

Covid-19, anticoagulation et maladie thromboembolique veineuse: qu'a-t-on appris?

Dr MARC BLONDON^a et Dre HELIA ROBERT-EBADI^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 2140-4

Le Covid-19 sévère se complique fréquemment d'événements thromboemboliques veineux et de phénomènes d'immuno-thrombose responsables d'altérations vasculaires pulmonaires. Cet article résume les connaissances actuelles du risque thrombotique lié au Covid-19 hospitalier, les facteurs prédictifs (dont les D-dimères) et les résultats des essais randomisés d'anticoagulation à doses intermédiaire ou thérapeutique. Malgré l'espoir initial, une anticoagulation thérapeutique n'améliore pas le pronostic clinique aux soins intensifs et une anticoagulation prophylactique standard est donc préconisée. En médecine, l'utilisation d'une anticoagulation thérapeutique pourrait contribuer à réduire le risque de détérioration clinique, mais le rapport bénéfice-risque d'une telle stratégie sera précisé dans les résultats des études et méta-analyses en cours.

COVID-19, anticoagulation and venous thromboembolism: what have we learned?

Severe COVID-19 is associated with venous thromboembolic events and immunothrombotic phenomena, responsible for pulmonary vascular damage. This review summarizes the current knowledge on thrombotic risk in COVID-19 inpatients, the potential predictive factors (including D-dimer) and the randomized trials studying the effect of intermediate or therapeutic-dose anticoagulation on the clinical and thrombotic prognosis. Despite the initial hope, therapeutic anticoagulation does not improve the clinical prognosis in critically ill inpatients, and standard prophylactic anticoagulation is therefore recommended. In non-critical inpatients, the use of therapeutic anticoagulation may help reduce the risk of severe clinical deterioration, but its risk-benefit will be clarified in ongoing studies and meta-analyses.

INTRODUCTION

En Suisse, plus de 800 000 personnes ont été infectées par le virus SARS-CoV-2, résultant en plus de 30 000 hospitalisations. Dès le début de l'épidémie en Europe, les intensivistes ont observé un risque anormalement élevé de complications thrombotiques veineuses chez les patients avec Covid-19 sévère. Cela a généré un élan de recherche d'un possible rôle bénéfique d'un traitement anticoagulant pour améliorer le pronostic de ces patients.

Dans cette revue narrative, nous synthétiserons les connaissances actuelles (en novembre 2021) sur le risque thrombotique veineux associé au Covid-19 hospitalisé, l'utilisation des D-dimères pour la prédiction de ce risque, et les résultats d'essais cliniques d'anticoagulation.

RISQUE THROMBOTIQUE LIÉ AU COVID-19 SÉVÈRE

Le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a été le sujet de nombreuses cohortes rétrospectives durant la première vague épidémique. Nous avons réalisé une méta-analyse de 33 études, après exclusion des événements thrombotiques dont la pertinence clinique est incertaine (thrombose sur cathéter veineux central, thrombose veineuse profonde (TVP) distale),¹ menant aux conclusions suivantes. Premièrement, le risque rapporté était particulièrement élevé, et au-delà de ce qui était attendu, parmi les patients aux soins intensifs (21%; intervalle de confiance (IC) 95%: 14-28). Deuxièmement, le risque était nettement moins important chez les patients hospitalisés en médecine interne, avec des incidences de 2 à 8% selon les différentes méta-analyses. Troisièmement, il existait une hétérogénéité très importante entre les résultats d'études, reflétant une sélection de patients différents (par exemple sur des critères ventilatoires, de D-dimères, etc.), des dosages différents d'anticoagulation, des différences méthodologiques (temps de suivi par exemple), l'utilisation possible de dépistage des embolies pulmonaires (EP) ou des TVP (non spécifié de façon systématique) et une description inhomogène de la définition des événements thrombotiques et des méthodes diagnostiques utilisées.

