

7 décembre 2021

Réponse en continu

COVID-19 et Anticoagulants en dose thérapeutique

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

Cette réponse a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé et 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. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-90206-5

© Gouvernement du Québec, 2021

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 Anticoagulants en dose thérapeutique. Québec, Qc : INESSS ; 2021. 112 p

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

COVID-19 et Anticoagulants en dose thérapeutique

INFORMATION SUR L'ACTUELLE MISE-À-JOUR

Date et version	Modifications apportées à la version précédente	
	Nouvelles données / informations ou modifications en méthodologie	Modifications des positions de l'INESSS
07 décembre 2021-2ème mise à jour	Ajout de trois études de type ECRA. Mise à jour de la version révisée par les pairs d'une ECRA. Ajout de la position de la table de l'Ontario depuis le 14 septembre 2021. Mise à jour de la perspective des cliniciens.	Population hospitalisée en raison de la COVID-19 SANS oxygénation ou AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit - Renforcement de la position favorisant un usage plus élargi-passage de « pourrait être considéré » [jaune] à « devrait être offert » [vert]

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension 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. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, sur l'évaluation de la qualité méthodologique des études et sur une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt, ainsi que sur la consultation de cliniciens avec différentes spécialités et expertises, le processus ne repose pas entièrement sur les normes habituelles à l'INESSS. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

POSITIONS CLINIQUES DE L'INESSS – 7 décembre 2021

En se basant sur la documentation scientifique disponible, sur les consultations menées, les positions d'autres organisations et en adaptant sa démarche évaluative au contexte et aux incertitudes entourant les données, l'INESSS estime que :

SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés en raison de la COVID-19 SANS oxygénation ou AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit



L'usage, dans un contexte de COVID-19, **d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), ou d'héparine non fractionnée (HNF), à dose thérapeutique**, en combinaison avec des standards de soins, pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital (première des deux situations à survenir), devrait être offert plutôt qu'une dose thromboprophylactique selon la pratique usuelle de l'établissement, chez les patients

Mise à jour

hospitalisés en raison de la COVID-19 sans oxygénothérapie ou dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, à moins d'une condition médicale sous-jacente accentuant les risques de saignements majeurs, d'une contre-indication ou d'une espérance de vie inférieure à 48 heures selon le jugement du clinicien, et ce en raison des avantages cliniques démontrés sur le nombre de jours en vie sans support d'organe (support respiratoire ou cardiovasculaire) ou sans thromboembolie veineuse ou artérielle, ainsi que de l'absence d'une augmentation statistiquement significative de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables comparativement à la dose thromboprophylactique observée dans les études analysées dans un contexte de COVID-19.

Les données de l'essai RAPID démontrent également un bénéfice clinique statistiquement significatif sur la mortalité lorsque ce paramètre est analysé de façon isolée. La population hospitalisée en raison de la COVID-19 sans oxygénothérapie était sous représentée dans les essais publiés (0 à 15%). Ainsi il demeure de l'incertitude à savoir si la dose thérapeutique apporte des bénéfices au-delà des risques de saignements majeurs (p.ex. hémorragie digestive haute, saignement rétro-péritonéal) comparativement à la dose thromboprophylactique pour cette population. Il est important de soupeser les avantages et les risques associés à cette intervention en fonction des caractéristiques du patient et de faire la surveillance et le suivi approprié le cas échéant.

Une réduction de dose, pendant l'épisode de soin, pourrait être requise à la suite d'un changement dans le tableau clinique de la personne.

L'usage, dans un contexte de COVID-19, de **rivaroxaban PO à dose thérapeutique** plutôt qu'une dose thérapeutique ou thromboprophylactique d'HFPM ou HNF selon la pratique usuelle de l'établissement, est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19, qui n'ont pas besoin d'un apport en oxygène ou dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit, en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels et parce que d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses.

**Position
maintenue**



SRAS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés en raison de la COVID-19 AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive



L'usage, dans un contexte de COVID-19, **d'HFPM ou HNF à dose thérapeutique** plutôt qu'à une dose thromboprophylactique selon la pratique usuelle de l'établissement, est non conseillé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19, dont l'état, à l'amorce du traitement, nécessite une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive ou invasive, et ce en raison de l'état actuel des connaissances.

Position maintenue

SRAS-CoV-2 confirmée, population particulière (enfant, femme enceinte) hospitalisée en raison de la COVID-19



Populations exclues des études. Si les avantages potentiels surpassent les risques, l'usage **d'HFPM, ou d'HNF, à dose thérapeutique** plutôt qu'à une dose thromboprophylactique selon la pratique usuelle de l'établissement, en combinaison avec des standards de soins, pourrait être considéré au cas par cas chez les femmes enceintes ou les enfants hospitalisés en raison de la COVID-19, sans oxygénothérapie ou sous oxygénation à faible débit à moins d'une condition médicale sous-jacente accentuant les risques de saignements majeurs, d'une contre-indication ou d'une espérance de vie inférieure à 48 heures selon le jugement du clinicien.

Position maintenue



L'usage, dans un contexte de COVID-19, de **rivaroxaban PO** à dose thérapeutique est non conseillé chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19.

Position maintenue

L'usage de rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte et il n'est pas conseillé chez les enfants selon la monographie.

Autres considérations importantes

Compte tenu du manque de données cliniques disponibles, des incertitudes scientifiques demeurent concernant

- les personnes de moins de 18 ans et les femmes enceintes;
- les différents types d'anticoagulants en dose thérapeutique;
- les différentes populations (SANS besoin d'oxygénothérapie ou AVEC besoin d'oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive).

La participation aux efforts de recherche demeure importante et devrait être privilégiée si le contexte le permet, notamment dans les milieux académiques. L'acquisition et la consolidation des savoirs sont déterminantes pour identifier et positionner les thérapies à valeur ajoutée dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19.

D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation. La publication des résultats dans un journal révisé par les pairs des études en cours permettra de mieux apprécier les effets potentiels des anticoagulants à dose thérapeutique dans le traitement des personnes ayant la COVID-19 dont l'intensité des symptômes associée à l'infection par le SRAS-CoV-2 requiert une hospitalisation.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances, par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Traitement- SARS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés en raison de la COVID-19 sans oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit				
Évolution clinique	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique ou intermédiaire	1 essai multiplateforme de phase III ; 3 ECRA de phase III	Influence favorable sur l'évolution clinique se traduisant par le nombre de jours en vie sans thérapie de support d'organe (support cardiovasculaire ou respiratoire) ou sans thromboembolie (veineuse ou artérielle)	Modéré à élevé
	Dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF	1 ECRA de phase IV	Absence d'influence favorable sur l'évolution clinique	Faible à modéré
Durée d'hospitalisation	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 essai multiplateforme de phase III et 2 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur la durée d'hospitalisation	Faible
	Dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF	1 ECRA de phase IV	Absence d'influence favorable sur la durée d'hospitalisation	Faible
Admission aux soins intensifs	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	2 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur le risque d'admission aux soins intensifs	Faible
	Dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF	∅	∅	Insuffisant
Durée moyenne sans recours aux soins intensifs	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur la durée moyenne sans recours aux soins intensifs	Faible
	Dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF	∅	∅	Insuffisant
Recours à une ventilation non invasive ou invasive	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur le risque de recourir à une ventilation non invasive ou invasive	Faible
	Dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF	∅	∅	Insuffisant
Durée moyenne sans ventilation non invasive ou invasive	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 ECRA de phase III	Influence favorable sur la durée moyenne sans ventilation non invasive ou invasive	Faible
	Dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF	∅	∅	Insuffisant

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Mortalité / Survie	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 essai multiplateforme de phase III ; 3 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur la survie lorsque le paramètre est analysé de façon isolé	Faible
	Dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF	1 ECRA de phase IV	Absence d'influence favorable sur la mortalité	Faible
Traitement- SARS-CoV-2 confirmée, patients hospitalisés en raison de la COVID-19 sous oxygène à haut débit ou sous ventilation mécanique à l'amorce du traitement				
Évolution clinique	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 essai multiplateforme de phase III 1 ECRA de phase III 1 ECRA de phase II 1 ECRA de phase non documentée	Absence d'influence favorable sur l'évolution clinique	Élevé
	Dose intermédiaire d'HFPM comparativement à une dose thromboprophylactique	∅	∅	Insuffisant
Durée d'hospitalisation	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 ECRA de phase II	Absence d'influence favorable sur la durée d'hospitalisation	Insuffisant
	Dose intermédiaire d'HFPM comparativement à une dose thromboprophylactique	∅	∅	Insuffisant
Taux de sortie des soins intensifs	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur le taux de sortie des soins intensifs	Faible
	Dose intermédiaire d'HFPM comparativement à une dose thromboprophylactique	∅	∅	Insuffisant
Durée de séjour aux soins intensifs	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur la durée de séjour aux soins intensifs	Faible
	Dose intermédiaire d'HFPM comparativement à une dose thromboprophylactique	∅	∅	Insuffisant
Durée sans ventilation mécanique	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 essai multiplateforme de phase III 1 ECRA de phase III	Absence d'influence favorable sur la durée sans ventilation mécanique	Faible
	Dose intermédiaire d'HFPM comparativement à une dose thromboprophylactique	∅	∅	Insuffisant
Mortalité	Dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 essai multiplateforme de phase III 1 ECRA de phase III 1 ECRA de phase II 1 ECRA de phase non documentée	Absence d'influence favorable sur la mortalité	Élevé
	Dose intermédiaire d'HFPM comparativement à une dose thromboprophylactique	1 ECRA de phase IV	Absence d'influence favorable sur la mortalité	Faible

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Traitement- SARS-CoV-2 confirmée, hospitalisés				
Innocuité	Dose thérapeutique ou intermédiaire d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique	1 essai multiplateforme de phase III et 8 ECRA (5 ECRA de phase III; 1 ECRA de phase II ; 1 ECRA de phase IV ; 1 ECRA de phase non documentée)	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement au groupe contrôle Effets les plus fréquents : hémorragies, thrombocytopenies	Élevé
	Dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF	1 ECRA de phase IV	Augmentation du risque de saignement	Faible à modéré

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules qui expriment à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020a] présente majoritairement dans le tractus respiratoire, mais aussi le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Une fois le virus à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015]. Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection.

Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines (SLC) pro-inflammatoires (*cytokine release syndrome*, CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est autoentretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la

perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire.

La libération de plusieurs cytokines pro-inflammatoires est induite au niveau de l'endothélium vasculaire; ce dernier joue donc un rôle majeur dans la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire. L'IL-6 est impliquée dans l'activation des cellules endothéliales dès la phase précoce de l'inflammation. La cascade inflammatoire accompagnant les formes graves de la COVID-19 favorise l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules endothéliales artérielles et veineuses qui présentent des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La destruction subséquente de ces cellules s'accompagne d'une activation des voies de la coagulation par l'expression accrue du facteur tissulaire ce qui concourt à la formation de microthrombi tant au niveau local que systémique. La dysfonction endothéliale pourrait donc expliquer, selon certains auteurs, l'état d'hypercoagulation et l'atteinte multiviscérale observés chez certains patients hospitalisés sévèrement atteints ou décédés de la COVID-19 [Chen *et al.*, 2020; 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]. La mise en place d'une thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés présentant une forme grave de la COVID-19 semble donc opportune.

L'infection par le SRAS-CoV-2 entraîne toutefois une coagulation intravasculaire qui semble différente de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) classiquement observée lors d'une infection sévère ou d'un sepsis. En effet, lors d'une CIVD aiguë induite par une infection, 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 atteints de la COVID-19 est donc inattendue [Helms *et al.*, 2020; Panigada *et al.*, 2020; Ranucci *et al.*, 2020] de même que la survenue moindre de complications hémorragiques [Amgalan et Othman, 2020; Bikdeli *et al.*, 2020; Dolhnikoff *et al.*, 2020; Hermans et Lambert, 2020; Li *et al.*, 2020a; Li *et al.*, 2020b; Lillicrap, 2020; Marongiu *et al.*, 2020; Porfidia et Pola, 2020; Wang *et al.*, 2020b].

L'hémostase est un mécanisme complexe qui se déroule généralement en quatre étapes et qui nécessite l'activité combinée des facteurs vasculaires, des plaquettes et des facteurs de coagulation plasmatique (p.ex. facteurs II, VII, IX et X et Xa) nécessaire à la maîtrise du saignement¹. L'activation des facteurs de coagulation survient après la vasoconstriction et la formation du clou plaquettaire. Les facteurs de coagulation interagissent ensuite avec les plaquettes et les cellules endothéliales pour produire de la thrombine, qui convertit le fibrinogène en fibrine (nommé fibrinolyse). En se formant au niveau du clou plaquettaire ancré à la paroi, la fibrine renforce le caillot. La dernière étape consiste à inhiber la coagulation afin d'éviter que l'activation de la coagulation ne s'intensifie de façon incontrôlée et n'entraîne une thrombose localisée ou extensive, ou

¹ https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2014/05/ORBCON-FR-BE_Coagulation_v2Final-3.pdf.

une coagulation intravasculaire disséminée². Cette dernière étape comprend l'inactivation des facteurs de coagulation, la fibrinolyse et la clairance hépatique des facteurs de coagulation activés. Pour cette étape, outre les inactivateurs normalement présents dans l'organisme, il existe un certain nombre de médicaments qui potentialisent l'inhibition des facteurs de coagulation³.

On retrouve différents types d'anticoagulants dont les propriétés pharmacologiques diffèrent les uns par rapport aux autres, soit les héparines de faible poids moléculaire (HFPM), l'héparine non fractionnée (HNF), les anticoagulants oraux directs (AOD) ou les anticoagulants coumariniques. Les HFPM, constituées de fragments d'HNF, ont un poids moléculaire inférieur à celui de l'HNF qui se situe à environ 5000 daltons. Quatre HFPM sont disponibles au Canada, soit la daltéparine, l'énoxaparine, la nadroparine et la tinzaparine. Elles exercent leur action en potentialisant l'activité de l'antithrombine. Comparativement à l'HNF, les molécules sont plus courtes et inhibent de façon moindre le facteur de coagulation IIa par rapport au facteur Xa. Le ratio anti-Xa: IIa varie de 2:1 à 4:1 selon les différentes molécules [Pfizer, 2020a; Aspen Pharmacare Inc, 2019; Sanofi-aventis, 2019; LEO Pharma Inc, 2017]. Les principaux avantages des HFPM, lorsqu'on les compare à l'HNF comprennent un début d'action rapide, une absence de liaison aux protéines plasmatiques et à l'endothélium, une action constante et une administration sous-cutanée en traitement (par opposition à intraveineuse avec l'HNF) [Garceau. C., 2007]. Concernant les AOD, ces derniers n'agissent pas tous au même site d'action dans la cascade d'anticoagulation. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs hautement sélectifs, directs et réversibles du facteur de coagulation Xa (FXa) situé dans la voie commune finale de la cascade de la coagulation. Ils inhibent l'activité du FXa libre et de la prothrombinase. L'inhibition du FXa dans la cascade de la coagulation entraîne une réduction de la production de thrombine, une prolongation du temps de coagulation et une diminution du risque de formation, provoquée ou non, d'un thrombus [Bayer Inc, 2018; Pfizer, 2018; Servier, 2017]. L'étxilate de dabigatran est un promédicament qui, à lui seul, n'exerce pas une activité anticoagulante. À la suite de son administration, il est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par une estérase dans le plasma et le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct réversible et compétitif de la thrombine. Étant donné que la thrombine permet la conversion du fibrinogène en fibrine dans la cascade de la coagulation, son inhibition prévient la formation d'un thrombus. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine [Boehringer ingelheim, 2016]. Enfin, les anticoagulants coumariniques, dont fait partie la warfarine, inhibent la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, qui comprennent les facteurs II, VII, IX et X et les protéines anticoagulantes C et S [Bristol-Myers Squibb, 2017].

² <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/troubles-de-la-coagulation/coagulation-intravasculaire-diss%C3%A9min%C3%A9e-civd>.

³ https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2014/05/ORBCON-FR-BE_Coagulation_v2Final-3.pdf; <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/h%C3%A9mostase/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-h%C3%A9mostase>.

De nombreuses études suggèrent une prévalence élevée de thromboembolie veineuse chez les patients hospitalisés pour une COVID-19, particulièrement chez les patients dont la maladie a évolué vers un stade sévère [Chen *et al.*, 2021; Spyropoulos *et al.*, 2020]. Bien que certaines lignes directrices semblent converger sur la nécessité d'une thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés pour une COVID-19, la dose optimale d'anticoagulant à utiliser est inconnue. Toutefois, des schémas thérapeutiques à dose intermédiaire ou thérapeutique plutôt que des doses prophylactiques peuvent être nécessaires, mais peuvent conduire à événements hémorragiques [Bikdeli *et al.*, 2020; Spyropoulos *et al.*, 2020]. En septembre 2021, l'INESSS a publié une mise à jour de la revue des données scientifiques et a formulé de nouvelles positions sur la place de l'anticoagulothérapie en dose thérapeutique pour le traitement des patients hospitalisés pour une COVID-19. Depuis, il a été demandé à l'INESSS de suivre et analyser l'évolution des connaissances scientifiques et de réévaluer la place d'une dose thérapeutique d'HBPM ou HNF dans le traitement de la COVID-19 le cas échéant. Compte tenu de la publication de plusieurs nouvelles études de type ECRA, incluant l'essai HEP-COVID et la publication de l'essai RAPID dans un journal révisé par les pairs, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse.

1 MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Est-ce que les anticoagulants en dose thérapeutique amènent des avantages qui surpassent les risques comparativement aux doses thromboprophylactiques, utilisés en plus d'autres standards de soins dans le traitement des patients (adulte, enfant, femme enceinte) avec une infection au SRAS-CoV-2 confirmée dont l'état, à l'amorce, exige

- une hospitalisation sans recours à une oxygénothérapie;
- une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie non invasive (oxygène à faible débit, à haut débit, ventilation mécanique non invasive) en raison de la COVID-19;
- une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie invasive (ventilation mécanique invasive, ECMO) en raison de la COVID-19?

Est-ce que chez ces populations, les avantages cliniques des différents types d'anticoagulants en dose thérapeutique, comparativement aux doses thromboprophylactiques en concomitance avec les standards de soins, sont similaires?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage des anticoagulants en dose thérapeutique, comparativement à une dose thromboprophylactique, dans le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : revue rapide en continu

Repérage des publications

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : *anticoagulant, heparin, enoxaparin, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*. La stratégie est disponible à l'annexe A. Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un conseiller en information scientifique a été effectué depuis la mise en place de la stratégie de veille en mars 2020.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 30 novembre 2021): PubMed, MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 30 novembre 2021) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie (p.ex. Infectious Diseases Societies of America) et la pédiatrie (p.ex. Société canadienne de

pédiatrie, American Academy of Pediatrics). Les monographies de produits génériques ont également été consultées. Les mots clés tels que *héparine de faible poids moléculaire*, *héparine non fractionnée*, *apixaban*, *dabigatran*, *rivaroxaban*, *édoxaban* ont été utilisés dans le moteur de recherche Google et les deux premières pages ont été consultées.

