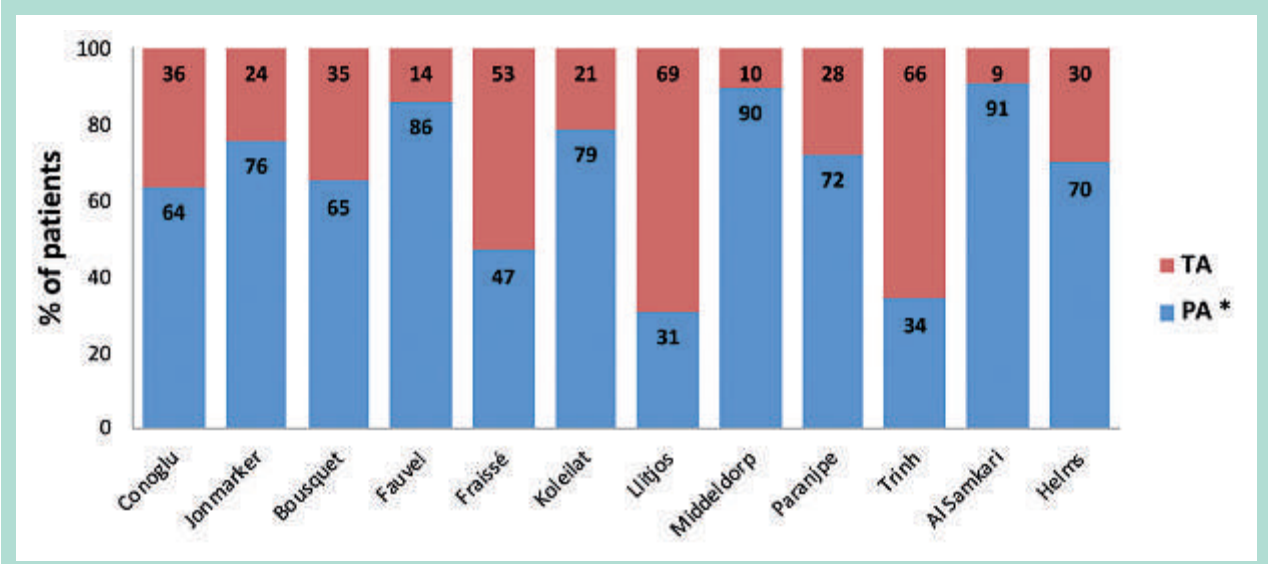
Références

1. Connors JM, Levy JH: COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033-40.
2. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38.
3. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020;41:1858.

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

4. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020; 136:489-500.
5. Roncon L, Zuin M, Barco S, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2020;82:29-37.
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1417-8.
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.
8. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol* 2020.
9. Susen sophie, Tacquard CA, Godon A, et al. Propositions du GFHT/GIHP pour le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19. 3 avril 2020.
10. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
11. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care Lond Engl* 2020;24:364.
12. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients infectés à SARS-CoV2. SRLF-SFAR -GFRUP-SPILF-SPLF. Mise en oeuvre avec la mission COREB nationale. 2020.
13. 1Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M, et al. DOSING OF THROMBOPROPHYLAXIS AND MORTALITY IN CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS. *medRxiv* 2020;2020.09.17.20195867
14. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:122-4.
15. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection: A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e192-e197
16. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99.
17. INSPIRATION Investigators: Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2021.
18. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2021;397:2253-63.
19. Brown RB, Klar J, Teres D, et al. Prospective study of clinical bleeding in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1988; 16:1171-6.
20. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators: Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;
21. Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2020;203557
22. Bousquet G, Falgarone G, Deutsch D, et al. ADL-dependency, D-Dimers, LDH and absence of anticoagulation are independently associated with one-month mortality in older inpatients with Covid-19. *Aging* 2020;12:11306-13.
23. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020;41:3058-68
24. Fraissé M, Logre E, Pajot O, et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care Lond Engl* 2020;24:275.
25. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH* 2020;18:1743-6.
26. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost JTH* 2020;18:1995-2002.
27. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089-98.
28. Canoglu K, Saylan B: Therapeutic dosing of low-molecular-weight heparin may decrease mortality in patients with severe COVID-19 infection. *Ann Saudi Med* 2020;40:462-8.

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



ANNEXE 1 : Principales études observationnelles rapportant les stratégies d'anticoagulation utilisées en pratique usuelle chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19

Abréviations : TA, anticoagulation thérapeutique ; PA, anticoagulation préventive

* incluant les stratégies d'anticoagulation préventive « standard » et « forte »

References: [4, 13, 14, 22-28]

Statut patient	Description	Points
Non hospitalisé	Reprise des activités normales	1
	Incapable de reprendre ses activités normales	2
Hospitalisation conventionnelle	Pas d'oxygénothérapie	3
	Oxygénothérapie nasale ou au masque	4
Unité de soins intensifs	Oxygénothérapie nasale à haut débit, une ventilation mécanique non invasive, ou les deux	5
	Ventilation mécanique invasive, une ECMO ou les deux	6
Décès	Décès	7