Toute la triade de Virchow est activée chez les patients Covid-19 hospitalisés (coagulopathie associée au Covid-19; endothélie; stase veineuse sur alitement et ventilation à pression positive). Toutefois, les événements thrombotiques liés au Covid-19 sévère se différencient de la MTEV traditionnelle par une proportion importante (jusqu'à 40%) d'EP sous-segmentaires et une proportion faible de diagnostic concomitant de TVP et EP. Les études d'autopsie ont par ailleurs décrit des microthromboses vasculaires dans les petites artères et les capillaires pulmonaires. Au-delà des macrothrombi classiques de MTEV, les patients Covid-19 les plus sévèrement atteints souffrent donc de microthromboses pulmonaires in situ, vraisemblablement d'origine inflammatoire (immuno-thrombose). La physiopathologie de cette entité ne sera pas discutée en détail ici, mais il s'agit d'une combinaison complexe de lésion/dysfonction endothéliale et

^aService d'angiologie et d'hémostase, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
marc.blondon@hcuge.ch | helia.robert-ebadi@hcuge.ch

du glycocalyx, d'activation neutrophilique (avec neutrophil extracellular traps), lymphocytaire, de la coagulation, des plaquettes et du complément, résultant en la déposition de fibrine dans un but initialement anti-infectieux, par trapping local et compartimentalisation des pathogènes.² De manière non contrôlée, les phénomènes d'immunothrombose participent aux lésions d'organe, et en particulier à l'insuffisance respiratoire du Covid-19 sévère.

En synthèse, le risque thrombotique associé au Covid-19 a joué un rôle important dans le pronostic des patients les plus sévères, associant un risque d'EP «classique» élevé dans la première vague malgré une thromboprophylaxie classique et des microthromboses locales immunologiques péjorant l'insuffisance respiratoire. Dans les phases épidémiques suivantes, le risque thrombotique semblait moindre. Aux soins intensifs, le risque de MTEV était de 12% dans une cohorte multicentrique rétrospective néerlandaise,³ et de 4 à 9% dans les groupes contrôles des essais randomisés (**tableau 1**). Cette diminution pourrait être en lien avec des protocoles de thromboprophylaxie plus agressifs, l'utilisation de traitements immunomodulateurs (dexaméthasone, anti-IL-6 (interleukine 6)), une amélioration globale des soins (par exemple, utilisation de l'O₂ à haut débit en remplacement de la ventilation à pression positive), un état clinique moins grave à l'admission et/ou une possible surestimation du risque thrombotique par les premières études.

PREDICTION DU RISQUE THROMBOTIQUE PAR LES D-DIMÈRES

Le risque élevé de MTEV initialement rapporté au Covid-19 sévère a mené à un élan de prescription empirique systématique d'une anticoagulation à dose intermédiaire, voire thérapeutique, avant le début des essais thérapeutiques randomisés présentés ci-dessous. Cet élan a néanmoins été freiné du fait : a) de l'absence de preuve du bénéfice potentiel de l'anticoagulation et b) de l'absence de connaissance du risque hémorragique de l'anticoagulation chez ces patients, menant au désir d'identifier des groupes les plus à risque de MTEV chez qui une anticoagulation plus soutenue pourrait être plus intéressante. Dans les nombreuses séries de cas et cohortes rétrospectives publiées durant la première vague, une multitude de biomarqueurs ont été explorés dans ce sens, avec comme message final que des D-dimères élevés (sans consensus quant à la définition d'«élevés») à l'admission étaient un signal d'alarme de risque de MTEV et de mauvais pronostic global. Biologiquement, on pense que les D-dimères sont produits non seulement dans les vaisseaux mais également dans les alvéoles pulmonaires, secondairement à l'infection virale, au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et à l'hyperfibrinolyse locale.

Afin d'éclaircir, notamment pour les cliniciens, les facteurs d'admission prédictifs de MTEV durant le séjour, le Scientific and Standardization Committee de la Société internationale de thrombose et hémostase (ISTH), qui s'intéresse aux variables prédictives et diagnostiques de la MTEV, a effectué une revue systématique des données à disposition (PROSPERO CRD42021245249) dont les résultats préliminaires ont été présentés au congrès de l'ISTH de 2021. Les études incluant

> 50 patients hospitalisés avec un Covid-19 confirmé, rapportant une corrélation entre un biomarqueur et une MTEV définie comme EP ou TVP proximale des membres inférieurs, ont été incluses. Parmi 183 études identifiées initialement, seules 2 avaient au final une qualité suffisante pour permettre de répondre réellement à la question.^{4,5}

Cette observation illustre les limites de cette littérature et ses problèmes méthodologiques (absence de description d'événement thrombotique, d'information sur le délai entre la prise de sang évaluant le biomarqueur étudié et le diagnostic d'événement thrombotique, etc.). Les résultats de ce travail devraient être publiés dans les mois qui viennent.

À l'heure actuelle, le message pratique principal pour le clinicien est qu'il n'y a pas de biomarqueur mesurable à l'admission qui puisse prédire un risque de MTEV élevé justifiant un changement thérapeutique (comme une augmentation du traitement anticoagulant) chez les patients hospitalisés pour un Covid-19.