Sélection des publications

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliographique, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et les inclusions et exclusions validées par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19
Intervention	Anticoagulants en dose thérapeutique (HFPM, HNF, anticoagulant oral direct (AOD) (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, édoxaban)) +/- standards de soins
Comparateur	Anticoagulants en dose thromboprophylactique ou intermédiaires utilisés en plus d'autres standards de soins
Paramètres d'intérêt	Évolution clinique sur une échelle ordinale, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
Langue	Les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) publiés dans d'autres langues ont été inclus si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces ECRA ont été extraites du résumé.
Type de documents	Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) En l'absence d'un ECRA, étude observationnelle comparant deux cohortes avec 30 participants ou plus. Revue systématique (RS) avec méta-analyse. Seules les RS jugées de bonne qualité méthodologique sont incluses dans l'analyse, sinon elles servent à identifier des ECRA qui n'auraient pas été repérés par la recherche systématique de la littérature.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre que les types de documents inclus.
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique ou utilisation d'anticoagulants pour une autre indication
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Négativité du RT-PCR, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 (pour les modalités d'usage, d'autres indications ont été considérées)
Intervention	Prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage des anticoagulants en contexte COVID-19
Contexte de soins	Milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir de mars 2020

Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des caractéristiques des études et des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-2 et B-3). La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant la grille de l'Agence de santé publique du Canada [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014] par deux professionnels scientifiques de façon indépendante (annexe B, tableaux B-1). Pour les revues systématiques avec méta-analyses, l'utilisation de la grille R-AMSTAR était planifiée pour en évaluer la qualité méthodologique. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études (p.ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt [p.ex. prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs], force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire), finale et *post-hoc*, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre

niveaux, soit élevé⁴, modéré⁵, faible⁶ et insuffisant⁷. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau B-4 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

Analyses statistiques

Considérant l'importance de l'information sur le nombre de sujets à traiter (NST) dans la prise de décision des cliniciens, l'INESSS, en utilisant les données brutes des études sur le paramètre principal, a effectué un calcul du NST avec un intervalle de confiance à 95 %, lorsque pertinent. Ce calcul a été effectué pour l'ensemble des participants. Le risque relatif d'apparition de l'évènement a été calculé pour chaque population et le NST a ensuite été calculé selon la formule suivante [Furukawa *et al.*, 2002]:

- $NST = 1 / (PEER \times (1-RR))$ où PEER = patient expected event rate

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des positions et des recommandations cliniques publiées par d'autres organisations ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus de participation

Fidèle au processus usuel mis en place par l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire pour évaluer la pertinence des traitements, un groupe d'experts (tableau D-1, annexe D) réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), dont plusieurs accompagnent l'INESSS depuis le printemps 2020 (tableau D-2, annexe D), a été mis à contribution. L'historique des échanges avec les experts sur les anticoagulants en thromboprophylaxie ou à dose thérapeutique depuis le début de la crise sanitaire est présenté au tableau D-3 (annexe D).

⁴ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁵ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

⁶ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁷ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

Pour la présente mise à jour, les experts ont été invités à réagir aux nouvelles données scientifiques publiées sur les anticoagulants en thromboprophylaxie comparativement à une dose thérapeutique et à se prononcer sur la place des HFPM et HNF en dose thérapeutique selon le stade de la maladie.

Confidentialité, prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS ainsi que les parties prenantes consultées ont été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Parmi les experts, certains participent à des essais cliniques en cours ou terminés qui incluent des participants hospitalisés en raison de la COVID-19 dont CONCOR-1, RECOVERY, REMAP-CAP, SOLIDARITY, ACTIV-2, la NCT04327388 et COVACTA (aucune information confidentielle n'a été transmise à l'INESSS ou aux autres participants sur les résultats préliminaires des études en cours ou complétée, mais non publiées). Lorsqu'un expert était en conflit de rôle, ce dernier n'a pas été invité à se prononcer sur la position portant sur l'usage ou non du ou des traitements ciblés, mais il a été invité à répondre à des questions d'ordre méthodologique sur le ou les essais auxquels ils participent ou à des questions cliniques, si pertinent. Pour les anticoagulants, deux des experts étaient en conflit de rôle.

Méthode de formulation des positions cliniques

En considérant les données scientifiques, les recommandations et positions d'autres organisations, les enjeux contextuels et la perspective des cliniciens consultés, des propositions de positions cliniques préliminaires en fonction des différentes populations et stades de la maladie ont été élaborées à partir d'une adaptation du formulaire d'appréciation des recommandations cliniques utilisé par l'unité d'usage optimal de l'INESSS. Considérant les achats de médicaments pour la COVID-19 par le gouvernement fédéral dans le contexte de l'urgence sanitaire et la portée des travaux qui ne visait pas à ce moment-ci une évaluation à des fins d'inscription aux Listes de médicament, la dimension économique, bien que considérée, n'as pas été approfondie (aucune analyse pharmacoéconomique ni d'impact budgétaire réalisée). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéficiaires d'adopter une position excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci. Ces deux aspects se traduisent par une icône correspondante (Tableau 3). Les propositions de positions cliniques et les modifications subséquentes, selon l'avancement des connaissances scientifiques, ont été discutées avec le groupe d'experts.

Tableau 3 Formulaire d'appréciation des positions cliniques adapté

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>La position est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts avec un impact significatif sur le pronostic vital (, mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique modéré à élevé est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la très grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à la très grande majorité des situations. 	<div style="text-align: center;">  <p>OU</p> </div> <p>La position est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. <i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... »</i> <i>« ...est fortement suggérée », '...est non conseillée...'. '...ne permet pas de soutenir... »</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts (hospitalisation plus de 24 heures [avec raisons d'hospitalisation documentées et significatives], mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique faible à modéré est accordé. ✓ pour la grande majorité des situations, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse, ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux sont disponibles et peuvent être considérées. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques et le contexte organisationnel, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être appliquée</u> selon le contexte organisationnel. 	<div style="text-align: center;">  </div> <p>La position est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, <i>Exemple : « l'intervention X pourrait considérer ... »;</i> <i>« l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i></p>

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant à faible pour au moins un des paramètres cliniques d'intérêts (hospitalisation plus de 24 heures, mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), ou en absence de preuve scientifique publiée, mais celle issue des données expérientielles est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels OU ✓ Pour des paramètres cliniques d'intérêts avec un niveau de preuve scientifique faible à modéré, mais où il demeure de l'incertitude notamment quant à l'impact sur le pronostic vital (p.ex. raisons d'hospitalisation ou critères permettant de différencier une hospitalisation à l'étage d'une visite prolongée aux urgences) ET ✓ que le contexte en situation réelle d'utilisation diffère de celui des études cliniques ET ✓ que les produits sont dispendieux et qu'il demeure une incertitude sur les avantages en vie réelle. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel. 	 <p>La position est formulée de façon conditionnelle pour des situations individualisées « <i>pourrait être considéré au cas par cas</i> »</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique et étant donné que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, il est raisonnable de suggérer que la recommandation puisse s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas pour des situations exceptionnelles.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>est considérée au cas par cas dans des situations exceptionnelles</u> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. 	 <p>Le verbe « considérer » est utilisé pour des situations exceptionnelles individualisées.</p>

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse en continu 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 en continu a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

2 SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1 État actuel des connaissances scientifiques

2.1.1 Données cliniques sur l'efficacité

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visé thérapeutique, 79 340 notices ont été recensées dont 606 études cliniques où l'intervention étudiée portait sur des anticoagulants. De ce nombre, dix études de type ECRA⁸ [Goligher *et al.*, 2021; Inspiration Investigators, 2021; Lawler *et al.*, 2021; Lopes *et al.*, 2021; Marcos *et al.*, 2021; Oliynyk *et al.*, 2021; Perepu *et al.*, 2021; Sholzberg *et al.*, 2021; Spyropoulos *et al.*, 2021; Lemos *et al.*, 2020], dont deux ECRA multiplateformes [Goligher *et al.*, 2021; Lawler *et al.*, 2021], ont été retenues selon la population étudiée.

Héparine de faible poids moléculaire ou héparine non fractionnées en dose thérapeutique chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit

En date du 30 novembre 2021, les résultats d'un ECRA multicentrique (RAPID) de phase III à devis ouvert [Sholzberg *et al.*, 2021], de l'analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique (BEMICOP) de phase III à devis ouvert arrêté pour futilité [Marcos *et al.*, 2021], d'un ECRA multiplateforme de phase III à devis ouvert [Lawler *et al.*, 2021] et d'un ECRA multicentrique à double insu [Spyropoulos *et al.*, 2021] évaluant les bénéfices potentiels d'une dose thérapeutique d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) ou d'héparine non fractionnées (HNF), en plus des standards de soins et comparativement à une dose thromboprophylactique ou intermédiaire, ont été répertoriés. L'essai multiplateforme a été arrêté par les investigateurs à la suite de la suggestion du conseil de surveillance des données et de la sécurité (CSDS), qui après une analyse intermédiaire déterminée a priori, a rapporté que les seuils de supériorité prédéfinis sur le paramètre d'intérêt principal avaient été rencontrés dans les cohortes avec un niveau de D-dimères élevé et faible à l'amorce du traitement. Cette étude regroupant REMAP-CAP, ACTIV-4 et ATTACC a été réalisée dans 121 établissements répartis dans 9 pays [Lawler *et al.*, 2021]. L'essai RAPID a été réalisé dans 28 établissements répartis dans 6 pays [Sholzberg *et al.*, 2021], l'essai HEP-COVID a été réalisé dans 12 établissements aux États-Unis [Spyropoulos *et al.*, 2021] et l'essai BEMICOP a été réalisé dans 5 établissements en Espagne [Marcos *et al.*, 2021]. Les caractéristiques et les résultats de ces études sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

⁸ Du fait d'une pertinence clinique moindre chez les patients atteints de COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, l'essai clinique de phase 2 NCT04504032 (<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab813/6370549>) et l'essai clinique ACTIV-4B (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785218>) n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité du rivoraxaban ou de l'apixaban pour le traitement des personnes non hospitalisées atteintes de COVID-19.

Dans l'essai multiplateforme, à l'amorce du traitement, 96 % des participants étaient sous oxygène à faible débit ou n'avaient pas besoin d'oxygène, alors que 4 % des participants étaient sous oxygène à haut débit ou sous ventilation mécanique non invasive. Les participants du groupe intervention ont reçu une dose thérapeutique d'anticoagulant pendant 14 jours où jusqu'au rétablissement (sortie de l'hôpital ou arrêt de l'oxygénothérapie pendant au moins 24h) [Lawler *et al.*, 2021]. Pour être inclus dans l'essai RAPID, les participants ne devaient pas être admis aux soins intensifs à l'amorce du traitement, mais ils devaient avoir un niveau élevé de D-dimères [Sholzberg *et al.*, 2021]. Dans l'essai HEP-COVID, 67 % des participants étaient sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement contre 38 % aux soins intensifs sous oxygène à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive. Par ailleurs tous les participants devaient avoir un niveau élevé de D-dimères ou un score de coagulopathie induite par septicémie supérieur ou égal à 4 [Spyropoulos *et al.*, 2021]. Dans l'essai BEMICOP, 58 % des participants étaient sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement contre 42 % sans oxygénothérapie. Par ailleurs, tous les participants devaient avoir un niveau de D-dimères supérieur à 500 ng/mL et avoir été randomisés dans les 48 heures suivant leur admission à l'hôpital [Marcos *et al.*, 2021]. Dans le groupe thromboprophylaxie de l'essai multiplateforme, 27 % des participants ont reçu un traitement thromboprophylactique à dose intermédiaire contre 72 % à faible dose, alors qu'environ 1 % ont reçu une dose sous-thérapeutique ou thérapeutique d'anticoagulant. Dans le groupe thérapeutique, 80 % ont reçu une dose thérapeutique d'anticoagulant contre 9 % à dose sous-thérapeutique, alors que 6 % ont reçu un traitement thromboprophylactique à dose intermédiaire et 6 % à faible dose [Lawler *et al.*, 2021].

Bien que les données sur le type d'anticoagulant reçu n'étaient pas disponibles pour 15 % des participants de l'essai multiplateforme, 93 % ont reçu une HFPM, 6 % ont reçu de l'HNF et 1 % ont reçu un AOD ou autre. Dans l'essai RAPID, 96 % des participants ont reçu une HFPM et 4 % ont reçu de l'HNF. Dans l'essai HEP-COVID, tous les participants ont reçu de l'HFPM alors que 61 % des participants du groupe contrôle ont reçu une dose thromboprophylactique contre 39 % qui ont reçu une dose intermédiaire. Tous les participants de l'essai BEMICOP ont reçu une HBPM, la bémiparine. Les posologies des anticoagulants, à dose thérapeutique ou à dose thromboprophylaxique, étaient dépendantes de plusieurs facteurs qui variaient selon les ECRA et les pratiques locales (Annexe B2). Les paramètres cliniques d'intérêt étaient variables entre les études, toutefois l'évolution clinique, la mortalité et l'innocuité étaient généralement des paramètres communs ayant été mesurés.

La publication de l'essai multiplateforme, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte certaines limites. Un devis ouvert a été utilisé et les anticoagulants administrés, tout comme leur posologie, étaient variables du fait de l'usage de différents protocoles selon les pays et les caractéristiques des participants. Par ailleurs, les données sur le type d'anticoagulant reçu n'étaient pas disponibles pour 15 % des participants [Lawler *et al.*, 2021]. La publication de l'essai RAPID, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte aussi certaines limites. Un devis ouvert a été utilisé et l'inclusion des participants reposait en partie sur le niveau basal de D-dimères dont les

limites supérieures et inférieures peuvent varier selon les normes locales. Par ailleurs, le paramètre principal était un paramètre composite dont certains critères peuvent varier selon les normes locales et l'étude manque de puissance statistique [Sholzberg *et al.*, 2021]. La publication de l'essai HEP-COVID, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte certaines limites. L'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants et l'inclusion des participants reposait en partie sur le niveau basal de D-dimères dont les limites supérieures et inférieures peuvent varier selon les normes locales. Par ailleurs, les critères d'inclusion ont été modifiés en cours d'étude et de légers déséquilibres étaient présents entre les groupes (comorbidités, standards de soins) [Spyropoulos *et al.*, 2021]. La publication de l'essai BEMICOP, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte certaines limites. Un devis ouvert a été utilisé et l'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants. Par ailleurs, le paramètre d'intérêt principal était un paramètre composite comprenant de nombreux éléments (n=5) et qui était mesuré après 10 jours de suivi [Marcos *et al.*, 2021].

Résultats sur l'évolution clinique

Le nombre de jours en vie sans thérapie de support d'organe (support cardiovasculaire ou respiratoire) au jour 21, mesuré à l'aide d'une échelle ordinaire de 22 points combinant la mortalité à l'hôpital et le nombre de jours sans support d'organe (respiratoire ou cardiovasculaire) était le paramètre d'intérêt principal de l'essai multiplateforme [Lawler *et al.*, 2021], alors que la proportion de participants admis aux soins intensifs, sous ventilation mécanique non invasive ou invasive ou décédée au jour 28 était le paramètre d'intérêt principal de l'essai RAPID [Sholzberg *et al.*, 2021]. Dans HEP-COVID, la proportion de participants atteints de thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle, ou décédés au jour 30 était le paramètre d'intérêt principal [Spyropoulos *et al.*, 2021]. Dans BEMICOP, le paramètre d'intérêt principal était la proportion de participants ayant évolué vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) modéré ou sévère, une thrombose veineuse ou artérielle, un besoin de ventilation mécanique, une admission aux soins intensifs, ou un décès au jour 10 [Marcos *et al.*, 2021].

Après 21 jours, une augmentation statistiquement significative du nombre de participants en vie sans thérapie de support d'organe a été rapportée dans le groupe qui a reçu une dose thérapeutique d'anticoagulants (HFPM ou HNF), comparativement au groupe qui a reçu une dose thromboprophylactique (80,2 % contre 76,4 % ; rapport des cotes ajusté (RCa) : 1,27 [ICr 95 %: 1,03; 1,58] ; probabilité bayésienne de supériorité = 98,6 %). La même tendance a été observée pour les paramètres de survie sans thérapie de support d'organe au jour 28 (79,3 % contre 75,4 % ; RCa : 1,30 ; [ICr 95 %: 1,05; 1,61] ; probabilité bayésienne de supériorité = 99,1 %) et l'évolution vers un événement thrombotique majeur ou un décès (8,0 % contre 9,9 % ; RCa : 0,72 ; [ICr 95 %: 0,53; 0,98] ; probabilité bayésienne de supériorité = 98,0 %) [Lawler *et al.*, 2021]. Ainsi, avec un risque d'évolution vers une thérapie de support d'organe (support cardiovasculaire ou respiratoire) de 23,6 %, le nombre de sujet à traiter (NST)⁹ avec une dose thérapeutique d'anticoagulants (HFPM ou HNF) pour obtenir une thérapie de support d'organe en moins est de 27, avec

⁹ Calculé par l'INESSS.

au mieux 16 personnes et au pire 286 personnes à traiter. Par ailleurs, les résultats étaient comparables entre les groupes au regard des paramètres de survie à la sortie de l'hôpital (92,7 % contre 91,8 % ; RCa : 1,21 ; [ICr 95 %: 0,87; 1,68] ; probabilité bayésienne de supériorité = 87,1 %) et de survie sans intubation au jour 28 (89,1 % contre 87,9 % ; RCa : 1,22 ; [ICr 95 %: 0,93; 1,59] ; probabilité bayésienne de supériorité = 92,2 %). Enfin, bien qu'une tendance en faveur de l'usage d'une dose thérapeutique d'anticoagulants ait été observée, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée par les auteurs sur le paramètre d'intérêt principal dans les cohortes avec un niveau de D-dimères élevé (77,9 % contre 72,2 % ; rapport des cotes ajusté (RCa) : 1,31 [ICr 95 %: 1,00; 1,76] ; probabilité bayésienne de supériorité = 97,3 %), faible (81,2 % contre 79,8 % ; rapport des cotes ajusté (RCa) : 1,22 [ICr 95 %: 0,93 ; 1,57] ; probabilité bayésienne de supériorité = 92,9 %) ou inconnu (80,9 % contre 74,6 % ; rapport des cotes ajusté (RCa) : 1,32 [ICr 95 %: 1,00; 1,86] ; probabilité bayésienne de supériorité = 97,3 %) à l'amorce du traitement [Lawler *et al.*, 2021].

Concernant l'essai RAPID, après 28 jours, les résultats étaient comparables entre les groupes bien qu'une tendance en faveur de la dose thérapeutique a été observée pour ce qui est de la proportion de participants admis aux soins intensifs, sous ventilation mécanique invasive ou non ou décédés (16,2 % contre 21,9 % ; RC : 0,69 ; [IC 95 %: 0,43; 1,10] ; valeur de p = 0,12), la proportion de participants décédés ou sous ventilation (10,1 % contre 16,0 % ; RC : 0,59 ; [IC 95 %: 0,34; 1,02] ; valeur de p = 0,06), ou à la durée moyenne sans support cardiovasculaire (25,8 jours contre 24,1 jours ; RC : 1,41 ; [IC 95 %: 0,90; 2,21] ; valeur de p = 0,13) [Sholzberg *et al.*, 2021].