ANNEXE 2 : Échelle ordinale simplifiée à sept catégories dérivée de l'échelle OMS

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

Pays	N patients	Critère d'inclusion	Bras expérimental	Bras comparateur	Molécules à l'étude du bras expérimental	Critère principal de jugement principal	Durée d'évaluation	Masking
France COVIDOSE	602	Hospitalisé	Doses basées sur le poids se rapprochant des doses classiquement thérapeutique	Prophylactique standard (secteur conventionnel ou prophylactique forte (unité de soins intensifs)	Enoxaparine, Tinzaparine, Nadroparine, Dalteparine	Évènement thrombotique veineux	28	Ouvert
France ANTICOVID	353	Hospitalisé sous oxygénothérapie	Thérapeutique ; Prophylactique forte	Prophylactique standard	Tinzaparine	Mortalité toutes causes, suivie du délai d'amélioration clinique	28	Ouvert
Plateformes adaptatives Internationales REMAPCAP ATTAC ACTIV-4	ND	Hospitalisé : – en unité de soins intensif nécessitant au moins un support d'organe respiratoire ou hémodynamique – en hospitalisation conventionnelle	Thérapeutique	Prophylactique Standard ou forte selon les pratiques locales)	Héparine non fractionnée HBPM	Nombre de jour vivant sans support d'organe	21	Ouvert
États-Unis (Boston	750	Hospitalisé en unité de soins intensifs	Thérapeutique	Prophylactique	Héparine non fractionnée HBPM	Composite hiérarchique : Décès lié à une thrombose veineuse ou artérielle, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde de type 1, accident vasculaire ischémique, accident systémique thromboembolique non cérébro-vasculaire	28	Ouvert
Brésil *	600	D-dimer ≥ 3 x ULN	Thérapeutique	Prophylactique	Rivaroxaban Enoxaparine sous cutané Héparine non fractionnée	Critère hiérarchique incluant le décès, suivi de la durée d'hospitalisation, puis de la durée d'oxygénothérapie.	30	Ouvert
États-Unis (New York)	100	Hospitalisés en unité de soins intensifs	Thérapeutique	Prophylactique standard	Enoxaparine Héparine non fractionnée	Nombre de jour en vie sans évènement thrombotique artériel ou veineux	30	Ouvert

ANNEXE 3 : Caractéristiques des principaux essais cliniques en cours d'inclusion visant à évaluer les différentes stratégies d'intensification de l'anticoagulation chez les patients COVID-19 (issu de clinicaltrials.gov)
*publiées

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

Pays	N patients	Critère d'inclusion	Bras expérimental	Bras comparateur	Molécules à l'étude du bras expérimental	Critère principal de jugement principal	Durée d'évaluation	Masking
États-Unis (New york)	308	Hospitalisé sous oxygène ET D- Dimer > 4.0 X ULN OU Sepsis-induced coagulopathy (SIC) score of ≥4	Thérapeutique	Prophylactique standard ou forte selon les pratiques locale	Enoxaparine	Composite: évènement thrombotique artériel, veineux et décès toute cause	30	Double aveugle
États-Unis (New York) IMPACT	186	Hospitalisé sous Oxygénothérapie > = 4L/mn ET D- Dimer > 3 X ULN	Thérapeutique	Prophylactique forte	Enoxaparine Héparine non fractionnée Fondapariniux Argatroban	Décès toute cause	30	Ouvert
États-Unis (New York) FREEDOM	3 600	Saturation O2 ≤ 94% ET au moins une anomalie biologie incluant : D-dimer ≥1.0 µg /mL CRP > 2 mg/L Ferritine > 300 µg /L Lymphopénie < 1 500 /m³	Thérapeutique	Prophylactique standard	Enoxaparine Apixaban	Nombre de jours sans évènement incluant mortalité toute cause, intubation, évènement thrombotique artériel ou veineux Nombre de jour sans évènement hémorragique majeur	30	Ouvert
Iran *	600	Unité de soins intensifs	Prophylactique forte	Prophylactique standard	Enoxaparine	Composite : évènements thrombotiques artériels et veineux, décès, recours à l'ECMO	30	Ouvert
Allemagne	172	Hospitalisation OU Troponine ≥ ULN et/ ou D-dimer ≥ 0.5 mg/L	Thérapeutique	Prophylactique standard ou forte selon les pratiques locales	HBPM	Composite: mortalité toute cause et/ou évènement thrombotique veineux ou artériel	42	Double aveugle
Suisse	200	Hospitalisation conventionnelle ET D-dimer > 1,000ng/mL, OU hospitalisation en unité de soins intensifs	Thérapeutique	Prophylactique standard (secteur conventionnel ou forte (unité de soins intensifs)	Héparine non fractionnée Enoxaparine	Composite: évènement thrombotique artériel ou veineux, coagulation intravasculaire disséminé et mortalité toute cause	30	Ouvert

ANNEXE 3 : ***Caractéristiques des principaux essais cliniques en cours d'inclusion visant à évaluer les différentes stratégies d'intensification de l'anticoagulation chez les patients COVID-19 (issu de clinicaltrials.gov)***
*publiées