BÉNÉFICE DES ANTICOAGULANTS

Plusieurs mécanismes biologiques pourraient expliquer un bénéfice des héparines en cas de Covid-19 sévère, au-delà de la réduction du risque thrombotique. Les héparines pourraient diminuer l'inflammation systémique par leurs liaisons et une possible inhibition de synthèse de certaines cytokines (IL-8; IL-6; TNF-alpha). En liant la P- et L-sélectine, elles pourraient influencer la margination, roulement et adhésion des monocytes à l'endothélium, et protègent contre des histones cytotoxiques des pièges extracellulaires des neutrophiles (NETs). Un effet antiviral direct a été également proposé, par effet compétitif des héparines contre sulfate d'héparane, qui agit comme corécepteur du récepteur ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2).

Les données initiales sur le risque thrombotique et l'immunothrombose et ces éléments biologiques ont donc généré beaucoup d'espoir des traitements anticoagulants, qui a été renforcé par plusieurs cohortes rétrospectives.⁶⁻⁸ Étant donné le risque élevé de biais dans ces études, seuls des essais randomisés peuvent apporter des réponses définitives quant au rapport bénéfice-risque de différentes doses d'anticoagulation. Nous avons résumé les résultats des essais cliniques publiés au 6 novembre 2021 dans le **tableau 1**. Ils testent, parmi des patients Covid-19 hospitalisés, différentes doses d'anticoagulant. Les doses de thromboprophylaxie standard (low-dose) et d'anticoagulation thérapeutique sont les doses utilisées en pratique courante, soit par exemple l'énoxaparine 40 mg 1x/jour en thromboprophylaxie et 1 mg/kg 2x/jour en traitement d'une MTEV aiguë. La dose dite «intermédiaire» n'est pas clairement définie, n'était pas utilisée avant le Covid-19, mais se situe entre ces 2 extrêmes.

ESSAIS RANDOMISÉS AUX SOINS INTENSIFS OU INTERMÉDIAIRES

L'étude multinationale multiplateforme REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC a comparé une anticoagulation thérapeutique