Dans HEP-COVID, après 30 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants atteints de thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle, ou décédés a été rapportée dans le groupe qui a reçu une dose thérapeutique d'anticoagulants, comparativement au groupe qui a reçu une dose thromboprophylactique ou intermédiaire (28,7 % contre 41,9 % ; RR : 0,68 ; [IC 95 %: 0,49; 0,96] ; valeur de p = 0,03). Ainsi, avec un risque d'évolution vers une thromboembolie veineuse, une thromboembolie artérielle, ou un décès de 41,9 %, le nombre de sujet à traiter (NST)¹⁰ avec une dose thérapeutique d'anticoagulants (HFPM ou HNF) pour obtenir un évènement en moins est de 8, avec au mieux 5 personnes et au pire 65 personnes à traiter. Les mêmes effets ont été rapportés après 14 jours de suivi (19,4 % contre 36,3 % ; RR : 0,64 ; [IC 95 %: 0,43; 0,95] ; valeur de p = 0,02), ainsi que dans une analyse de sous-groupe préspecifiée chez les personnes sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement (16,7 % contre 36,1 % ; RR : 0,46 ; [IC 95 %: 0,27; 0,81] ; valeur de p = 0,04 ; NST¹¹ = 6) [Spyropoulos *et al.*, 2021]. Toutefois, des résultats comparables ont été observés entre les participants des deux groupes concernant la proportion de participants atteints de thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle, ou décédés chez les patients admis aux soins intensifs à l'amorce du traitement (51,1 % contre 55,3 % ; RR : 0,92 ; [IC 95 %: 0,62; 1,32] ; valeur de p = 0,71), à la proportion de patients ayant évolué vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (8,7 % contre 5,0 % ; RR : 1,75 ; [IC 95 %: 0,67;

¹⁰ Calculé par l'INESSS.

¹¹ Calculé par l'INESSS.

4,58] ; valeur de $p = 0,25$) ou vers une intubation (13,9 % contre 17,4 % ; RR : 0,80 ; [IC 95 %: 0,45; 1,45] ; valeur de $p = 0,46$) [Spyropoulos *et al.*, 2021].

Dans BEMICOP, des résultats comparables ont été observés entre les participants qui ont reçu une dose thérapeutique de bémiparine, comparativement à une dose thromboprophylactique, en ce qui concerne la proportion de participants ayant évolué vers un SDRA modéré ou sévère, une thrombose veineuse ou artérielle, un besoin de ventilation mécanique, une admission aux soins intensifs, ou un décès (22 % contre 18 % ; RC : 1,26 ; [IC 95 %: 0,37; 4,26] ; valeur de $p = 0,95$) [Marcos *et al.*, 2021].

Résultats sur la durée d'hospitalisation

Dans l'essai multiplateforme, la durée d'hospitalisation était un paramètre d'intérêt secondaire. Bien que les données brutes soient absentes, les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes (RCa : 1,03 ; [ICr 95 %: 0,94; 1,13] ; probabilité bayésienne de supériorité = 72,7 %) [Lawler *et al.*, 2021].

La durée moyenne sans hospitalisation était un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai RAPID pour lequel les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes (19,8 jours contre 18,4 jours ; RC : 1,09 ; [IC 95 %: 0,79; 1,50] ; valeur de $p = 0,59$) [Sholzberg *et al.*, 2021].

La proportion de participants ayant obtenu leur congé de l'hôpital au jour 10 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai BEMICOP pour lequel les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes (66 % contre 79 % ; RC : 0,51 ; [IC 95 %: 0,17; 1,56] ; valeur de $p = 0,36$) [Marcos *et al.*, 2021].

Résultats sur les admissions aux soins intensifs et la durée sans admission aux soins intensifs

L'essai RAPID a étudié l'effet d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF sur le taux d'admission et la durée moyenne sans besoin d'admission soins intensifs des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt secondaire. Les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui a trait au taux d'admission aux soins intensifs (14,5 % contre 17,7 % ; RC : 0,79 ; [IC 95 %: 0,48; 1,29] ; valeur de $p = 0,34$) ou à la durée moyenne sans besoin d'admission soins intensifs (26,0 jours contre 24,2 jours ; RC : 1,51 ; [IC 95 %: 0,94; 2,41] ; valeur de $p = 0,087$) [Sholzberg *et al.*, 2021].

La proportion de participants ayant évolué vers une admission aux soins intensifs au jour 30 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai BEMICOP pour lequel les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes (16 % contre 12 % ; RC : 1,34 ; [IC 95 %: 0,33; 5,53] ; valeur de $p = 0,73$) [Marcos *et al.*, 2021].

Résultats sur les besoins de ventilation mécanique invasive ou non et la durée sans ventilation non invasive ou invasive

L'essai RAPID a étudié l'effet d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF sur les besoins de ventilation mécanique et la durée moyenne sans besoin de ventilation mécanique des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt secondaire. Les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes concernant le besoin de ventilation mécanique non invasive ou invasive (9,2 % contre 11,0 % ; RC : 0,82 ; [IC 95 %: 0,45; 1,51] ; valeur de p = 0,53). Toutefois, une augmentation statistiquement significative de la durée moyenne sans ventilation non invasive ou invasive a été rapportée dans le groupe qui a reçu une dose thérapeutique d'anticoagulants (HFPM ou HNF), comparativement au groupe qui a reçu une dose thromboprophylactique (26,5 jours contre 24,7 jours ; RC : 1,77 ; [IC 95 %: 1,02; 3,08] ; valeur de p = 0,042) [Sholzberg *et al.*, 2021].

Résultats sur la mortalité ou la survie

La survie ou la mortalité toute cause après 28 ou 30 jours étaient des paramètres d'intérêt secondaires dans les quatre essais cliniques répertoriés.

Dans l'essai multiplateforme (où les données brutes sont absentes de la publication), dans HEP-COVID et dans BEMICOP, les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative sur la mortalité des participants des deux groupes (RCa : 1,20 ; [ICr 95 %: 0,88; 1,61] ; probabilité bayésienne de supériorité = 87,8 % [Lawler *et al.*, 2021] ; 19,4 % contre 25,0 % ; RR : 0,78 ; [IC 95 %: 0,49; 1,23] ; valeur de p = 0,28 [Spyropoulos *et al.*, 2021] ; 6 % contre 3 % ; RC : 2,13 ; [IC 95 %: 0,18; 24,76] ; valeur de p = 0,61) [Marcos *et al.*, 2021].

Dans l'essai RAPID, après 28 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants décédés a été rapportée dans le groupe qui a reçu une dose thérapeutique d'anticoagulants (HFPM ou HNF), comparativement au groupe qui a reçu une dose thromboprophylactique (1,8 % contre 7,6 % ; RC : 0,22 ; [IC 95 %: 0,07; 0,65] ; valeur de p = 0,006) [Sholzberg *et al.*, 2021]. Considérant les données au jour 28, avec un risque de mortalité de 7,6 %, le nombre de sujet à traiter (NST)¹² avec une dose thérapeutique d'anticoagulants (HFPM ou HNF) pour obtenir un décès en moins est de 18, avec au mieux 15 personnes et au pire 41 personnes à traiter.

¹² Calculé par l'INESSS.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet d'une dose thérapeutique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée chez les patients atteints de COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation en raison de cette condition, sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA multiplateforme et de trois ECRA, tous les quatre de phase III et multicentriques, avec un total de 3 014 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique ou intermédiaire, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, influence favorablement le nombre de jours en vie sans thérapie de support d'organe (support cardiovasculaire ou respiratoire) ou sans thromboembolie (veineuse ou artérielle) chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement

Niveau de preuve scientifique : modéré à élevé

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA multiplateforme et de deux ECRA, tous les trois de phase III, multicentriques et à devis ouvert, avec un total de 2 761 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement

Niveau de preuve scientifique : faible

Admission aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 530 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement le risque d'admission aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement

Niveau de preuve scientifique : faible

Durée moyenne sans recours aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 465 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement la durée moyenne sans recours aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement

Niveau de preuve scientifique : faible

Recours à une ventilation non invasive ou invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 465 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement le risque de recourir à une ventilation non invasive ou invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement

Niveau de preuve scientifique : faible

Durée moyenne sans ventilation non invasive ou invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 465 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, influence favorablement la durée moyenne sans ventilation non invasive ou invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement

Niveau de preuve scientifique : faible

Mortalité ou survie

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA multiplateforme et de trois ECRA, tous les quatre de phase III et multicentriques, avec un total de 3 014 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique ou intermédiaire, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement la survie, lorsque le paramètre est analysé de façon isolé, chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : faible

Rivaroxaban chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit

En date du 30 novembre 2021, les résultats d'un ECRA à devis ouvert de phase IV évaluant les bénéfices potentiels d'une dose thérapeutique de rivaroxaban PO, en plus des standards de soins et comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HNF, ont été répertoriés. L'essai clinique ACTION a été réalisé dans 31 établissements au Brésil [Lopes *et al.*, 2021]. Les caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

À l'amorce du traitement, 85 % des participants étaient sous oxygène à faible débit ou n'avaient pas besoin d'oxygène, alors que 9 % des participants étaient sous oxygène à haut débit ou sous ventilation mécanique non invasive et 6 % étaient sous ventilation mécanique invasive. Les posologies de cet AOD à dose thérapeutique ou des héparines en dose thromboprophylactique, étaient dépendantes de plusieurs facteurs (Annexe B2). En bref, 90 % des participants du groupe traité ont reçu du rivaroxaban PO alors que 9 % étaient instables¹³ et ont reçu de l'énoxaparine, une HFPM, par voie sous-cutanée. Dans le groupe contrôle, 84 % des participants ont reçu de l'énoxaparine, alors que 16 % ont reçu une HNF en dose thromboprophylactique. Chez les participants du groupe contrôle, le passage à une dose thérapeutique était possible en cas d'évènement thromboembolique, à la discrétion du clinicien. Le paramètre principal combinait le nombre de jours précédents le décès, la durée d'hospitalisation et la durée sous oxygénothérapie au jour 30. Pour apprécier ce paramètre, les auteurs ont utilisé l'approche par analyse hiérarchique en calculant des ratios de « gagnant » [Pocock *et al.*, 2012]. Brièvement, cette approche permet d'outrepasser la limite de l'approche conventionnelle pour un paramètre composite où l'accent est généralement mis sur le premier événement de chaque participant souvent un résultat de moindre importance clinique. Pour l'approche hiérarchisée, chaque participant dans le groupe intervention est apparié à un participant du groupe contrôle. Pour chacune des paires appariées, le participant étiqueté comme « gagnant » est celui qui n'est pas décédé au jour 30 ou, si les deux sont décédés, celui chez qui le temps entre le décès et l'entrée dans l'étude est le plus long. En cas d'égalité, la paire est ensuite analysée en fonction de la durée de séjour. Celui avec la durée plus courte est étiqueté comme le « gagnant ». En cas de deuxième égalité, l'analyse porte ensuite sur le nombre de jours sans recours à une oxygénothérapie au jour 30. Le gagnant est celui dont la durée sans oxygénothérapie est la plus longue. Les paramètres secondaires étaient notamment la mortalité, l'évolution clinique et l'innocuité. La publication, dont la qualité méthodologique de l'étude a été jugée moyenne, comporte certaines limites. Un devis ouvert a été utilisé et les anticoagulants administrés, tout comme leur posologie, étaient variables du fait de la stratification des participants selon leur état clinique à l'amorce (stable vs instable) [Lopes *et al.*, 2021].

¹³ Patients instables = COVID-19 de stade critique, condition menaçant leur survie, besoin de ventilation mécanique ou vasopresseur, incapable de prendre un médicament par voie orale (selon le clinicien).

Résultats sur l'évolution clinique

L'appréciation de ce critère de jugement principal par les auteurs repose sur une analyse hiérarchique des paramètres combinant la durée avant la mort, la durée d'hospitalisation et la durée sous oxygénothérapie au jour 30 avec des ampleurs d'effet exprimées principalement par des ratios de « gagnant ».

Après 30 jours, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes ayant reçu une dose thérapeutique de rivaroxaban ou une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HNF (34,8 % contre 41,3 %; Ratio de « gagnant »: 0,86 [IC 95%: 0,59; 1,22]; valeur de $p = 0,40$) [Lopes *et al.*, 2021].

La même tendance a été observée pour ce qui a trait à la durée moyenne sous oxygénothérapie (5,4 jours contre 5,2 jours; valeur de $p = 0,16$), la prévalence d'évènements thrombotiques¹⁴ (7 % contre 10 %; RR : 0,75 [IC 95%: 0,45; 1,26]; valeur de $p = 0,32$), ou le bénéfice clinique net¹⁵ (18 % contre 15 %; RR : 1,17 [IC 95%: 0,82; 1,66]; valeur de $p = 0,45$). Par ailleurs aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes quant à la proportion de participants au stade léger (86 % contre 89 %), modéré (3 % contre 2 %) ou sévère (12 % contre 10 %) après 30 jours de suivi [Lopes *et al.*, 2021].

Résultats sur la durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation était un paramètre d'intérêt secondaire pour lequel les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes (7,2 jours contre 7,5 jours; valeur de $p = 0,96$) [Lopes *et al.*, 2021].

Résultats sur la mortalité ou la survie

La mortalité était un paramètre d'intérêt secondaire pour lequel les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les groupes (11 % contre 8 %; RR : 1,49 [IC 95%: 0,90; 2,46]; valeur de $p = 0,13$) [Lopes *et al.*, 2021].

¹⁴ Composite = thromboembolie veineuse, infarctus du myocarde, AVC, embolie systémique ou EI graves au niveau des membres.

¹⁵ Composite = mortalité, évènement thrombotique, saignement majeur ou cliniquement pertinent.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet d'une dose thérapeutique de rivaroxaban chez les patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation en raison de cette condition, sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase IV à devis ouvert, multicentrique (seulement au Brésil), avec un total de 615 participants, suggère qu'une dose thérapeutique de rivaroxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HFN, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit.

Niveau de preuve scientifique : faible à modéré

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase IV à devis ouvert, multicentrique (seulement au Brésil), avec un total de 615 participants, suggère qu'une dose thérapeutique de rivaroxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HFN, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit.

Niveau de preuve scientifique : faible

Mortalité ou survie

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase IV à devis ouvert, multicentrique (seulement au Brésil), avec un total de 615 participants, suggère qu'une dose thérapeutique de rivaroxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HFN, n'influence pas favorablement la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit.

Niveau de preuve scientifique : faible

Héparine de faible poids moléculaire ou héparine non fractionnée chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 avec besoin d'une oxygénothérapie à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 30 novembre 2021, les résultats de deux ECRA de phase III à devis ouvert [Goligher *et al.*, 2021; Inspiration Investigators, 2021], dont un ECRA multiplateforme de phase III regroupant les essais REMAP-CAP, ACTIV-4 et ATTACC [Goligher *et al.*, 2021], d'un ECRA de phase II à devis ouvert [Lemos *et al.*, 2020], et d'un ECRA sans insu [Oliynyk *et al.*, 2021] évaluant les bénéfices potentiels d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF, en plus des standards de soins et comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HNF, ont été répertoriés. Par ailleurs, une seconde publication des auteurs d'INSPIRATION a été réalisée afin de rapporter les données de l'étude après 90 jours de suivi [Bikdeli *et al.*, 2021], alors que l'essai clinique 0112U001413 visait à comparer l'efficacité d'une dose thérapeutique d'HNF (référence) à une dose thérapeutique d'HBPM (comparateur 1) ou à une dose thromboprophylactique d'HBPM (comparateur 2) [Oliynyk *et al.*, 2021]. Parmi ces quatre études, INSPIRATION a été réalisée dans 10 établissements en Iran [Inspiration Investigators, 2021], HESACOVID a été réalisée dans un établissement au Brésil [Lemos *et al.*, 2020], l'essai clinique 0112U001413 a été réalisé dans un établissement en Ukraine [Oliynyk *et al.*, 2021] et l'étude multiplateforme qui regroupe les essais REMAP-CAP, ACTIV-4 et ATTACC a été réalisée dans 393 établissements répartis dans 10 pays [Goligher *et al.*, 2021]. Les caractéristiques et les résultats de ces études sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

Dans trois des études, tous les participants étaient aux soins intensifs à l'amorce du traitement [Goligher *et al.*, 2021; Oliynyk *et al.*, 2021; Lemos *et al.*, 2020], alors que les participants d'INSPIRATION devaient être admis aux soins intensifs dans les 7 jours suivant leur hospitalisation pour être inclus dans l'étude [Inspiration Investigators, 2021]. Dans HESACOVID, tous les participants étaient sous ventilation mécanique invasive à l'amorce du traitement [Lemos *et al.*, 2020], alors que dans l'étude multiplateforme qui regroupe REMAP-CAP, ACTIV-4 et ATTACC, 99 % des participants étaient sous oxygène à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive à l'amorce du traitement [Goligher *et al.*, 2021]. Dans INSPIRATION, 46 % des participants étaient sous oxygène à faible débit et 54 % étaient sous oxygène à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive à l'amorce du traitement [Inspiration Investigators, 2021]. Dans l'étude ukrainienne, tous les participants étaient sous oxygène à haut débit ou sous ventilation non invasive à l'amorce du traitement [Oliynyk *et al.*, 2021]. Les posologies des HFPM ou HNF à dose thérapeutique ou en thromboprophylaxie, étaient dépendantes de plusieurs facteurs tel que l'âge, le poids ou la fonction rénale des participants (Annexe B2). Par ailleurs, dans le groupe thromboprophylaxie de l'essai multiplateforme, 52 % des participants ont reçu un traitement thromboprophylactique à dose intermédiaire contre 40 % à faible dose, alors que 2 % ont reçu une dose sous-thérapeutique d'anticoagulant et 6 % une dose thérapeutique. Dans le groupe

thérapeutique, 78 % ont reçu une dose thérapeutique d'anticoagulant contre 8 % à dose sous-thérapeutique, alors que 8 % ont reçu un traitement thromboprophylactique à dose intermédiaire et 3 % à faible dose [Goligher *et al.*, 2021].

Les paramètres cliniques d'intérêt étaient variables entre les études, toutefois l'évolution clinique, la durée de séjour aux soins intensifs, le recours à la ventilation mécanique invasive, la mortalité et l'innocuité étaient généralement des paramètres communs ayant été mesurés.

Certaines limites sont présentes dans les études retenues, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne. Dans les quatre études, un devis ouvert a été utilisé et les HFPM ou HNF administrés, tout comme leur posologie, étaient variables du fait de l'usage de différents protocoles selon les pays et les caractéristiques des participants [Goligher *et al.*, 2021; Inspiration Investigators, 2021; Oliynyk *et al.*, 2021; Lemos *et al.*, 2020]. Par ailleurs, HESACOVID a été réalisée sur un très faible nombre de participants [Lemos *et al.*, 2020]. Enfin, l'étude de Oliynyk et coll. n'avait pas de paramètre d'intérêt principal clairement défini et ne fournissait pas d'information sur les comorbidités et les standards de soins reçus par les participants [Oliynyk *et al.*, 2021].

Résultats sur l'évolution clinique

Toutes les études sélectionnées ont étudié l'effet d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, sur l'évolution clinique des patients atteints de COVID-19 et ont considéré l'évolution clinique comme paramètre d'intérêt principal. Toutefois, l'usage de paramètres différents ne permet pas toujours de comparer les résultats obtenus entre les études.