TABLEAU 1 Design et résultats des essais cliniques d'anticoagulation

	Étude multiplateforme SI ⁹	Étude multiplateforme médicale ¹²	Étude INSPIRATION ¹⁰	Étude ACTION ¹³	Étude Perepu et coll. ¹⁵	Étude HEP-COVID ¹⁶	Étude COVID-HEP ⁸
Design	ERC ouvert, multicentrique, international	ERC ouvert, multicentrique, international	ERC ouvert, multicentrique, Iran	ERC ouvert, multicentrique, Brésil	ERC ouvert, multicentrique, États-Unis	ERC ouvert, multicentrique, États-Unis	ERC ouvert, multicentrique, Suisse
Population	Covid-19 prouvé avec soutien respiratoire (O ₂ à haut débit, ventilation (non-)invasive) ou cardiovasculaire (vasopresseurs, ECMO)	Covid-19 prouvé hospitalisé sans soutien respiratoire ou cardiovasculaire	Covid-19 prouvé hospitalisé aux soins intensifs	Covid-19 prouvé hospitalisé avec durée de symptômes < 14 jours et D-dimères élevés	Covid-19 prouvé hospitalisé aux soins intensifs ou avec score de coagulopathie élevé	Covid-19 prouvé oxygéné-dépendant, avec D-dimères élevés ou score de coagulopathie élevé	Covid-19 prouvé hospitalisé, aux soins intensifs/intermédiaires, ou en médecine
Critère de D-dimères	Aucun	Aucun	Aucun	Au-dessus du seuil de normalité	Dans le score de coagulopathie	≥ 4 fois la norme	> 1000 ng/ml pour les patients en médecine
Traitement d'intervention^a	Anticoagulation thérapeutique selon protocoles locaux (78% dose thérapeutique)	Anticoagulation thérapeutique selon protocoles locaux (80% dose thérapeutique)	Énoxaparine, dose intermédiaire (1 mg/kg/j) (durée 30 jours)	Rivaroxaban, dose thérapeutique (20 mg/j) ou énoxaparine/HNF, dose thérapeutique (durée 30 jours)	Énoxaparine, dose intermédiaire (1 mg/kg/j)	Anticoagulation thérapeutique par énoxaparine/HNF	Anticoagulation thérapeutique par énoxaparine/HNF
Traitement de contrôle^a	Thromboprophylaxie selon protocoles locaux (52% dose intermédiaire)	Thromboprophylaxie selon protocoles locaux (27% dose intermédiaire)	Énoxaparine, dose standard (40 mg/j) (durée 30 jours)	Énoxaparine ou HNF, doses standard (40 mg/j) (durée d'hospitalisation)	Énoxaparine, dose standard (40 mg/j)	Énoxaparine, dose standard (61% ou intermédiaire (39%))	Énoxaparine/HNF dose standard (médecine), dose intermédiaire (soins intermédiaires/intensifs)
Suivi	28 jours ^b	28 jours ^c	30 jours	30 jours	30 jours	30 jours	30 jours
Critère de jugement principal	Échelle ordinale du nombre de jours sans soutien d'organe sur 21 jours	Échelle ordinale du nombre de jours sans soutien d'organe sur 21 jours (score = 22) ^d	Composite de MTEV, thrombose artérielle, ECMO et mortalité toute cause	Critère hiérarchique de mortalité, puis durée d'hospitalisation, puis durée d'oxygénothérapie	Mortalité toute cause	Composite de MTEV (avec dépistage de TVP proximale asymptomatique), thrombose artérielle, CVD et mortalité toute cause	Composite de MTEV (avec dépistage de TVP proximale asymptomatique), thrombose artérielle, CVD et mortalité toute cause
Nombre de participants (intervention/contrôle)	536/567	1181/1050	276/286	311/304	87/86	129/124	159
Soins intensifs/intermédiaires	100%	0%	100%	7%	62%	33%	
Critère de jugement principal (intervention/contrôle)	Score médian 1 vs 4	80,2 vs 76,4% sans soutien d'organe sur 21 jours (score = 22) ^d	45,7 vs 44,1%	Sans différence significative (win ratio: 0,86; IC 95%: 0,59-1,22)	15 vs 21%	28,7 vs 41,9% ^d	
Mortalité (intervention/contrôle)	37,3 vs 35,5%	7,3 vs 8,2%	43,1 vs 40,9%	15 vs 14%	15 vs 21%	19,4 vs 25,0%	
MTEV (intervention/contrôle)	2,5-3,6 vs 7,5-8,6%	0,8-1,4 vs 1,8-2,5%	3,3 vs 3,5%	4 vs 6%	8 vs 7%	11,7 vs 28,2% ^d	
Hémorragie majeure (intervention/contrôle)	3,8 vs 2,3%	1,9 vs 0,9%	2,5 vs 1,4%	3 vs 1%	2 vs 2%	4,7 vs 1,6%	

Chez les patients hospitalisés pour un Covid-19. Les détails précis des doses d'intervention sont retrouvés dans les publications, de même que les intervalles de confiance pour les taux d'événements dans chaque bras. ^aDosages simplifiés ici, dont les détails en fonction du poids sont retrouvés dans les publications; ^bMajorité des patients avec suivi intrahospitalier seulement (plateforme REMAP-CAP); ^cMinorité des patients avec suivi intrahospitalier seulement (plateforme REMAP-CAP); ^dDifférence significative; *Résultats encore non publiés. CVD: coagulation intravasculaire disséminée; ECMO: Extracorporel Membrane Oxygenation; ERC: essai randomisé contrôlé; IC 95%: intervalles de confiance 95%; HNF: héparine non fractionnée; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; O₂: oxygène; SI: soins intensifs; TVP: thrombose veineuse profonde.

essentiellement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (énoxaparine, dalteparine, tinzaparine; 90%) à une thromboprophylaxie par HBPM incluant un mélange de dose standard et intermédiaire,⁹ sur un grand collectif de 1103 patients critiques, pour la plupart traités au Royaume-Uni, dont 29% étaient ventilés mécaniquement et le reste sous O₂ à haut débit ou ventilation non invasive. À la fin du suivi (essentiellement hospitalier), les résultats sont neutres, sans différence significative sur un score combinant la mortalité et la durée de soutien d'organe.

Le bénéfice de l'anticoagulation à dose intermédiaire a été investigué dans l'étude multicentrique INSPIRATION, menée en Iran.¹⁰ Les patients aux soins intensifs étaient randomisés pour recevoir 1 mg/kg/jour ou 40 mg/jour d'énoxaparine, pour une durée de 30 jours (également après l'amélioration clinique), sans amélioration de la mortalité ni des événements thrombotiques.

Ces deux études suggèrent l'absence d'utilité d'une anticoagulation à dose intermédiaire ou thérapeutique chez les patients Covid-19 les plus sévères. Elles restent toutefois imparfaites, avec des compliances moyennes (évaluées uniquement à J1 dans l'étude multiplateforme), et des taux de mortalité très élevés à 30 jours, contrastant avec les chiffres locaux (35 à -43% vs < 20% lors de la première vague épidémique aux HUG),¹¹ jetant un doute sur la généralisabilité de ces données à la population suisse. Une des raisons avancées à l'absence de bénéfice est le délai d'instauration du traitement anticoagulant par rapport au début de la maladie, avec une réaction inflammatoire et endothéliale déjà trop active, voire dépassée.

En l'absence de bénéfice prouvé, et en raison du risque hémorragique inhérent, l'anticoagulation thérapeutique ou intermédiaire ne devrait donc pas être généralisée aux soins intensifs.

ESSAIS RANDOMISÉS EN MÉDECINE INTERNE

Une seconde étude multiplateforme internationale REMAP-CAP/ACTIV-4a/ATTACC a comparé l'anticoagulation thérapeutique par HBPM à une thromboprophylaxie standard, parmi 2231 patients sans soutien d'organe critique (O₂ à haut débit, ventilation, soutien aminergique).¹² Il s'agissait d'une majorité d'hommes, avec un âge moyen de 59 ans et une tendance à l'obésité (IMC moyen 30 kg/m²), pour la moitié inclus aux États-Unis. De manière intéressante, l'anticoagulation thérapeutique a diminué de manière significative le recours à un soutien d'organe après inclusion, avec une réduction de risque absolu de 4,5% (22 patients à traiter pour éviter un soutien d'organe), sans changement significatif sur la mortalité (-1,3%). Ce bénéfice semblait indépendant du taux de D-dimères basal. Les événements thrombotiques et hémorragies majeures restaient rares (1 à 2%), sans différence significative entre les 2 groupes.

L'étude américaine HEP-COVID a randomisé 257 participants à une anticoagulation thérapeutique vs prophylactique ou intermédiaire, parmi des patients Covid-19 avec un taux de D-dimères ≥ 4 fois la limite supérieure de la norme, pour deux tiers en médecine interne. L'anticoagulation thérapeutique a

diminué de manière significative un critère de jugement combinant la mortalité et les événements thrombotiques artériels et veineux à 30 jours (28,7 vs 41,9%), essentiellement par une réduction de la MTEV (avec dépistage par US (ultrasons) de compression veineuse), et uniquement parmi les patients non critiques. Le risque de mortalité et de MTEV élevé de cette étude est peut-être expliqué par le critère de D-dimères d'inclusion, la distribution ethnique et l'inclusion de TVP distales symptomatiques.

Ces études génèrent naturellement un enthousiasme pour l'anticoagulation thérapeutique pour réduire le risque de détérioration clinique. À nos yeux, une confirmation des résultats semble nécessaire avant de l'implémenter en pratique clinique de manière large. En particulier, le faible taux d'utilisation de dexaméthasone (60-80%) et de tocilizumab (1%), qui font partie désormais de l'arsenal médicamenteux prouvé efficace, et une mortalité relativement élevée (8-20%) ne permettent pas de conclure de manière définitive au bénéfice de l'anticoagulation thérapeutique si appliquée à nos patients en Suisse. Nous attendons avec impatience le résultat d'efforts méta-analytiques.

Au-delà des héparines, chez les patients aigus médicaux, le rivaroxaban à dose thérapeutique (20 mg/jour) pendant 30 jours a été testé dans l'étude randomisée brésilienne ACTION.¹³ Cette étude montre l'absence de diminution de la mortalité, de la durée d'hospitalisation ou d'oxygénothérapie sous rivaroxaban thérapeutique par rapport à la prophylaxie standard.

RÉSULTATS ENCORE NON PUBLIÉS

L'étude internationale RAPID, déjà disponible en pre-peer-review, suggère également un bénéfice de l'anticoagulation thérapeutique vs prophylactique chez les patients aigus médicaux avec D-dimères élevés à l'admission. Parmi 465 participants, le risque de mortalité ou de détérioration clinique (ventilation, transfert aux soins intensifs) était numériquement réduit de 5,7% par l'anticoagulation thérapeutique, sans évidence statistique toutefois (odds ratio (OR): 0,69; IC 95%: 0,43-1,10). Ces résultats vont donc également dans le sens d'une amélioration du pronostic sous anticoagulation thérapeutique.