Dans INSPIRATION, le paramètre composite d'intérêt principal était la proportion de participants atteints de thromboembolie veineuse aiguë, thrombose artérielle, sous ECMO ou décédés. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes ayant reçu une dose thérapeutique ou une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HNF après 30 jours (45,7 % contre 44,1 %; RC : 1,06 [IC 95%: 0,76; 1,48]; valeur de $p = 0,70$) [Inspiration Investigators, 2021] ou 90 jours de suivi (47,8 % contre 45,5 %; RRI : 1,21 [IC 95%: 0,95; 1,55]; valeur de $p = 0,11$) [Bikdeli *et al.*, 2021]. La même tendance a été observée concernant la proportion de thromboembolie veineuse après 30 jours (3,3 % contre 3,5 %; RC : 0,93 [IC 95%: 0,37; 2,32]; valeur de $p = 0,87$) [Inspiration Investigators, 2021] ou 90 jours de suivi (3,3 % contre 3,5 %; RRI : 0,93 [IC 95%: 0,48; 1,76]) [Bikdeli *et al.*, 2021].

Dans l'étude multiplateforme qui regroupe REMAP-CAP, ACTIV-4 et ATTACC, le paramètre d'intérêt principal était le nombre de jours en vie sans thérapie de support d'organe (support cardiovasculaire ou respiratoire) au jour 21. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur ce paramètre entre les groupes ayant reçu une dose thérapeutique ou une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HNF (1 jour (EIQ : -1; 16) contre 4 jours (EIQ : -1; 16); RCa : 0,83 [ICr 95 %: 0,67; 1,03] ; probabilité bayésienne de futilité = 99,9 %). La même tendance a été observée concernant le

paramètre combinant les événements thrombotiques majeurs et les décès (40,1 % contre 41,1 %; RCa : 1,04 [ICr 95%: 0,79; 1,35]) alors qu'une diminution numérique du taux d'événements thrombotiques majeurs a été observée chez les participants qui ont reçu une dose thérapeutique d'anticoagulants, comparativement au groupe qui a reçu une dose prophylactique d'anticoagulants (6,4 % contre 10,4 %) [Goligher *et al.*, 2021].

Dans HESACOVID, le paramètre d'intérêt principal était l'évolution du ratio PaO₂/FiO₂ après 7 et 14 jours. Les auteurs ont observé une augmentation statistiquement significative du ratio PaO₂/FiO₂ au cours du temps dans le groupe qui a reçu une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF (163 à l'amorce contre 209 au jour 7 et 261 au jour 14; valeur de p = 0,0004), mais pas dans le groupe qui a reçu une dose thromboprophylactique (184 à l'amorce contre 168 au jour 7 et 195 au jour 14; valeur de p = 0,487) [Lemos *et al.*, 2020]. Par ailleurs, la proportion d'événements thrombotiques était identique entre les deux groupes (20,0 % contre 20,0 %; valeur de p = 1,000) [Lemos *et al.*, 2020].

Dans l'essai clinique 0112U001413, les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative sur le taux d'intubation des patients qui ont reçu une dose thérapeutique d'HNF, comparativement à une dose thérapeutique d'HBPM (21 % contre 24 %; valeur de p = 0,308). Toutefois, une diminution statistiquement significative du taux d'intubation a été observée chez les patients qui ont reçu une dose thérapeutique d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HBPM (21 % contre 40 %; RC : 3,33 [ICr 95%: 1,15; 9,59]; valeur de p = 0,026) [Oliynyk *et al.*, 2021].

Résultats sur la durée d'hospitalisation

Seule l'étude HESACOVID a étudié l'effet d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF sur la durée d'hospitalisation des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt secondaire.

Les auteurs ont rapporté une durée médiane d'hospitalisation comparable entre les participants des deux groupes (31 jours (EIQ : 22; 35) contre 30 jours (EIQ : 23;38); valeur de p = 0,838) [Lemos *et al.*, 2020].

Résultats sur le taux de sortie et la durée de séjour aux soins intensifs

Seule INSPIRATION a étudié l'effet d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF sur le taux de sortie et la durée de séjour aux soins intensifs des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt secondaire.

Les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative entre les participants des deux groupes sur le taux de sortie des soins intensifs (61,2 % contre 60,8 %; RC : 1,01 [IC 95%: 0,72; 1,42]; valeur de p = 0,72), ni sur la durée médiane de séjour aux soins intensifs (5 jours (EIQ : 2; 10) contre 6 jours (EIQ : 3;11); Différence absolue : -1 [IC 95%: -4; 3]; valeur de p = 0,14) [Inspiration Investigators, 2021].

Résultats sur la durée sans ventilation mécanique

Deux publications sélectionnées ont rapporté l'effet d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF sur la durée sans ventilation mécanique des patients atteints de COVID-19, un paramètre d'intérêt secondaire.

Dans HESACOVID, le nombre de jours sans ventilation mécanique était plus élevé chez les participants qui ont reçu une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF, comparativement à ceux qui ont reçu une dose thromboprophylactique (15 jours (EIQ : 6; 16) contre 0 jour (EIQ : 0; 11); valeur de $p = 0,028$), alors que dans INSPIRATION, la durée médiane sans ventilation mécanique était comparable entre les participants des deux groupes (30 jours (EIQ : 3; 30) contre 30 jours (EIQ : 1;30); Différence absolue : 0 [IC 95%: 0; 0]; valeur de $p = 0,50$) [Inspiration Investigators, 2021].

Résultats sur la mortalité ou la survie

Toutes les études sélectionnées ont étudié l'effet d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF sur la mortalité ou la survie des patients atteints de COVID-19. Toutefois, seule l'étude multiplateforme qui regroupe REMAP-CAP, ACTIV-4 et ATTACC a analysé la survie comme paramètre d'intérêt principal.

Dans trois études, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la mortalité ou la survie des participants qui ont reçu une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF, comparativement à ceux qui ont reçu une dose thromboprophylactique (Mortalité : 1/10 contre 3/10, soit 10 % contre 30 %; valeur de $p = 0,264$ [Lemos *et al.*, 2020]; jour 30 : 43,1 % contre 40,9 %; RC : 1,09 [IC 95%: 0,78; 1,53]; valeur de $p = 0,50$ [Inspiration Investigators, 2021]; jour 90 : 46,0 % contre 43,0 %; RRI : 1,24 [IC 95%: 0,97; 1,60] [Bikdeli *et al.*, 2021]; Survie : 62,7 % contre 64,5 %; RCa : 0,84 [ICr 95%: 0,64; 1,11]; probabilité bayésienne de futilité = 99,6 % [Goligher *et al.*, 2021]).

Dans l'essai clinique 0112U001413, les auteurs n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative sur la mortalité des patients qui ont reçu une dose thérapeutique d'HNF, comparativement à une dose thérapeutique d'HBPM (17 % contre 24 %; valeur de $p = 0,311$). Toutefois, une diminution statistiquement significative du taux de mortalité a été observée chez les patients qui ont reçu une dose thérapeutique d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HBPM (17 % contre 33 %; RC : 3,01 [ICr 95%: 1,02; 8,90]; valeur de $p = 0,046$) [Oliynyk *et al.*, 2021].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet d'une dose thérapeutique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée chez les patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation en raison de cette condition, avec besoin d'une oxygénothérapie à haut débit ou d'une ventilation mécanique invasive ou non invasive

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA (dont un multicentrique de phase III et deux monocentriques de phase II) et la publication d'un ECRA multiplateforme (multicentrique de phase III), les trois à devis ouvert, avec un total de 1 782 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.

Niveau de preuve scientifique : élevé

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à devis ouvert, avec un total de 20 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Taux de sortie des soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 562 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement le taux de sortie des soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.

Niveau de preuve scientifique : faible

Durée de séjour aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 562 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.

Niveau de preuve scientifique : faibleDurée sans ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 582 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la durée sans ventilation chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.

Niveau de preuve scientifique : faibleMortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA (dont un multicentrique de phase III et deux monocentriques de phase II) et la publication d'un ECRA multiplateforme (multicentrique de phase III), les trois à devis ouvert, avec un total de 1 782 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la mortalité ou la survie chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.

Niveau de preuve scientifique : élevé

Héparine de faible poids moléculaire en dose intermédiaire chez des patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé, à l'amorce du traitement, requiert une hospitalisation en raison de cette condition, avec besoin d'une oxygénothérapie à haut débit ou d'une ventilation mécanique invasive ou non invasive

En date du 30 novembre 2021, les résultats d'un ECRA multicentrique de phase IV à devis ouvert [Perepu *et al.*, 2021] évaluant les bénéfices potentiels d'une dose intermédiaire d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), en plus des standards de soins et comparativement à une dose thromboprophylactique, ont été répertoriés. L'essai clinique de Perepu et coll. a été réalisé dans 3 établissements aux États-Unis. Les caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés respectivement dans les tableaux B-2 et B-3 de l'annexe B.

À l'amorce du traitement, 62 % des participants étaient aux soins intensifs et 23 % étaient sous ventilation mécanique invasive. Tous les participants ont reçu de l'énoxaparine (HFPM) et les posologies, à dose intermédiaire ou en thromboprophylaxie, étaient dépendantes de plusieurs facteurs, dont l'indice de masse corporelle (IMC) (Annexe B2). Le paramètre principal était la mortalité toute cause au jour 30. Les paramètres secondaires étaient liés à l'innocuité. La publication, dont la qualité méthodologique a été

jugée moyenne, comporte certaines limites. Un devis ouvert a été utilisé et de légers déséquilibres étaient présents entre les groupes concernant les comorbidités. Par ailleurs, l'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants [Perepu *et al.*, 2021].

Résultats sur la mortalité

La mortalité toute cause après 30 jours était le paramètre d'intérêt principal de l'étude de Perepu et coll.

Après 30 jours, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée par les auteurs quant à la mortalité des participants des deux groupes (15 % contre 21 % ; RRIa : 0,57 [IC 95%: 0,28; 1,17] ; valeur de p = 0,12) [Perepu *et al.*, 2021].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet d'une dose intermédiaire d'héparine de faible poids moléculaire chez les patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation en raison de cette condition, avec besoin d'une oxygénothérapie à haut débit ou d'une ventilation mécanique invasive ou non

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase IV, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 173 participants, suggère qu'une dose intermédiaire d'HFPM, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.

Niveau de preuve scientifique : faible

2.1.2 Données cliniques sur l'innocuité

En date du 30 novembre 2021, huit ECRA à devis ouvert [Goligher *et al.*, 2021; Inspiration Investigators, 2021; Lawler *et al.*, 2021; Marcos *et al.*, 2021; Oliynyk *et al.*, 2021; Perepu *et al.*, 2021; Sholzberg *et al.*, 2021; Lemos *et al.*, 2020] et d'un ECRA à double insu [Spyropoulos *et al.*, 2021] avec des participants COVID-19 hospitalisés ayant ou non besoin d'une oxygénothérapie dans lesquelles une dose thérapeutique ou intermédiaire d'HFPM ou HNF, en complément aux standards de soins, ont été utilisés pour en apprécier le profil d'innocuité. Comparativement à une dose thromboprophylactique, l'usage d'une dose thérapeutique ou intermédiaire d'HFPM ou HNF était associé à une prévalence comparable de saignements majeurs (2,5 % contre 1,4 % [Inspiration Investigators, 2021] ; 3,8 % contre 2,3 % [Goligher *et al.*, 2021] ; 1,9 % contre 0,9 % [Lawler *et al.*, 2021]) ou cliniquement significatifs (4,3 % contre 1,7 % [Inspiration Investigators, 2021] ; 4/10 contre 2/10, soit 40 % contre 20 % [Lemos *et al.*, 2020] ; 0,9 % contre 1,7 % [Sholzberg *et al.*, 2021] ; 2 % contre 2 % [Perepu *et al.*, 2021] ; 4,7 % contre

1,6 % ; RR : 2,88 [IC 95%: 0,59; 14,02]; valeur de p = 0,28 [Spyropoulos *et al.*, 2021]). Par ailleurs, aucun saignement majeur ou cliniquement significatif n'a été rapporté par les auteurs de l'essai BEMICOP qui a été arrêté prématurément pour futilité et qui s'est déroulé avec un faible nombre de participants [Marcos *et al.*, 2021]. Dans l'étude de Oliynyk et coll., les auteurs ont rapporté que l'usage d'une dose thérapeutique d'HNF, comparativement à une dose thérapeutique ou thromboprophylactique d'HBPM, était associé à une prévalence comparable de saignements (n = 2/42 contre 0/84) ou de thrombocytopénie (n = 2/42 contre 0/84) [Oliynyk *et al.*, 2021]. Toutefois, les auteurs de l'étude INSPIRATION ont rapporté que l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF était associé à une augmentation significative du nombre de thrombocytopénie sévère, comparativement à dose thromboprophylactique (6/276 contre 0/286, soit 2,2 % contre 0 % ; valeur de p = 0,01) [Inspiration Investigators, 2021]. Par ailleurs, Perepu et coll. n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative suite à l'usage d'une dose intermédiaire d'HFPM, comparativement à une dose thromboprophylactique, et ce pour les lésions rénales aiguës (13 % contre 17 %), la thrombose artérielle (6 % contre 3 %) ou veineuse (8 % contre 7 %) et les saignements majeurs (2% contre 2 %) ou mineurs (7 % contre 7 %) [Perepu *et al.*, 2021].

Selon les monographies de produits, l'énoxaparine (l'HFPM la plus utilisée dans les études cliniques en contexte de COVID-19) et l'HNF sont contre-indiquées notamment en présence de thrombocytopénie, d'hémorragie évolutive impossible à réprimer ou chez les personnes pour lesquelles les épreuves de coagulation sanguine requises (p. ex., temps de coagulation du sang entier, temps de céphaline) ne peuvent être réalisées à la fréquence appropriée. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des hémorragies ou des thrombocytopénies [Pfizer, 2020b; Sanofi-aventis, 2019]. D'après les monographies, il n'existe aucune donnée adéquate sur l'administration d'HNF ou d'énoxaparine chez les enfants. Par ailleurs, de l'alcool benzylique est utilisé comme agent de conservation de l'HNF et de l'énoxaparine. Ainsi, une vigilance particulière est recommandée en cas d'usage chez la femme enceinte ou qui allaite, de même que chez les enfants [Pfizer, 2020b; Sanofi-aventis, 2019]. À ce jour, aucune étude réalisée chez des participants atteints de COVID-19 n'a rapporté de données d'innocuité chez les enfants ou les femmes enceintes.

En date du 30 novembre 2021, un ECRA à devis ouvert avec des participants COVID-19 hospitalisés ayant ou non besoin d'une oxygénothérapie dans lesquelles une dose thérapeutique de rivoraxaban, en complément aux standards de soins, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF, a été utilisée pour en apprécier le profil d'innocuité. Comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou d'HNF, l'usage d'une dose thérapeutique de rivoraxaban était associé à un plus grand risque de saignements majeurs ou cliniquement pertinents (8 % contre 2 % ; RR : 3,64 [IC 95%: 1,61; 8,27]; valeur de p = 0,0010). Pris séparément, une différence statistiquement significative a été observée pour les saignements cliniquement pertinents (5 % contre 1 % ; RR : 5,23 [IC 95%: 1,54; 17,77]; valeur de p = 0,0039), mais pas pour les saignements majeurs (3 % contre 1 % ; RR : 2,45 [IC 95%: 0,78; 7,73]; valeur de p = 0,18) [Lopes *et al.*, 2021].

Selon la monographie de produit, le rivoraxaban est contre-indiqué notamment en présence d'hémorragie active cliniquement significative, de lésions ou troubles associés à une élévation du risque d'hémorragie cliniquement significative, d'un traitement concomitant avec un autre anticoagulant, ou un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 ou de la glycoprotéine P. Les réactions indésirables les plus souvent observées sont des hémorragies. D'après la monographie du rivaroxaban, il n'existe aucune donnée adéquate sur l'administration de ce médicament chez les femmes enceintes et les enfants. Ainsi, son usage est contre-indiqué chez la femme enceinte, alors qu'il n'est pas recommandé chez la femme qui allaite ou chez les enfants [Bayer, 2021].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet des héparines de faible poids moléculaire ou héparines non fractionnées chez les patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation en raison de cette condition, avec ou sans besoin d'oxygénothérapie

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication des résultats de neuf ECRA, suggère que l'usage d'une dose thérapeutique ou intermédiaire d'HFPM ou HNF semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés. Des effets indésirables connus (hémorragies, thrombocytopénie) ne peuvent toutefois être exclus et une vigilance particulière est recommandée.

Niveau de preuve scientifique : élevé

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du rivaroxaban chez les patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation en raison de cette condition, avec ou sans besoin d'oxygénothérapie

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication des résultats d'un ECRA, suggère que l'usage d'une dose thérapeutique de rivaroxaban augmente le risque de saignements cliniquement pertinents chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés.

Niveau de preuve scientifique : faible à modéré

2.1.3 Recommandations cliniques publiées

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 79 340 notices ont été recensées dont 717 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre huit documents ont été retenus.

Les recommandations des organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Compte tenu de l'état actuel des connaissances, seuls le National institute for Health and care excellence (NICE) au Royaume-Uni, l'Ontario et la Colombie-Britannique

recommandent l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés et dont l'état de santé ne nécessite pas une admission aux soins intensifs à l'amorce du traitement (sans oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit) [BCCDC, 2021; NICE, 2021; Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021]. Aucune autre organisation dont le système de santé se compare à celui du Canada ne recommande l'usage de routine d'une dose supérieure à une dose thromboprophylactique d'anticoagulants chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisés en raison de cette condition de santé [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021; NIH, 2021; Van Ierssel *et al.*, 2021; WHO, 2021; Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis, 2020]. Pour la Belgique, une dose thérapeutique d'anticoagulant devrait être réservée aux patients ayant une condition médicale sous-jacente à la COVID-19 nécessitant une telle prescription, ou aux patients atteints de thromboembolie veineuse. Pour ces patients, le passage d'un AOD à une HFPM devrait être considéré en présence de COVID-19 de stade sévère, de problèmes gastro-intestinaux, de prévision d'une procédure invasive ou d'instabilité du rapport normalisé international (RNI) [Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis, 2020].

2.1.4 Perspective des cliniciens

Au cours de la semaine du 25 octobre 2021, les experts collaborant avec l'INESSS sur les positions relatives aux traitements à visée thérapeutique dans la COVID-19 ont été invités à échanger sur les nouvelles données probantes comparant une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF à une dose thromboprophylactique, en fonction du niveau de sévérité de la COVID-19 chez des personnes hospitalisées sans oxygénothérapie ou avec une oxygénothérapie à faible débit.

À la suite de la publication de l'essai RAPID dans un journal révisé par les pairs et de la nouvelle publication des résultats de l'essai HEP-COVID, la majorité des experts consultés considéraient qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF devrait être offerte (icône verte) aux patients correspondant aux échelons 4 et 5 selon l'échelle de l'OMS, soit ceux hospitalisés sans oxygénothérapie ou nécessitant une oxygénation à faible débit. Leur opinion se justifie par le caractère convaincant des résultats de HEP-COVID, qui viennent confirmer les bénéfices cliniques observés sur l'évolution clinique des participants de l'essai multiplateforme publié en août 2021. Si, pour une minorité des experts consultés, l'absence d'influence favorable sur la mortalité (lorsque le paramètre étudié est analysé de façon isolée) constitue une légère réserve par rapport aux résultats de ces deux études, il a été mentionné que l'essai RAPID avait permis de démontrer un effet statistiquement significatif sur ce paramètre chez des participants ayant reçu une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF, comparativement à ceux ayant reçu une dose thromboprophylactique. Par ailleurs, plusieurs experts ont également rappelé que les paramètres d'intérêt principaux de l'essai HEP-COVID (i.e. proportion de participants atteints de thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle, ou décédés au jour 30) et de l'essai multiplateforme (i.e. nombre de jours en vie sans thérapie de support d'organe au jour 21) étaient cliniquement très pertinents. Ces études démontrent en effet que l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF permet de réduire le risque d'admission aux soins

intensifs, lesquels sont souvent associés à des effets indésirables graves ou à une évolution défavorable pouvant conduire au décès.

Finalement certains experts ont mentionné que les résultats de l'essai HEP-COVID ne changeaient rien sur le risque de saignement associé à l'usage d'une dose thérapeutique d'anticoagulants et qu'il demeure important de souligner ce risque aux cliniciens.

Puisqu'aucune nouvelle donnée susceptible de modifier leurs opinions ainsi que la position de l'INESSS pour la population hospitalisée en raison de la COVID-19 et nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive ou invasive n'avait été publiée, cette situation n'a pas fait l'objet d'échange en octobre.

L'historique des échanges avec les experts sur les anticoagulants depuis le début de la crise sanitaire est présenté au tableau D-3 (annexe D).

DISCUSSION

Alors que l'usage d'anticoagulants à dose thromboprophylactique est rapidement apparu comme une composante essentielle des standards de soins à prodiguer aux patients hospitalisés en raison de la COVID-19 et des risques thrombotiques accrus, la publication de nouvelles données scientifiques a permis un nouvel éclairage sur la place de l'anticoagulothérapie en dose thérapeutique dans la prise en charge globale des patients atteints de la COVID-19 à différents stades de la maladie. Au terme des travaux de l'INESSS, en ce qui concerne les personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, dix études de type ECRA ont été répertoriées. Il ressort de l'état actuel des connaissances que huit études permettaient de comparer l'efficacité d'une dose thérapeutique à une dose thromboprophylactique ou intermédiaire d'HFPM ou HNF, une étude permettait de comparer l'efficacité d'une dose intermédiaire à une dose thromboprophylactique d'HFPM (énoxaparine) et qu'une étude permettait de comparer l'efficacité d'une dose thérapeutique de rivoraxaban à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HNF.

Chez des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisées sans oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique ou intermédiaire, a une influence favorable sur l'évolution clinique. L'usage d'une dose thérapeutique de ce type d'anticoagulant est en effet associé à une augmentation statistiquement significative du nombre de participants en vie n'ayant pas eu recours à une thérapie de support d'organe (support cardiovasculaire ou respiratoire), avec un nombre de sujets à traiter¹⁶ pour éviter un événement de 27. Ces données ont été confirmées par une seconde étude qui rapporte que l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF est associé à une diminution statistiquement significative du nombre de participants atteints de thromboembolie veineuse ou artérielle ou décédés après 30 jours, avec un nombre de sujets à traiter¹⁷ pour éviter un événement de huit. Par ailleurs, selon une troisième étude, l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF est associé à une diminution statistiquement significative de la mortalité, avec un nombre de sujets à traiter¹⁸ pour éviter un décès de 18. Ces résultats vont dans le sens de ceux tirés d'une revue systématique avec méta-analyse qui rapporte que l'usage d'une dose thérapeutique ou intermédiaire d'HFPM ou HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, est associé à une diminution statistiquement significative du risque d'évènement thrombotique quel que soit le niveau de sévérité de la COVID-19 des patients hospitalisés (RC : 0,55 ; [IC 95 %: 0,42; 0,72]) ainsi que chez les patients hospitalisés à un stade sévère à l'amorce du traitement (RC : 0,66 ; [IC 95 %: 0,45; 0,98]) [Kow *et al.*, 2021]. Enfin, selon l'état actuel des connaissances, l'usage d'une dose thérapeutique de rivoraxaban, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HNF, n'influence pas favorablement

¹⁶ Calculé par l'INESSS.

¹⁷ Calculé par l'INESSS.

¹⁸ Calculé par l'INESSS.

l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, ou la mortalité chez cette population.

Concernant les personnes atteintes de COVID-19, hospitalisées en raison de cette condition, sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique à l'amorce du traitement, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF ou d'une dose intermédiaire d'HFPM, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement l'évolution clinique, la durée d'hospitalisation, la durée de séjour aux soins intensifs, la durée sans ventilation mécanique ou la mortalité.

Plusieurs paramètres pourraient expliquer les différences d'efficacité observées à la suite de l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF en fonction du niveau de sévérité de la maladie à l'amorce du traitement. Dans les deux parties de l'essai multiplateforme, la méthode de thromboprophylaxie a été laissée à la discrétion des cliniciens, ce qui a entraîné un mélange de doses thromboprophylactiques et intermédiaires au sein des groupes de traitement. Ainsi, dans l'essai portant sur des patients au stade sévère à critique, 22 % de ceux du groupe à dose thérapeutique n'ont pas reçu de dose thérapeutique, tandis que 52 % de ceux du groupe thromboprophylaxie ont reçu une dose intermédiaire ; un facteur qui peut avoir dilué le bénéfice de l'anticoagulation à dose thérapeutique. Ce phénomène était un peu moins important dans l'essai portant sur des patients au stade modéré, dans lequel 20 % du groupe à dose thérapeutique n'a pas reçu de dose thérapeutique, tandis que 27 % dans le groupe thromboprophylaxie ont reçu une dose intermédiaire. Par ailleurs, chez les patients au stade sévère à critique, les lésions thrombotiques et inflammatoires sous-jacentes peuvent avoir été trop avancées pour avoir été influencées par des doses plus élevées d'HFPM ou HNF. En cas de COVID-19 sévère, la formation de thrombus est entraînée par un orchestre de cytokines, de complément activé, de plaquettes, de cellules endothéliales et inflammatoires et de microvésicules qui fournissent une surface catalytique efficace pour les réactions de coagulation [Iba *et al.*, 2020]. Ces complexes liés à la surface et la thrombine liée à la fibrine sont assez résistants à l'inhibition par l'antithrombine, le cofacteur clé de l'HFPM ou de l'HNF. En supposant que de tels mécanismes sont légèrement moins actifs chez les patients au stade modéré, cela pourrait expliquer le bénéfice clinique observé à la suite de l'usage d'une dose thérapeutique d'anticoagulants chez cette population.

Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses des HFPM ou HNF sont aujourd'hui connus dans plusieurs contextes cliniques hors COVID-19 [Bayer, 2021; Pfizer, 2020b; Sanofi-aventis, 2019]. Fondé sur huit ECRA à devis ouvert conduits dans le contexte de la COVID-19, l'usage d'une dose thérapeutique ou intermédiaire d'HFPM ou HNF, semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés. Des effets indésirables connus (hémorragies, thrombocytopénies) ne peuvent toutefois être exclus et une vigilance particulière est recommandée. À partir des données de huit études de type ECRA réalisées chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19, les auteurs d'une revue systématique avec méta-analyse ont en effet rapporté que l'usage d'une dose thérapeutique ou intermédiaire d'HFPM ou HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, était associé à une augmentation statistiquement significative du risque de saignement majeur (RC : 1,81 ; [IC 95 %: 1,20;

2,72]) [Kow *et al.*, 2021]. Ainsi, bien que les bénéfices cliniques démontrés dans l'état actuel des connaissances surpassent les risques de saignements majeurs, ces résultats démontrent la nécessité de bien évaluer ces risques avant l'amorce du traitement et d'effectuer un suivi et une surveillance adéquate pour rapidement identifier ces saignements le cas échéant. Par ailleurs, un ECRA à devis ouvert conduit dans le contexte de la COVID-19, a rapporté que l'usage d'une dose thérapeutique de rivoraxaban était associé à une augmentation statistiquement significative du risque de saignements cliniquement pertinents chez des adultes atteints de la COVID-19 et hospitalisés.

À ce jour, le NICE au Royaume-Uni, l'Ontario et la Colombie-Britannique recommandent l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés et dont l'état de santé ne nécessite pas une admission aux soins intensifs à l'amorce du traitement (sans oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit). Pour les autres organisations internationales suivies par l'INESSS dans le contexte de la COVID-19, il demeure incertain si les nouvelles publications ont été analysées. Néanmoins, selon l'information disponible sur leurs sites Web, l'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander autre chose qu'une dose thromboprophylactique d'anticoagulant, préférentiellement une HFPM, chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés. Pour la juridiction belge, une dose thérapeutique d'anticoagulant devrait être réservée aux patients ayant une condition médicale sous-jacente à la COVID-19 nécessitant une telle prescription, ou aux patients atteints de thromboembolie veineuse.

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, les constats sont basés sur des études primaires dans lesquelles les pratiques cliniques (choix et posologie des anticoagulants) et le niveau de sévérité de la COVID-19 des participants inclus étaient différents d'une étude à l'autre. Compte tenu de l'importance des paramètres de sévérité de la maladie, de la présence ou de l'absence d'une inflammation systémique et de l'effet possible de la durée entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement, une plus grande homogénéité au niveau des critères de sélection et des pratiques cliniques permettrait d'augmenter la confiance envers les résultats actuellement disponibles. Par ailleurs, le recrutement des professionnels conviés à participer aux processus consultatifs de l'INESSS a visé une diversification raisonnée des expertises, mais un biais de sélection a pu être introduit, et il n'y a eu aucune lecture externe.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

Information sur les mises à jour

7 décembre 2021 : 2^{ème} mise à jour. Ajout de trois études de type ECRA. Mise à jour de la version révisée par les pairs d'une étude de type ECRA. Ajout de la position de la table de l'Ontario. Mise à jour de la perspective des cliniciens.

14 septembre 2021 : 1^{ère} mise à jour (état des connaissances scientifiques). Des modifications ont été apportées sur les critères de sélection des études primaires pour ne conserver que RS avec méta-analyses et les ECRA, à moins de l'absence de tel devis dans la littérature scientifique disponible au moment de la rédaction. Pour la littérature grise les critères de sélection ont été ajustés pour ne conserver que les documents provenant du Canada et des pays dont le système de santé y est comparable publiés depuis mars 2020. Ajout de sept études de type ECRA. Ajout de la position de l'OMS, du NIH, du NICE, de la Colombie-Britannique, de l'Ontario et des juridictions belges et australiennes. La section sur les études cliniques en cours a été retirée puisque l'INESSS ne maintient plus à jour le registre depuis le mois d'août 2020.

23 juin 2020 : réponse rapide sur la COVID19 et les risques thrombotiques (sans position). 20 études observationnelles identifiées à ce moment.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique [site Web]. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Amgalan A et Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2020;18(6):1514-6.
- Aspen Pharmacare Inc. Fraxiparine [site Web]. 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049107.PDF (consulté le 23 juillet 2021).
- Bayer. Rivoraxaban [site Web]. 2021. Disponible à : <https://omr.bayer.ca/omr/online/xarelto-pm-fr.pdf> (consulté le 14 juin 2021).
- Bayer Inc. Xarelto [site Web]. 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00045366.PDF (consulté le 23 juillet 2021).
- BCCDC. Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 1er novembre 2021).
- Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis. Anticoagulation management in COVID-19 positive patients [site Web]. 2020. Disponible à : https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf (consulté le 30 mars 2021).
- 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: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950-73.
- Bikdeli B, Talasz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Matin S, et al. Intermediate vs Standard-dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to ICU: Ninety-day Results from the INSPIRATION Trial. *Thrombosis and haemostasis* 2021;
- Boehringer ingelheim. Pradaxa [site Web]. 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00036233.PDF (consulté le 23 juillet 2021).
- Bristol-Myers Squibb. Coumadin [site Web]. 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038461.PDF (consulté le 23 juillet 2021).
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.

- 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* 2020;395(10223):507-13.
- Chen S, Zheng T, Wang S, Yu Y, Wang P, Song Y, Jiang J. Association between risk of venous thromboembolism and mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021;108:543-9.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2020;18(6):1421-4.
- Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2020;18(6):1517-9.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):72-6.
- Garceau. C. Nouveautés dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse. *Le médecin du Québec* 2007;42(12):45-51.
- Goligher ECBradbury CAMcVerry BJLawler PRBerger JSGong MN, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;
- 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;382(18):1708-20.
- 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;58(7):1116-20.
- 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;04:04.
- 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;58(7):1021-8.
- Hermans C et Lambert C. Impact of the COVID-19 pandemic on therapeutic choices in thrombosis-hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2020;18(7):1794-5.
- 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.
- Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020;24(1):360.

- 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: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;
- Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. The effect of higher-intensity dosing of anticoagulation on the clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother* 2021;
- Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;
- Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, Miranda CH. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research* 2020;196:359-66.
- LEO Pharma Inc. Innohep [site Web]. 2017. Disponible à :
file:///C:/Users/labe5550/Downloads/innohep_MP_(8.0)_-_26-MAY-2017_-_FR[1].pdf (consulté le 23 juillet 2021).
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020a;395(10235):1517-20.
- Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections* 2020b;9(1):687-90.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2020;18(4):786-7.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020;(February 22, 2020.)
- Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, 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;
- Marcos M, Carmona-Torre F, Vidal Laso R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al. Therapeutic vs. prophylactic bempiparin in hospitalized patients with non-severe COVID-19 (BEMICOP): an open-label, multicenter, randomized trial. *Thrombosis and haemostasis* 2021;

- Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2020;18(6):1511-3.
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2021. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 1er novembre 2021).
- NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191> (consulté le 1er novembre 2021).
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 1er novembre 2021).
- Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, Rorat M. Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. Life (Basel) 2021;11(10)
- Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group. Heparin Anticoagulation for Hospitalized Patients with COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/heparin-anticoagulation-for-hospitalized-patients-with-covid-19/> (consulté le 1er novembre 2021).
- 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. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2020;
- Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: a multi-center, open-label, randomized controlled trial: zed controlled trial. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2021;
- Pfizer. Fragmin - Daltéparine [site Web]. 2020a. Disponible à : https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202007/FRAGMIN_PM_FR_230388_14-July-2020.pdf (consulté le 23 juillet 2021).
- Pfizer. Héparine [site Web]. 2020b. Disponible à : https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202001/Heparin_PM_F_228415_9Jan2020.pdf (consulté le 20 mai 2021).
- Pfizer. Eliquis [site Web]. 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044964.PDF (consulté le 23 juillet 2021).
- Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. Eur Heart J 2012;33(2):176-82.
- Porfidia A et Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 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. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2020;
- Sanofi-aventis. Énoxaparine [site Web]. 2019. Disponible à : <https://products.sanofi.ca/fr/lovenox.pdf> (consulté le 20 mai 2021).
- Servier. Lixiana [site Web]. 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040392.PDF (consulté le 23 juillet 2021).
- Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *Bmj* 2021;375:n2400.
- Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, 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;
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2020;18(8):1859-65.
- 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. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2020a;
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2020b;18(4):844-7.
- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2021 :. Disponible à : [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf) (consulté le 1er novembre 2021).
- 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;323(11):1061-9.
- Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology* 2020b;7(5):e362-e3.
- WHO. Clinical management of COVID-19 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19> (consulté le 30 mars 2021).

- 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;
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020a;579(7798):270-3.
- 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.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) Date du repérage : 30 novembre 2021 Début de la veille : avril 2020- Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Antirheumatic Agents[majr] OR Antibodies, Monoclonal[majr] OR Anticoagulants[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Anti-Inflammatory Agents[majr] OR Antimalarials[majr] OR Antiparasitic Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antiinflammator*[tiab] OR anti-inflammator*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR antiparasitic*[tiab] OR anti-parasitic*[tiab] OR antiplatelet[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR antirheumatic[tiab] OR anti-rheumatic[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molecu*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aprepitant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR at-527[tiab] OR auxora[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azd7442[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR budesonide[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cligavimab[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR daclastavir[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR dextromethorphan[tiab] OR doxycycline[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR febuxostat[tiab] OR fenretinide[tiab] OR

	<p> fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenyta[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icatibant[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevozara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR lenzilumab[tiab] OR leronlimab[tiab] OR lincomycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR ly-cov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR mavrilimumab[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK4482[tiab] OR MK-4482[tiab] OR MK7110[tiab] OR MK-7110[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR molnupiravir[tiab] OR nafamostat[tiab] OR namilumab[tiab] OR nezulcitinib[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR otilimab[tiab] OR paxlovid[tiab] OR peginterferon[tiab] OR PF-07321332[tiab] OR pifrenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR pulm-001[tiab] OR quercetin*[tiab] OR (recovery*[tiab] AND trial*[tiab]) OR regdanvimab[tiab] OR regeneron*[tiab] OR regen-cov*[tiab] OR regn-cov2[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR sulodexide[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR telmisartan[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tixagevimab[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tofacitinib[tiab] OR tremfya[tiab] OR triazavirin[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR upadacitinib[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vir-7831[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab] </p>
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))
#9	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#10	#8 NOT #9

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 30 novembre 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 variants/ OR *Coronavirus Infections/
2	(((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2
4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Antirheumatic Agents/ OR *Antibodies, Monoclonal/ OR *Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR *Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/

5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenyta OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icanitbant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 30 novembre 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR COVID 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecul* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreperitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icanitabant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5
7	Conference Abstract.pt
8	6 NOT 7

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews	
Date du repérage : 30 novembre 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pifrenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR

	rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE B

Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l’outil d’évaluation critique d’une étude analytique de l’agence de l’Agence de Santé Public du Canada (ASPC)

Auteurs	Inspiration (2021)		Goligher et coll. (2021)		HESAVID (2020)		Lawler et coll. (2021)		Lopes et coll. (2021)		Sholzberg et coll. (2021)		Perepu et coll. (2021)	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#1	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	Mo	Mo	F	F	F	F	F	F	F	F
2. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
3. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F	F	F
4. Justesse du contrôle du biais d'information	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
5. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Mo	F	Mo	F
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	F	F	F	Mo	Mo
8. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Mo	F	F	F	Mo	F	F	F	F	F	Mo	F	Mo	Mo
9. Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
10. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	F	Mo	Mo	Mo	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo	F
11. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	F	F	Fa	Fa	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
12. Possibilité de généralisation des résultats	Mo	Mo	F	F	Fa	Mo	F	F	Mo	Mo	F	F	F	Mo

13. Faisabilité de la mise en oeuvre	F	Mo												
Qualité de l'étude	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne													

E : élevée F : Forte; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible.