Enfin, l'essai clinique randomisé multicentrique suisse COVID-HEP (**tableau 1**), dirigé depuis les HUG, apportera un regard local très utile sur le bénéfice-risque de l'anticoagulation thérapeutique parmi les patients médicaux et aux soins intensifs. Nous attendons sa publication d'ici la fin de l'année 2021 (NCT04345848).

RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Les incertitudes sur le bénéfice de l'anticoagulation ont mené à une certaine hétérogénéité des recommandations, en particulier pour le dosage et la durée d'anticoagulation. Toutefois, toutes se sont exprimées en faveur d'une thromboprophylaxie systématique chez tous les patients hospitalisés pour un Covid-19. Les recommandations de l'American Society of Hematology, mises à jour le 2 septembre 2021, utilisant une

revue systématique prospective, suggèrent une thromboprophylaxie à dose standard, plutôt qu'une dose intermédiaire, en cas de Covid-19 hospitalisé aux soins intensifs ou en médecine interne.¹⁴ Les recommandations actuelles aux HUG suivent la même ligne (www.hug.ch/covid/recommandations-pour-professionnels-sante).

CONCLUSION

En conclusion, la morbidité et la mortalité thrombotiques associées à l'épidémie de SARS-CoV-2 ont engendré un élan de recherche clinique sans précédent, et souligné l'importance d'une thromboprophylaxie soignée chez tout patient Covid-19 hospitalisé. Malgré l'espoir initial, une anticoagulation thérapeutique n'améliore pas le pronostic clinique aux soins intensifs et une anticoagulation prophylactique standard est donc préconisée. Pour les patients hospitalisés en médecine, l'utilisation de biomarqueurs et en particulier du taux de D-dimères à l'admission comme facteur prédictif d'une MTEV durant le séjour pouvant justifier une anticoagulation à dose plus élevée n'est par ailleurs pas préconisée. En revanche, le rapport bénéfice-risque d'une anticoagulation

thérapeutique en prévention d'une détérioration clinique en médecine doit être précisé dans les publications d'essais randomisés et les méta-analyses à venir.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le Covid-19 sévère est associé à une fréquence inhabituellement élevée de manifestations vasculaires thrombotiques
- Une anticoagulation prophylactique est indiquée chez tous les patients hospitalisés pour un Covid-19
- Le niveau d'évidence liant le taux de D-dimères à l'admission au risque thromboembolique durant l'hospitalisation reste faible
- Une anticoagulation thérapeutique chez les patients Covid-19 aux soins intensifs ou intermédiaires n'est pas bénéfique
- Une anticoagulation thérapeutique chez les patients Covid-19 hospitalisés en médecine semble apporter un bénéfice, qui doit être précisé dans un effort de méta-analyse en cours

1 Longchamp G, Manzocchi-Besson S, Longchamp A, et al. Proximal Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb J* 2021;19:15.
 2 Shaw RJ, Bradbury C, Abrams ST, Wang G, Toh CH. COVID-19 and Immuno-thrombosis: Emerging Understanding and Clinical Management. *Br J Haematol* 2021;194:518-29.
 3 Dutch C, Thrombosis C, Kaptein FHJ, et al. Incidence of Thrombotic Complications and Overall Survival in Hospitalized Patients with COVID-19 in the Second and First Wave. *Thromb Res* 2021;199:143-8.
 4 Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1995-2002.
 5 Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic Assessment of Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients Receiving Thromboprophylaxis: Incidence and Role of D-dimer as Predictive

Factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:211-6.
 6 Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant Treatment Is Associated with Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients with Coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
 7 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.
 8 Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1815-26.
 9 * REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:777-89.
 10 INSPIRATION Investigators, Sade-ghipour P, Talasz AH, et al. 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: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1620-30.
 11 Primmaz S, Le Terrier C, Suh N, et al. Preparedness and Reorganization of Care for Coronavirus Disease 2019 Patients in a Swiss ICU: Characteristics and Outcomes of 129 Patients. *Crit Care Explor* 2020;2:e0173.
 12 *ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:790-802.
 13 Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtao 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* 2021;397:2253-63.

14 Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, et al. American Society of Hematology Living Guidelines on the Use of Anticoagulation for Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: May 2021 Update on the Use of Intermediate Intensity Anticoagulation in Critically ill Patients. *Blood Adv* 2021;5:3951-9.
 15 Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard Prophylactic Versus Intermediate Dose Enoxaparin in Adults with Severe COVID-19: A Multi-Center, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *J Thromb Haemost* 2021;19:2225-34.
 16 Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients with COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;e216203.

* à lire