Auteurs	Spyropoulos (2021)		Marcos (2021)		Oliyuk (2021)	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2
1. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	Mo	Mo
2. Justesse du contrôle du biais de sélection	Mo	F	F	F	F	F
3. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo
4. Justesse du contrôle du biais d'information	Mo	F	Mo	Mo	Mo	Mo
5. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
6. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	F	F	F	F
7. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo
8. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Mo	F	Mo	F	Mo	Mo
9. Justesse de la conduite éthique	F	F	Mo	F	Mo	Mo
10. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Fa
11. Puissance et taille de l'échantillon	Mo	F	Fa	Mo	Mo	Mo
12. Possibilité de généralisation des résultats	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo
13. Faisabilité de la mise en oeuvre	F	F	Mo	F	F	F
Qualité de l'étude	M	M	M	M	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Moyenne		Moyenne	

E : élevée F : Forte; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible.

Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-2 Caractéristiques des études primaires incluses sur les anticoagulants

Anticoagulants chez des patients hospitalisés

Auteurs, année, référence		Inspiration investigators Mars 2021 [Inspiration Investigators, 2021] [Bikdeli <i>et al.</i> , 2021]	Goligher et coll. Août 2021 [Goligher <i>et al.</i> , 2021]	Lemos et coll. Septembre 2020 [Lemos <i>et al.</i> , 2020]	Lawler et coll. Août 2021 [Lawler <i>et al.</i> , 2021]	Lopes et coll. Juin 2021 [Lopes <i>et al.</i> , 2021]
Journal, plateforme		JAMA (publication initiale) Thrombosis and haemostasis (après 90 jours de suivi)	The New England Journal of Medicine	Thrombosis Research	The New England Journal of Medicine	The Lancet
Pays		Iran	International – 10 pays (Royaume-Uni, États-Unis, Canada, Brésil, Irlande, Pays- Bas, Australie, Népal Arabie Saoudite et Mexique)	Brésil	International – 9 pays (Royaume-Uni, États-Unis, Canada, Brésil, Espagne, Pays-Bas, Australie, Népal et Mexique)	Brésil
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux		29 juillet au 19 novembre 2020	21 avril au 19 décembre 2020	Avril à juillet 2020	21 avril 2020 au 22 janvier 2021	24 juin 2020 au 26 février 2021
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		ECRA multicentrique à devis ouvert 10 établissements (NCT04486508)	ECRA multicentrique de phase III à devis ouvert 10 pays 393 établissements (NCT02735707, NCT04505774, NCT04359277, NCT04372589)	ECRA de phase II à devis ouvert 1 établissement (REBEC RBR-949z6v)	ECRA multicentrique de phase III à devis ouvert 9 pays 121 établissements (NCT02735707, NCT04505774, NCT04359277, NCT04372589)	ECRA multicentrique à devis ouvert 31 établissements (NCT04394377)
N	Total	562	1 098	20	2 219	615
	Groupe intervention	276	534	10	1 171	311
	Groupe comparateur	286	564	10	1 048	304
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID- 19	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR (plus imagerie et/ou niveau d'un des marqueurs suivants anormal: ESR, CRP, D-dimer, ferritine, LDH)	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 sévère. COVID-19 sévère : patient dont l'état de santé requiert un support respiratoire ou cardiovasculaire aux soins intensifs	Patients adultes hospitalisés aux soins intensifs pour une COVID-19 confirmée par RT- PCR, présence de SDRA, stade sévère sous ventilation mécanique invasive, D- dimères > 1 000 µg/L, plaquettes > 100 000/mm ³	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 modérée. COVID-19 modérée : patient dont l'état de santé ne requiert pas une admission aux soins intensifs; soit ceux sous	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 Concentration de d- dimères élevée (≥ LNS) Apparition des symptômes depuis 14 jours ou moins

Auteurs, année, référence		Inspiration investigators Mars 2021 [Inspiration Investigators, 2021] [Bikdeli <i>et al.</i> , 2021]	Goligher et coll. Août 2021 [Goligher <i>et al.</i> , 2021]	Lemos et coll. Septembre 2020 [Lemos <i>et al.</i> , 2020]	Lawler et coll. Août 2021 [Lawler <i>et al.</i> , 2021]	Lopes et coll. Juin 2021 [Lopes <i>et al.</i> , 2021]
		Admission aux soins intensifs dans les 7 jours suivant l'admission à l'hôpital	Support respiratoire = oxygène à haut débit, ventilation mécanique non invasive ou invasive Support cardiovasculaire = perfusion d'un vasopresseur ou inotrope		oxygène à faible débit ou sans oxygénothérapie Stratification des participants selon leur niveau de d-dimères à l'amorce : - niveau de d-dimères élevé, soit ≥ 2 fois la LNS - niveau de d-dimères faible, soit < 2 fois la LNS - niveau de d-dimères inconnu	
	Âge	Âge médian (EIQ) Dose intermédiaire 62 ans (51-70,7) Dose thromboprophylactique 61 ans (47-71)	Âge moyen (ET) Dose thérapeutique 60,4 ans (13,1) Dose thromboprophylactique 61,7 ans (12,5)	Âge moyen (ET) Dose thérapeutique 55 ans (10) Dose thromboprophylactique 58 ans (16)	Âge moyen (ET) Dose thérapeutique 59,0 ans (14,1) Dose thromboprophylactique 58,8 ans (13,9)	Âge moyen (ET) Dose thérapeutique 56,7 ans (14,1) Dose thromboprophylactique 56,5 ans (14,5)
	Homme	Dose intermédiaire 58,7 % Dose thromboprophylactique 57,0 %	Dose thérapeutique 72 % Dose thromboprophylactique 68 %	Dose thérapeutique 90 % Dose thromboprophylactique 70 %	Dose thérapeutique 60,4 % Dose thromboprophylactique 56,9 %	Dose thérapeutique 62 % Dose thromboprophylactique 58 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes
	Critères d'exclusion de l'essai	Autre indication nécessitant l'usage d'une dose thérapeutique d'anticoagulant Espérance de vie inférieure à 24 heures, selon le clinicien Poids < 40 kg Femme enceinte	Admission aux soins intensifs pendant plus de 48 h avant la randomisation (REMAP-CAP) Admission à l'hôpital pendant plus de 72 h avant la randomisation (ACTIV-4a, ATTACC) Risque de décès imminent sans un engagement continu pour soutenir les organes en vie	Âge > 85 ans CICr < 10 mL/min Choc circulatoire sévère avec norépinéphrine > 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Insuffisance rénale chronique sous thérapie de remplacement rénal	Patients nécessitant une ventilation mécanique par trachéotomie avant l'hospitalisation Admission à l'hôpital pendant plus de 72 h (ACTIV-4a, ATTACC) ou plus de 14 jours (REMAP-CAP) avant la randomisation	Indication nécessitant l'usage d'anticoagulant à dose thérapeutique Condition plaçant le patient à haut risque de saignement Contre-indication à l'usage de rivaroxaban ou d'héparine

Auteurs, année, référence	Inspiration investigators Mars 2021 [Inspiration Investigators, 2021] [Bikdeli <i>et al.</i> , 2021]	Goligher et coll. Août 2021 [Goligher <i>et al.</i> , 2021]	Lemos et coll. Septembre 2020 [Lemos <i>et al.</i> , 2020]	Lawler et coll. Août 2021 [Lawler <i>et al.</i> , 2021]	Lopes et coll. Juin 2021 [Lopes <i>et al.</i> , 2021]
	<p>Historique de thrombocytopénie induite par de l'héparine</p> <p>Plaquettes < 50x10³/µL</p> <p>Saignement manifeste</p> <p>Voir la liste complète dans le protocole.</p>	<p>Risque élevé de saignements</p> <p>Thérapie antiplaquettaire en cours</p> <p>Autre indication clinique nécessitant une thérapie anticoagulation</p> <p>Historique de sensibilité à l'héparine, incluant une thrombocytopénie induite par héparine</p> <p>Voir la liste complète dans le protocole.</p>	<p>Maladie hépatique chronique (stades Child-Pugh B et C)</p> <p>Maladies avancées (cancer actif, insuffisance cardiaque de classe III et IV de la NYHA, MPOC sous oxygène à domicile, démence avancée, incapacité significative suite à un AVC ou une blessure grave à la tête, arrêt cardiorespiratoire)</p> <p>Femme enceinte</p> <p>Chirurgie majeure récente ou traumatisme sévère dans les trois dernières semaines</p> <p>AVC dans les trois derniers mois</p> <p>Saignement actif</p> <p>Dyscrasie sanguine telle que l'hémophilie</p> <p>Déficience en facteur de Von Willebrand</p> <p>Participation à un autre essai clinique</p> <p>Indication pour anticoagulation thérapeutique due à une embolie pulmonaire</p> <p>Syndrome coronarien aigu</p>	<p>Sortie de l'hôpital attendu dans les 72h suivant l'enrôlement</p> <p>Autre indication clinique nécessitant une thérapie anticoagulation</p> <p>Risque élevé de saignements</p> <p>Thérapie antiplaquettaire en cours</p> <p>Historique de sensibilité à l'héparine, incluant une thrombocytopénie induite par héparine</p> <p>Voir la liste complète dans le protocole.</p>	<p>Voir la liste complète en annexe</p>
Intervention	Dose intermédiaire d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée	Dose thérapeutique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée	Dose thérapeutique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée	Dose thérapeutique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée	Dose thérapeutique de rivaroxaban chez les patients cliniquement stables

Auteurs, année, référence	Inspiration investigators Mars 2021 [Inspiration Investigators, 2021] [Bikdeli et al., 2021]	Goligher et coll. Août 2021 [Goligher et al., 2021]	Lemos et coll. Septembre 2020 [Lemos et al., 2020]	Lawler et coll. Août 2021 [Lawler et al., 2021]	Lopes et coll. Juin 2021 [Lopes et al., 2021]
	<p>Pour les patients < 120 kg et avec ClCr ≥ 30 mL/min Enoxaparine SC 1 mg/kg DIE</p> <p>Pour les patients avec ClCr ≤ 15 mL/min Héparine non fractionnée : 10 000 U SC BID</p> <p>Pour les autres sous-groupes, voir les tables e1 à e3 en supplément</p>	<p>Selon le protocole local jusqu'à 14 jours ou au rétablissement (sortie d'hôpital ou absence d'assistance en oxygène pendant au moins 24 h)</p> <p>Voir supplément pour les détails</p>	<p>Enoxaparine en sous-cutanée (SC) ajustée chaque jour en fonction de l'âge et du niveau de ClCr Durée minimale de 96 h et recommandé jusqu'à 14 jours. Dose maximale = 140 mg BID</p> <p>Patients < 75 ans et : ClCr > 50 mL/min = 1 mg/kg BID</p> <p>ClCr entre 30 et 50 ml/min = 0,75 mg/kg BID</p> <p>ClCr entre 10 et 30 ml/min = 1 mg/kg DIE</p> <p>Patients > 75 ans et : ClCr > 50 mL/min = 0,75 mg/kg BID</p> <p>ClCr entre 30 et 50 ml/min = 1 mg/kg DIE</p> <p>ClCr entre 10 et 30 ml/min = 0,75 mg/kg DIE</p>	<p>Selon le protocole local jusqu'à 14 jours ou au rétablissement (sortie d'hôpital ou absence d'assistance en oxygène pendant au moins 24 h)</p> <p>Voir supplément pour les détails</p>	<p>20 mg DIE PO pendant 30 jours</p> <p>Si ClCr 30-49 mL/min ou usage concomitant d'azithromycine 15 mg DIE PO pendant 30 jours</p> <p><u>Pour les patients instables</u></p> <p>Patients instables = COVID-19 de stade critique, condition menaçant leur survie, besoin de ventilation mécanique ou vasopresseur, incapable de prendre un médicament par voie orale (selon le clinicien)</p> <p>Héparine de faible poids moléculaire : Enoxaparine SC 1 mg/kg BID pendant 30 jours</p> <p>ou</p> <p>Héparine non fractionnée IV (dose permettant d'atteindre une concentration cible d'anti-Xa de 0,3 à 0,7 IU/mL) pendant 30 jours</p>

Auteurs, année, référence	Inspiration investigators Mars 2021 [Inspiration Investigators, 2021] [Bikdeli et al., 2021]	Goligher et coll. Août 2021 [Goligher et al., 2021]	Lemos et coll. Septembre 2020 [Lemos et al., 2020]	Lawler et coll. Août 2021 [Lawler et al., 2021]	Lopes et coll. Juin 2021 [Lopes et al., 2021]
Comparateur	<p>Dose thromboprophylactique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée</p> <p>Pour les patients < 120 kg et avec ClCr ≥ 30 mL/min Enoxaparine SC 40 mg DIE</p> <p>Pour les patients avec ClCr ≤ 15 mL/min Héparine non fractionnée : 5 000 U SC BID</p> <p>Pour les autres sous-groupes, voir les tables e1 à e3 en supplément</p>	<p>Dose thromboprophylactique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée; incluant thromboprophylaxie à faible dose ou à dose intermédiaire selon les pratiques locales ou les directives du protocole de l'essai clinique.</p> <p>Voir supplément pour les détails</p>	<p>Dose thromboprophylactique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée</p> <p>Héparine non fractionnée en SC : 5 000 UI TID si < 120 kg 7 500 UI TID si > 120 kg</p> <p>Ou</p> <p>Enoxaparine 40 mg DIE si < 120 kg 40 mg BID si > 120 kg</p>	<p>Dose thromboprophylactique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée</p> <p>Selon les pratiques locales ou les directives du protocole de l'essai clinique</p> <p>Jusqu'à 14 jours ou au rétablissement (Au-delà de cette période, la poursuite du traitement thromboprophylactique est à la discrétion du clinicien)</p> <p>Voir supplément pour les détails</p>	<p>Dose thromboprophylactique d'héparine de faible poids moléculaire</p> <p>Détails des médicaments en fonction de la fonction rénale et de l'IMC disponibles à la page 7 de l'annexe.</p> <p>Durée de traitement = jusqu'à la sortie de l'hôpital</p> <p>Passage vers une dose thérapeutique d'anticoagulant possible en cas d'évènement thromboembolique (à la discrétion du clinicien)</p>
Paramètres d'intérêts	<p>Thromboembolie veineuse aiguë, thrombose artérielle, traitement par ECMO ou décès dans les 30 jours (Paramètre principal)</p> <p>Mortalité toute cause</p> <p>Thromboembolie veineuse</p> <p>Jours sans ventilation</p> <p>Taux de sortie des soins intensifs</p> <p>Durée de séjour aux soins intensifs</p> <p>Innocuité</p>	<p>Jours en vie sans thérapie de support d'organe (support cardiovasculaire ou respiratoire) au jour 21 (Paramètre principal)</p> <p>Mortalité</p> <p>Évènements thrombotiques majeurs ou décès</p> <p>Innocuité</p>	<p>Évolution du ratio PaO₂/FiO₂ aux jours 7 et 14 (Paramètre principal)</p> <p>Durée avant arrêt de la ventilation mécanique invasive</p> <p>Jours sans ventilation</p> <p>Jours hors des soins intensifs</p> <p>Mortalité</p> <p>Innocuité</p>	<p>Jours en vie sans thérapie de support d'organe (support cardiovasculaire ou respiratoire) au jour 21 (Paramètre principal)</p> <p>Survie</p> <p>Évènements thrombotiques</p> <p>Innocuité</p>	<p>Analyse hiérarchique des paramètres combinant la durée avant la mort, la durée d'hospitalisation et la durée sous oxygénothérapie au jour 30 avec des ampleurs d'effet exprimés principalement par des ratios de « gagnant » (Paramètre principal)</p> <p>Statut clinique sur une échelle ordinale au jour 30</p> <p>Évènement thrombotique</p> <p>Mortalité</p> <p>Innocuité</p>

Auteurs, année, référence	Inspiration investigators Mars 2021 [Inspiration Investigators, 2021] [Bikdeli <i>et al.</i> , 2021]	Goligher et coll. Août 2021 [Goligher <i>et al.</i> , 2021]	Lemos et coll. Septembre 2020 [Lemos <i>et al.</i> , 2020]	Lawler et coll. Août 2021 [Lawler <i>et al.</i> , 2021]	Lopes et coll. Juin 2021 [Lopes <i>et al.</i> , 2021]
Limites et biais	<p>Devis ouvert</p> <p>Justesse de la conservation et du suivi (< 80 % des patients ont pris leur traitement durant la totalité de l'étude ou jusqu'à atteindre un paramètre d'efficacité)</p> <p>Pas de comparateur placebo</p>	<p>Devis ouvert</p> <p>Posologies des deux groupes variables (selon le protocole local de pays dont les systèmes de santé ne sont pas toujours comparables)</p> <p>Inclusion de certains patients de REMAP-CAP dans un autre bras (agent antiplaquettaire) de l'essai clinique</p>	<p>Devis ouvert</p> <p>Étude de phase II avec échantillon de patients de très petite taille</p> <p>Différents régimes de thromboprophylaxie standard</p> <p>Pas de comparateur placebo</p>	<p>Devis ouvert</p> <p>Stratification des participants en fonction du niveau basal de d-dimères dont les limites supérieures et inférieures peuvent varier selon les normes locales</p> <p>Les données sur le type d'anticoagulant reçu n'étaient pas disponibles pour 15 % des participants</p> <p>Posologies des deux groupes variables (selon le protocole local de pays dont les systèmes de santé ne sont pas toujours comparables)</p> <p>Inclusion de certains patients de REMAP-CAP dans un autre bras (agent antiplaquettaire) de l'essai clinique</p> <p>Le nombre d'événements du paramètre de mortalité n'est pas renseigné</p>	<p>Devis ouvert</p> <p>Pas de comparateur placebo</p> <p>Méthode d'évaluation de l'adhérence au traitement</p>

Auteurs, année, référence		Sholzberg et coll. Juillet 2021 [Sholzberg <i>et al.</i> , 2021]	Perepu et coll. Juillet 2021 [Perepu <i>et al.</i> , 2021]	Spyropoulos et coll. Octobre 2021 [Spyropoulos <i>et al.</i> , 2021]	Marcos et coll. Octobre 2021 [Marcos <i>et al.</i> , 2021]	Oliynyk et coll. Septembre 2021 [Oliynyk <i>et al.</i> , 2021]
Journal, plateforme		Bmj	Journal of Thrombosis and Haemostasis	JAMA Internal Medicine	Thrombosis and Haemostasis	Life (Basel)
Pays		International – 6 pays (Brésil, Canada, Irlande, Arabie Saoudite, Émirats arabes unis, États-Unis)	États-Unis	États-Unis	Espagne	Ukraine
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux		29 mai 2020 au 12 avril 2021	26 avril 2020 au 6 janvier 2021	8 mai 2020 au 14 mai 2021	Octobre 2020 à mai 2021	1 ^{er} juillet 2020 au 1 ^{er} mars 2021
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		ECRA multicentrique à devis ouvert 6 pays 28 établissements (NCT04362085)	ECRA multicentrique à devis ouvert 3 établissements (NCT04360824)	ECRA multicentrique à double insu 12 établissements (NCT04401293)	Analyse intermédiaire d'ECRA multicentrique à devis ouvert arrêté prématurément pour futilité et recrutement trop lent 5 établissements (NCT04604327)	ECRA monocentrique sans insu (0112U001413)
N	Total	465	173	253	65	126
	Groupe intervention	228	87	129	32	42
	Groupe comparateur	237	86	124	33	42 + 42
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients adultes hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit pour une COVID-19 confirmée par un TAN. Niveau de d-dimères ≥ 2 fois la LNS Ou Niveau de d-dimères $>$ à la LNS et saturation en oxygène ≤ 93 %	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée de stade sévère Patients admis aux soins intensifs ou dont les analyses de laboratoires suggèrent une coagulopathie	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée Besoin d'oxygénothérapie Niveau de d-dimères > 4 fois la LNS Ou Score de coagulopathie induite par septicémie ≥ 4	Patients adultes hospitalisés sur les étages pour une pneumonie à COVID-19 légère à modéré (échelons 4 et 5) D-dimères > 500 ng/mL COVID-19 confirmée par RT-PCR ou autre test validé Randomisation dans les 48 h suivant l'admission à l'hôpital	Patients adultes hospitalisés aux soins intensifs pour une COVID-19 sévère confirmée par RT-PCR Pneumonie confirmée à l'imagerie PaO ₂ < 60 mm Hg D-dimères > 3 mg/L Plaquettes $< 120 \times 10^9$ /L

Auteurs, année, référence		Sholzberg et coll. Juillet 2021 [Sholzberg <i>et al.</i> , 2021]	Perepu et coll. Juillet 2021 [Perepu <i>et al.</i> , 2021]	Spyropoulos et coll. Octobre 2021 [Spyropoulos <i>et al.</i> , 2021]	Marcos et coll. Octobre 2021 [Marcos <i>et al.</i> , 2021]	Oliynyk et coll. Septembre 2021 [Oliynyk <i>et al.</i> , 2021]
	Âge	Âge moyen (ET) Dose thérapeutique 60,4 ans (14,1) Dose thromboprophylactique 59,6 ans (15,5)	Âge médian (EIQ) Dose intermédiaire 65 ans (24-86) Dose thromboprophylactique 63,5 ans (30-85)	Âge moyen (ET) Dose thérapeutique 65,8 ans (13,9) Dose thromboprophylactique 67,7 ans (14,1)	Âge moyen (ET) Dose thérapeutique 63,0 ans (13,7) Dose thromboprophylactique 62,3 ans (12,2)	Âge médian (EIQ) Dose thérapeutique HNF 71 ans (69-72) Dose thérapeutique Énoxaparine 70 ans (68-72) Dose thromboprophylactique Énoxaparine 71 ans (68-72)
	Homme	Dose thérapeutique 53,9 % Dose thromboprophylactique 59,5 %	Dose intermédiaire 54 % Dose thromboprophylactique 58 %	Dose thérapeutique 52,7 % Dose thromboprophylactique 54,8 %	Dose thérapeutique 53,1 % Dose thromboprophylactique 72,7 %	Dose thérapeutique HNF 55 % Dose thérapeutique Énoxaparine 62 % Dose thromboprophylactique Énoxaparine 64 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes	Plus de cancer dans le groupe contrôle	Déséquilibres entre les groupes en qui a trait aux comorbidités et aux standards de soins reçus avant la randomisation	Pas de différence significative entre les groupes	n.d
Critères d'exclusion de l'essai		Besoin imminent d'une admission aux soins intensifs Besoin imminent de ventilation non invasive ou invasive Décès imminent selon le jugement du clinicien Risque de saignement élevé	Indication nécessitant une dose thérapeutique d'anticoagulant Risque de saignement élevé Insuffisance rénale chronique ou aigu avec une CICr < 30 ml/min Poids < 40 kg Voir liste complète en annexe	Besoin d'une dose complète d'anticoagulants ou d'une double thérapie avec un antiagrégant-plaquettaire Saignement dans le dernier mois Cancer actif (gastrointestinal ou intracranial) Bronchectasie ou cavitation pulmonaire Dysfonctionnement hépatique (ratio normalisé international > 1,5)	Poids < 50 kg Besoin d'admission aux soins intensifs Historique de coagulopathie ou thrombocytopathie Indication nécessitant une dose thérapeutique d'anticoagulant Thérapie antiplaquettaire Risque de saignement élevé	Besoin d'intubation à l'enrôlement Historique de thrombocytopénie liée à l'usage d'héparine Saignement actif cliniquement pertinent CICr < 30 mL/min Hypertension artérielle instable Embolie pulmonaire

Auteurs, année, référence	Sholzberg et coll. Juillet 2021 [Sholzberg <i>et al.</i> , 2021]	Perepu et coll. Juillet 2021 [Perepu <i>et al.</i> , 2021]	Spyropoulos et coll. Octobre 2021 [Spyropoulos <i>et al.</i> , 2021]	Marcos et coll. Octobre 2021 [Marcos <i>et al.</i> , 2021]	Oliynyk et coll. Septembre 2021 [Oliynyk <i>et al.</i> , 2021]
			ClCr < 15mL/min/1,73m ² Plaquettes < 25 000 / µL Antécédent de thrombocytopénie induite par de l'héparine dans les 100 derniers jours Hypersensibilité / intolérance aux traitements de l'essai clinique Femmes enceintes	Voir liste complète en annexe	Femme enceinte ou qui allaite Participation à d'autres essais cliniques Hypersensibilité connue à l'héparine
Intervention	Dose thérapeutique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée ajustée en fonction de l'IMC et du niveau de ClCr Jusqu'à 28 jours ou au rétablissement, au décès ou à l'abandon de l'étude.	Dose intermédiaire d'héparine de faible poids moléculaire (énoxaparine) ajustée en fonction de l'IMC Des ajustements de doses étaient permis en fonction de certains paramètres de laboratoires	Dose thérapeutique d'énoxaparine 1 mg / kg SC BID si ClCr ≥ 30 mL/min/1,73m ² Ou 0,5 mg / kg SC BID si ClCr = 15 à 29 mL/min/1,73m ²	Dose thérapeutique Bemiparin SC 115 UI/kg pendant 10 jours ajusté selon le poids 50 à 70 kg = 7 500 UI >70 à 100 kg = 10 000 UI > 100 kg = 12 500	Dose thérapeutique d'HNF Dose initiale de 80 U/kg/h IV Puis 18 U/kg/h Jusqu'à normalisation du niveau de D-dimères
Comparateur	Dose thromboprophylactique d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée ajustée en fonction de l'IMC et du niveau de ClCr Jusqu'à 28 jours ou au rétablissement, au décès ou à l'abandon de l'étude.	Dose thromboprophylactique d'héparine de faible poids moléculaire (énoxaparine) ajustée en fonction de l'IMC Des ajustements de doses étaient permis en fonction de certains paramètres de laboratoires	Dose thromboprophylactique ou intermédiaire d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée	Dose thromboprophylactique Bemiparin SC 3 500 UI DIE pendant 10 jours	Dose thérapeutique d'énoxaparine 100 anti-Xa UI/kg BID SC Dose thromboprophylactique d'énoxaparine 50 anti-Xa UI/kg DIE SC
Paramètres d'intérêts	Admission aux soins intensifs, besoin de ventilation non invasive ou invasive, ou décès au jour 28 (Paramètre principal) Mortalité Jours en vie sans admission aux soins intensifs	Mortalité toute cause au jour 30 (Paramètre principal) Innocuité (lésion rénale aiguë, thrombose veineuse ou artérielle, saignements majeurs, saignements mineurs)	Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle, ou décès dans les 30 jours (± 2) suivant la randomisation (Paramètre principal) Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle, ou décès au jour 14	Développement d'un SDRA modéré ou sévère, thrombose veineuse ou artérielle, besoin de ventilation mécanique, admission aux SI, ou décès au jour 10 (Paramètre principal)	Mortalité Intubation Innocuité

Auteurs, année, référence	Sholzberg et coll. Juillet 2021 [Sholzberg <i>et al.</i> , 2021]	Perepu et coll. Juillet 2021 [Perepu <i>et al.</i> , 2021]	Spyropoulos et coll. Octobre 2021 [Spyropoulos <i>et al.</i> , 2021]	Marcos et coll. Octobre 2021 [Marcos <i>et al.</i> , 2021]	Oliynyk et coll. Septembre 2021 [Oliynyk <i>et al.</i> , 2021]
	<p>Jours en vie sans ventilation</p> <p>Jours en vie sans hospitalisation</p> <p>Innocuité</p>		<p>Évolution vers SDRA</p> <p>Intubation</p> <p>ECMO</p> <p>Re-hospitalisation</p> <p>Innocuité</p>	<p>Tous les éléments du paramètre principal aux jours 10 et 30</p> <p>Sortie d'hôpital</p> <p>Innocuité</p>	
Limites et biais	<p>Devis ouvert</p> <p>Des participants étaient également inclus dans d'autres études cliniques sur la COVID-19</p> <p>Inclusion des participants en fonction du niveau basal de d-dimères dont les limites supérieures et inférieures peuvent varier selon les normes locales</p> <p>Paramètre principal composite dont les critères peuvent varier selon les normes locales</p> <p>Manque de puissance statistique</p>	<p>Devis ouvert</p> <p>Légers déséquilibres entre les groupes (comorbidités)</p> <p>Étude réalisée sur un échantillon de taille modeste</p>	<p>Légers déséquilibres entre les groupes (comorbidités, standards de soins)</p> <p>Étude réalisée sur un échantillon de taille modeste</p> <p>Inclusion des participants en fonction du niveau basal de d-dimères dont les limites supérieures et inférieures peuvent varier selon les normes locales</p> <p>Modification de critères d'inclusion en cours d'étude</p>	<p>Devis ouvert</p> <p>Faible nombre de participants</p> <p>Paramètre principal comprenant de nombreux éléments</p>	<p>Devis ouvert</p> <p>Faible nombre de participants</p> <p>Pas de paramètre d'intérêt principal défini a priori</p> <p>Analyses et puissance statistique</p> <p>Pas d'informations sur les comorbidités et les standards de soins</p>

Tableau B-3 Résultats des études primaires incluses

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Patients hospitalisés													
Oliyynyk 2021 (Ukraine)	ECRA monocentrique à simple insu	1 ^{er} juillet 2020 au 1 ^{er} mars 2021	126	Patients adultes hospitalisés aux soins intensifs pour une COVID-19 sévère confirmée par RT-PCR Pneumonie confirmée à l'imagerie PaO2 < 60 mm Hg D-dimères > 3 mg/L Plaquettes < 120x10 ⁹ /L	Dose thérapeutique HNF 42	Dose thérapeutique HBPM (=HBPM Ther) 42 Dose thromboprophylactique HBPM (= HBPM Pro) 42	Mortalité au jour 28 – n/tot (%)	7/42 (17)	HBPM Ther 10/42 (24) HBPM Pro 14/42 (33)	0.311 0.046	n.d RC : 3.01 (1.02 ; 8.90)	Φ ↑ (en faveur)	The use of unfractionated heparin in the treatment of COVID-19-associated coagulopathy seems to be more effective at reducing the risk of intubation and death than enoxaparin at prophylactic doses.
							Intubation au jour 28 – n/tot (%)	9/42 (21)	HBPM Ther 10/42 (24) HBPM Pro 17/42 (40)	0.308 0.026	n.d RC : 3.33 (1.15 ; 9.59)	Φ ↑ (en faveur)	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- Saignement	2/42 (5)	HBPM Ther ou Pro 0/84 (0)	n.d	n.d	Φ	
							- Thrombocytopénie	2/42 (5)	HBPM Ther ou Pro 0/84 (0)	n.d	n.d	Φ	
Marcos 2021 (Espagne)	Analyse intermédiaire d'ECRA multicentrique à devis ouvert arrêté prématurément pour futilité et recrutement trop lent	Octobre 2020 à mai 2021	65	Patients adultes hospitalisés sur les étages pour une pneumonie à COVID-19 légère à modéré (échelons 4 et 5) D-dimères > 500 ng/mL COVID-19 confirmée par RT-PCR ou autre test valide Randomisation dans les 48 h suivant l'admission à l'hôpital	Dose thérapeutique 32	Dose thromboprophylactique 33	Développement d'un SDRA modéré ou sévère, thrombose veineuse ou artérielle, besoin de ventilation mécanique, admission aux SI, ou décès au jour 10 – n/tot (%)	7/32 (22)	6/33 (18)	0.95	RC : 1.26 (0.37 ; 4.26)	Φ	In conclusion, in COVID-19 patients hospitalized with non-severe pneumonia but elevated D-dimer, the use of a 10-day course of therapeutic-dose bempiparin does not seem to improve clinical outcomes compared to prophylactic doses.
							Paramètre principal						
							Admission aux soins intensifs au jour 30 – n/tot (%)	5/32 (16)	4/33 (12)	0.73	RC : 1.34 (0.33 ; 5.53)	Φ	
							Mortalité au jour 30 – n/tot (%)	2/32 (6)	1/33 (3)	0.61	RC : 2.13 (0.18 ; 24.76)	Φ	
							Sortie d'hôpital au jour 10 – n/tot (%)	21/32 (66)	26/33 (79)	0.36	RC : 0.51 (0.17 ; 1.56)	Φ	
Effets indésirables – n/tot (%)													
							- Saignement majeur ou cliniquement pertinent	0/32 (0)	0/33 (0)	n.d	n.d	Φ	
Spyropoulos 2021 (États-Unis)	ECRA multicentrique à double insu	8 mai 2020 au 14 mai 2021	253	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée Besoin d'oxygénothérapie Niveau de d-dimères > 4 fois la LNS Ou	Dose thérapeutique 129	Dose intermédiaire ou thromboprophylactique 124	Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle, ou décès dans les 30 jours (± 2) suivant la randomisation – n/tot (%)						In this randomized clinical trial, therapeutic-dose LMWH reduced major thromboembolism and death compared with institutional standard heparin thromboprophylaxis among inpatients with COVID-19 with very elevated D-dimer levels. The treatment effect was not seen in ICU patients.
							(Paramètre principal)						
							- population globale	37/129 (28.7)	52/124 (41.9)	0.03	RR : 0.68 (0.49 ; 0.96)	↑ (en faveur)	
							- Hors des soins intensifs à l'amorce	14/84 (16.7)	31/86 (36.1)	0.04	RR : 0.46 (0.27 ; 0.81)	↑ (en faveur)	

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				Score de coagulopathie induite par septicémie ≥ 4			- Aux soins intensifs à l'amorce	23/45 (51.1)	21/38 (55.3)	0.71	RR : 0.92 (0.62 ; 1.39)	Φ	
						Thromboembolie veineuse, thromboembolie artérielle, ou décès au jour 14 – n/tot (%)	30/129 (23.3)	45/124 (36.3)	0.02	RR : 0.64 (0.43 ; 0.95)	↑ (en faveur)		
						Mortalité dans les 30 jours (± 2) suivant la randomisation – n/tot (%)	25/129 (19.4)	31/124 (25.0)	0.28	RR : 0.78 (0.49 ; 1.23)	Φ		
						Progression vers SDRA – n/tot (%)	11/127 (8.7)	6/121 (5.0)	0.25	RR : 1.75 (0.67 ; 4.58)	Φ		
						Intubation – n/tot (%)	17/122 (13.9)	21/121 (17.4)	0.46	RR : 0.80 (0.45 ; 1.45)	Φ		
						Effets indésirables (Saignement majeur) – n/tot (%)							
						- population globale	6/129 (4.7)	2/124 (1.6)	0.28	RR : 2.88 (0.59 ; 14.02)	Φ		
						- Hors des soins intensifs à l'amorce	2/84 (12.4)	2/86 (2.3)	> 0.99	RR : 1.02 (0.15 ; 7.10)	Φ		
						- Aux soins intensifs à l'amorce	4/45 (8.9)	0/38 (0.0)	0.12	RR : 7.62 (0.42 ; 137.03)	Φ		
Perepu 2021 (États-unis)	ECRA multicentrique à devis ouvert	26 avril 2020 au 6 janvier 2021	173	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée de stade sévère Patients admis aux soins intensifs ou dont les analyses de laboratoires suggèrent une coagulopathie	Dose intermédiaire 87	Dose thromboprophylactique 86	Mortalité toute cause au jour 30 – n/tot (%) Paramètre principal	13/87 (15)	18/86 (21)	0.12	RR ¹⁹ : 0.57 (0.28 ; 1.17)	Φ	In hospitalized adults with severe COVID-19, standard prophylactic dose and intermediate dose enoxaparin did not differ significantly in preventing death or thrombosis at 30 days.
						Effets indésirables – n/tot (%)							
						- Lésion rénale aiguë	11/87 (13)	15/86 (17)	0.38	RC : 0.68 (0.29 ; 1.59)	Φ		
						- Thrombose artérielle	5/87 (6)	3/86 (3)	0.72	RC : 1.69 (0.39 ; 7.29)	Φ		
						- Thrombose veineuse	7/87 (8)	6/86 (7)	> 0.99	RC : 1.79 (0.51 ; 6.25)	Φ		
						- Saignement majeur	2/87 (2)	2/86 (2)	> 0.99	RC : 0.99 (0.14 ; 7.14)	Φ		
						- Saignement mineur	6/87 (7)	6/86 (7)	> 0.99	RC : 0.99 (0.31 ; 3.23)	Φ		
Sholzberg 2021 (International)	ECRA multicentrique à devis ouvert	29 mai 2020 au 12 avril 2021	465	Patients adultes hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit pour une COVID-19	Dose thérapeutique 228	Dose thromboprophylactique 237	Admission aux soins intensifs, besoin de ventilation non invasive ou invasive, ou décès au jour 28 – n/tot (%) Paramètre principal	37/228 (16.2)	52/237 (21.9)	0.12	RC : 0.69 (0.43 ; 1.10)	Φ	In moderately ill patients with covid-19 and increased D-dimer levels admitted to hospital wards, therapeutic heparin was not significantly associated with a reduction in the primary outcome but the odds of
						Mortalité toute cause – n/tot (%)	4/228 (1.8)	18/237 (7.6)	0.006	RC : 0.22	↑ (en faveur)		

¹⁹ Ajusté selon l'âge, le genre, l'IMC et l'admission aux soins intensifs.

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				confirmée par un TAN. Niveau de d-dimères ≥ 2 fois la LNS Ou Niveau de d-dimères > à la LNS et saturation en oxygène ≤ 93 %							(0.07 ; 0.65)		death at 28 days was decreased. The risk of major bleeding appeared low in this trial.
							Admission aux soins intensifs – n/tot (%)	33/228 (14.5)	42/237 (17.7)	0.34	RC : 0.79 (0.48 ; 1.29)	Φ	
							Ventilation non invasive ou invasive – n/tot (%)	21/228 (9.2)	26/237 (11.0)	0.53	RC : 0.82 (0.45 ; 1.51)	Φ	
							Décès ou ventilation non invasive ou invasive – n/tot (%)	23/228 (10.1)	38/237 (16.0)	0.06	RC : 0.59 (0.34 ; 1.02)	Φ	
							Durée moyenne sans ventilation non invasive ou invasive – jours (ET)	26.5 (5.6)	24.7 (8.5)	0.042	RC : 1.77 (1.02 ; 3.08)	↑ (en faveur)	
							Durée moyenne sans support cardiovasculaire – jours (ET)	25.8 (6.2)	24.1 (8.8)	0.13	RC : 1.41 (0.90 ; 2.21)	Φ	
							Durée moyenne sans admission aux soins intensifs – jours (ET)	26.0 (6.1)	24.2 (8.8)	0.087	RC : 1.51 (0.94 ; 2.41)	Φ	
							Durée moyenne sans hospitalisation – jours (ET)	19.8 (7.3)	18.4 (9.2)	0.59	RC : 1.09 (0.79 ; 1.5)	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- événements thromboemboliques veineux	2/228 (0.9)	6/237 (32.5)	0.19	RC : 0.34 (0.07 ; 1.71)	Φ	
							- saignement majeur	2/228 (0.9)	4/237 (1.7)	0.69	RC : 0.52 (0.09 ; 2.85)	Φ	
Lopes 2021 (Brésil)	ECRA multicentrique à devis ouvert	24 juin 2020 au 26 février 2021	615	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 Concentration de d-dimères élevée (≥ LNS) Apparition des symptômes depuis 14 jours ou moins	Dose thérapeutique 311	Dose thromboprophylactique 304	Analyse hiérarchique des paramètres combinant la durée avant la mort, la durée d'hospitalisation et la durée sous oxygénothérapie au jour 30 avec des ampleurs d'effet exprimés principalement par des ratios de « gagnant » - % de victoires Paramètre principal	34.8	41.3	0.40	Ratio de victoire = 0.86 (0.59 ; 1.22)	Φ	In patients hospitalised with COVID-19 and elevated D-dimer concentration, in-hospital therapeutic anticoagulation with rivaroxaban or enoxaparin followed by rivaroxaban to day 30 did not improve clinical outcomes and increased bleeding compared with prophylactic anticoagulation. Therefore, use of therapeutic-dose rivaroxaban, and other direct oral anticoagulants, should be avoided in these patients in the absence of an evidence-based indication for oral anticoagulation.
							Mortalité – n/tot (%)	35/310 (11)	23/304 (8)	0.13	RR : 1.49 (0.90 ; 2.46)	Φ	
							Durée moyenne d'hospitalisation au jour 30 – jours (E.T)	8.1 (7.2)	7.8 (7.5)	0.96	Effet : 1.01 (0.86 ; 1.15)	Φ	
							Durée moyenne d'oxygénothérapie au jour 30 – jours (E.T)	5.4 (7.0)	5.2 (7.3)	0.16	Effet : 1.14 (0.94 ; 1.33)	Φ	
							Évènements thrombotiques composite (thromboembolie veineuse, infarctus du myocarde, AVC, embolie systémique ou EI graves au niveau des membres) – n/tot (%)	23/310 (7)	30/304 (10)	0.32	RR : 0.75 (0.45 ; 1.26)	Φ	

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
							Statut clinique au jour 30 – n/tot (%)							
							- Stade léger	265/310 (86)	269/304 (89)	n.d	n.d		Φ	
							- Stade modéré	9/310 (3)	5/304 (2)	n.d	n.d		Φ	
							- Stade sévère	36/310 (12)	30/304 (10)	n.d	n.d		Φ	
							Bénéfice clinique net (mortalité, évènement thrombotique, saignement majeur ou cliniquement pertinent) – n/tot (%)	56/310 (18)	47/304 (15)	0.45	RR : 1.17 (0.82 ; 1.66)		Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)							
							- saignement majeur ou cliniquement pertinent	26/310 (8)	7/304 (2)	0.0010	RR : 3.64 (1.61 ; 8.27)		↓ (en défavor)	
							- saignement majeur	10/310 (3)	4/304 (1)	0.18	RR : 2.45 (0.78 ; 7.73)		Φ	
							- saignement cliniquement pertinent	16/310 (5)	3/304 (1)	0.0039	RR : 5.23 (1.54 ; 17.77)		↓ (en défavor)	
							- saignement	36/310 (12)	9/304 (3)	<0.0001	RR : 3.92 (1.92 ; 8.00)		↓ (en défavor)	
Lawler 2021 (International)	ECRA multiplateforme de phase III, multicentrique à devis ouvert	21 avril 2020 au 22 janvier 2021	2 219	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 modérée. COVID-19 modérée : patient dont l'état de santé ne requiert pas une admission aux soins intensifs; soit sous oxygène à faible débit ou sans oxygénothérapie Stratification des participants selon leur niveau de d- dimères à l'amorce : - niveau de d- dimères élevé, soit ≥ 2 fois la LNS - niveau de d- dimères faible, soit < 2 fois la LNS - niveau de d- dimères inconnu	Dose thérapeutique 1 171	Dose thromboprophylactique 1 048	Proportion de participants sans assistance cardiovasculaire – n/tot (%) Paramètre principal	939 / 1 171 (80.2)	801 / 1 048 (76.4)	n.d	RC ajusté (RCa) : 1.27 (Intervalle crédible (ICr) à 95% 1.03 ; 1.58) Probabilité de supériorité = 98.6 %		↑ (en faveur)	In noncritically ill patients with Covid-19, an initial strategy of therapeutic-dose anticoagulation with heparin increased the probability of survival to hospital discharge with reduced use of cardiovascular or respiratory organ support as compared with usual-care thromboprophylaxis.
							Survie à la sortie de l'hôpital – n/tot (%)	1 085 / 1 171 (92.7)	962 / 1 048 (91.8)	n.d	RCa : 1.21 ICr à 95% (0.87 ; 1.68) Probabilité de supériorité = 87.1 %		Φ	
							Survie sans assistance cardiovasculaire au jour 28 – n/tot (%)	932 / 1 175 (79.3)	789 / 1 046 (75.4)	n.d	RCa : 1.30 ICr à 95% (1.05 ; 1.61) Probabilité de supériorité = 99.1 %		↑ (en faveur)	
							Survie sans intubation au jour 28 – n/tot (%)	1 052 / 1 181 (89.1)	923 / 1 050 (87.9)	n.d	RCa : 1.22 ICr à 95% (0.93 ; 1.59) Probabilité de supériorité = 92.2 %		Φ	
							Évènement thrombotique majeur ou décès – n/tot (%)	94 / 1 180 (8.0)	104 / 1 046 (9.9)	n.d	RCa : 0.72 ICr à 95% (0.53 ; 0.98) Probabilité de supériorité = 98.0 %		↑ (en faveur)	
							Survie au jour 28	n.d	n.d	n.d	RCa : 1.20 ICr à 95% (0.88 ; 1.61) Probabilité de supériorité = 87,8 %		Φ	

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							Saignement majeur – n/tot (%)	22 / 1 180 (1.9)	9 / 1 047 (0.9)	n.d	RCa : 1.80 ICr à 95% (0.90 ; 3.74) Probabilité d'infériorité = 95.5 %	Φ	
							Durée d'hospitalisation	n.d	n.d	n.d	RCa : 1.03 ICr à 95% (0.94 ; 1.13) Probabilité de supériorité = 72.7 %	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- saignement majeur	22 / 1 180 (1.9)	9 / 1 047 (0.9)	n.d	n.d	Φ	
							- évènement thrombotique majeur	13 / 1 180 (1.1)	22 / 1 046 (2.1)	n.d	n.d	Φ	
Inspiration investigaors 2021 (Iran)	ECRA multicentrique à devis ouvert	29 juillet au 19 novembre 2020	562	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR (plus imagerie et/ou niveau d'un des marqueurs suivants anormal: ESR, CRP, D-dimer, ferritine, LDH) Admission aux soins intensifs dans les 7 jours suivant l'admission à l'hôpital	Dose intermédiaire 276	Dose thromboprophylactique 286	Données publication initiale					Among patients admitted to the ICU with COVID-19, intermediate-dose prophylactic anticoagulation, compared with standard-dose prophylactic anticoagulation, did not result in a significant difference in the primary outcome of a composite of adjudicated venous or arterial thrombosis, treatment with extracorporeal membrane oxygenation, or mortality within 30 days. These results do not support the routine empirical use of intermediate-dose prophylactic anticoagulation in unselected patients	
						Thromboembolie veineuse aiguë, thrombose artérielle, ECMO ou décès dans les 30 jours – n/tot (%) (Paramètre principal)	126/276 (45.7)	126/286 (44.1)	0.70	RC : 1.06 (0.76 ; 1.48)	Φ		
						Mortalité toute cause – n/tot (%)	119/276 (43.1)	117/286 (40.9)	0.50	RC : 1.09 (0.78 ; 1.53)	Φ		
						Thromboembolie veineuse – n/tot (%)	9/276 (3.3)	10/286 (3.5)	0.87	RC : 0.93 (0.37 ; 2.32)	Φ		
						Jours sans ventilation – médiane (EIQ)	30 (3-30)	30 (1-30)	0.50	Diff. absolue : 0 (0 ; 0)	Φ		
						Sorties des soins intensifs – n/tot (%)	169/276 (61.2)	174/276 (60.8)	0.72	RC : 1.01 (0.72 ; 1.42)	Φ		
						Durée de séjour aux soins intensifs – jours médians (EIQ)	5 (2-10)	6 (3-11)	0.14	Diff. absolue : -1 (-4 ; 3)	Φ		
						Effets indésirables – n/tot (%)							
						- saignement majeur	7/276 (2.5)	4/286 (1.4)	0.33	RC : 1.83 (0.53 ; 5.93)	Φ		
						- saignement non majeur mais cliniquement significatif	12/276 (4.3)	5/286 (1.7)	0.07	RC : 2.55 (0.92 ; 7.04)	Φ		
						- thrombocytopenie sévère (<20.103/μL)	6/276 (2.2)	0/286 (0)	0.01	Diff. absolue : 2.2 (0.4 ; 3.8)	↓ (en défaveur)		
						Données après 90 jours de suivi							
						Thromboembolie veineuse aiguë, thrombose artérielle, ECMO ou décès dans les 30 jours – n/tot (%)	132/276 (47.8)	130/286 (45.5)	0.11	RRI : 1.21 (0.95 ; 1.55)	Φ		

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							(Paramètre principal)						
							Mortalité toute cause – n/tot (%)	127/276 (46.0)	123/286 (43.0)	n.d	RRI : 1.24 (0.97 ; 1.60)	Φ	
							Thromboembolie veineuse – n/tot (%)	9/276 (3.3)	10/286 (3.5)	n.d	RRI : 0.93 (0.48 ; 1.76)	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- saignement majeur	7/276 (2.5)	4/286 (1.4)	n.d	RRI : 1.82 (0.53 ; 6.24)	Φ	
							- saignement non majeur mais cliniquement significatif	12/276 (4.3)	6/286 (2.0)	0.07	RRI : 1.94 (0.71 ; 5.24)	Φ	
							- thrombocytémie sévère (<20.103/μL)	6/276 (2.2)	0/286 (0)	n.d	Diff. absolue : 2.2 (0.4 ; 3.8)	↓ (en défaveur)	
REMAP-CAP; ACTIV-4; and ATTACC Investigators 2021 (International)	ECRA multiplateforme de phase III, multicentrique à devis ouvert	21 avril au 19 décembre 2020	1 098	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 modérée ou sévére COVID-19 sévére : patient dont l'état de santé requiert un support respiratoire ou cardiovasculaire aux soins intensifs Support respiratoire = oxygène à haut débit, ventilation mécanique non invasive ou invasive Support cardiovasculaire = perfusion d'un vasopresseur ou inotrope	Dose thérapeutique 534	Dose thrombo- prophylactique 564	Jours sans assistance cardiovasculaire au jour 21 – médiane (EIQ) (Paramètre principal)	1 (-1 ; 16)	4 (-1 ; 16)	n.d	RC ajusté (RCa) : 0.83 (Intervalle crédible (ICr) à 95% 0.67 ; 1.03) Probabilité de futilité = 99.9 %	Φ	In critically ill patients with Covid-19, an initial strategy of therapeutic-dose anticoagulation with heparin did not result in a greater probability of survival to hospital discharge or a greater number of days free of cardiovascular or respiratory organ support than did usual- care pharmacologic thromboprophylaxis.
							Survie au jour 21 – n/tot (%) (Paramètre principal)	335/534 (62.7)	364/564 (64.5)	n.d	RCa : 0.84 ICr 95% (0.64 ; 1.11) Probabilité de futilité = 99.6 %	Φ	
							Évènements thrombotiques majeurs ou décès – n/tot (%)	213/531 (40.1)	230/560 (41.1)	n.d	RCa : 1.04 ICr 95% (0.79 ; 1.35)	Φ	
							Évènements thrombotiques majeurs – n/tot (%)	34/530 (6.4)	58/559 (10.4)	n.d	n.d	Φ	
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- saignement majeur	20/569 (3.8)	13/562 (2.3)	n.d	RCa : 1.48 ICr 95% (0.75 ; 3.04)	Φ	

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
Lemos 2020 (Brésil)	ECRA monocentrique à devis ouvert de phase II	Avril à juillet 2020	20	Patients adultes hospitalisés aux soins intensifs pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR, présence de SDRA, stade sévère sous ventilation mécanique invasive, D-dimères > 1 000 µg/L, plaquettes > 100 000/mm ³	Dose thérapeutique 10	Dose thrombo-prophylactique 10	Ratio PaO ₂ /FiO ₂ – moyen (IC 95 %)							Therapeutic enoxaparin improves gas exchange and decreases the need for mechanical ventilation in severe COVID-19.
							- Jour 7	209 (171 ; 247)	168 (142; 195)	0.060	n.d	Φ		
							- Jour 14	261 (230 ; 293)	195 (128; 262)	0.057	n.d	Φ		
							(Paramètre principal)							
							Jours sans ventilation – médiane (EIQ)	15 (6-16)	0 (0-11)	0.028	n.d	↑ (en faveur)		
							Arrêt du besoin de ventilation mécanique	n.d	n.d	0.031	RRI : 4.0 (1.035 ; 15.053)	↑ (en faveur)		
							Mortalité au jour 28 – n/tot (%)	1/10 (10)	3/10 (30)	0.264	n.d	Φ		
							Mortalité hospitalière – n/tot (%)	2/10 (20)	5/10 (50)	0.160	n.d	Φ		
							Jours hors des soins intensifs – médiane (EIQ)	12 (2-12)	0 (0-10)	0.067	n.d	Φ		
							Durée d'hospitalisation – jours médians (EIQ)	31 (22-35)	30 (23-38)	0.838	n.d	Φ		
Évènements thrombotiques – n/tot (%)	2/10 (20)	2/10 (20)	1.000	n.d	Φ									
Effets indésirables – n/tot (%)														
- saignement majeur	0/10 (0)	0/10 (0)	n.d	n.d	Φ									
- saignement nécessitant une attention médicale	4/10 (40)	2/10 (20)	n.d	n.d	Φ									

Tableau B-4 Appréciation de la preuve scientifique

Héparine de faible poids moléculaire ou 'héparine non fractionnée chez des sujets hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Évolution clinique des patients COVID-19 hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA multiplateforme et de trois ECRA, tous les quatre de phase III et multicentriques, avec un total de 3 014 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique ou intermédiaire, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, influence favorablement le nombre de jours en vie sans thérapie de support d'organe (support cardiovasculaire ou respiratoire) ou sans thromboembolie (veineuse ou artérielle) chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement.							
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 Hospitalisée sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit	Quantité d'études :4 N bras dose thérapeutique = 1 580 N bras dose prophylactique = 1 444 Devis : 3 ECRA à devis ouvert 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Élevée	Modérée 2 études en faveur d'une dose thérapeutique (n=2484) et 2 études sans SS (n=530)	Modéré	Élevée Population, contexte clinique	Modéré à élevé

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Durée d'hospitalisation des patients COVID-19 hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA multiplateforme et de deux ECRA, tous les trois de phase III, multicentriques et à devis ouvert, avec un total de 2 761 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement.							
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 Hospitalisée sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit	Quantité d'études :3 N bras dose thérapeutique = 1 441 N bras dose prophylactique = 1 1320 Devis : 3 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Faible	Élevée 3 études sans différence SS (n=2 761)	Aucun	Modérée à élevée Population, contexte clinique	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Admission aux soins intensifs des patients COVID-19 hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 530 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement le risque d'admission aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement.							
Dose thérapeutique d'HBPM ou HNF	COVID-19 Hospitalisée sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit	Quantité d'études :2 N bras dose thérapeutique = 260 N bras dose prophylactique = 270 Devis : 2 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Faible	Élevée 2 études sans différence SS (n=530)	Aucun	Modérée Population, contexte clinique	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée moyenne sans recours aux soins intensifs des patients COVID-19 hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 465 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement la durée moyenne sans recours aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement.						
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 Hospitalisée sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit	Quantité d'études :1 N bras dose thérapeutique = 228 N bras dose prophylactique = 237 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Faible	n/a 1 seule étude	Aucun	Modérée Population, contexte clinique Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Recours à une ventilation non invasive ou invasive des patients COVID-19 hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 465 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement le risque de recourir à une ventilation non invasive ou invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement.						
Dose thérapeutique d'HBPM ou HNF	COVID-19 Hospitalisée sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit	Quantité d'études :1 N bras dose thérapeutique = 228 N bras dose prophylactique = 237 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Faible	n/a 1 seule étude	Aucun	Modérée Population, contexte clinique Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Durée moyenne sans ventilation non invasive ou invasive des patients COVID-19 hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 465 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, influence favorablement la durée moyenne sans ventilation non invasive ou invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement.							
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 Hospitalisée sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit	Quantité d'études :1 N bras dose thérapeutique = 228 N bras dose prophylactique = 237 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Faible	n/a 1 seule étude	Faible	Modérée Population, contexte clinique	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Survie des patients COVID-19 hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA multiplateforme et de trois ECRA, tous les quatre de phase III et multicentriques, avec un total de 3 014 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HBPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique ou intermédiaire, en combinaison avec les standards de soins au moment de la réalisation des études, n'influence pas favorablement la survie chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement.							
Dose thérapeutique d'HBPM ou HNF	COVID-19 Hospitalisée sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit	Quantité d'études :4 N bras dose thérapeutique = 1 580 N bras dose prophylactique = 1 444 Devis : 3 ECRA à devis ouvert 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Modérée 1 étude en faveur d'une dose thérapeutique (n=465) et 3 études sans différence SS (n=2 549)	Aucun à faible	Modérée à élevée Population, contexte clinique	Faible

Héparine de faible poids moléculaire héparine non fractionnée chez sujets hospitalisés avec besoin d'une oxygénothérapie à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Évolution clinique des patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA (dont un multicentrique de phase III et deux monocentriques de phase II) et la publication d'un ECRA multiplateforme (multicentrique de phase III), les trois à devis ouvert, avec un total de 1 782 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.							
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 Hospitalisée sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation	Quantité d'études :4 N bras dose thérapeutique = 899 N bras dose prophylactique = 883 Devis : 4 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique =	Élevée	Modérée à élevée 2 études en faveur d'une dose thérapeutique (n=146) et 2 études ne rapportent aucune différence SS entre les groupes (n=1 636)	Aucun	Modérée à élevée Population, contexte clinique	Élevé

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée d'hospitalisation des patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase II à devis ouvert, avec un total de 20 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.						
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 Hospitalisée sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation	Quantité d'études : 1 N bras dose thérapeutique = 10 N bras dose prophylactique = 10 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré à élevé Précision : Pas de puissance statistique	Faible	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible Population Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Taux de sortie des soins intensifs des patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 562 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement le taux de sortie des soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.						
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 hospitalisée sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation	Quantité d'études :1 N bras dose thérapeutique = 276 N bras dose prophylactique = 286 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible à modérée Population, contexte clinique Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée de séjour aux soins intensifs des patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 562 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la durée de séjour aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.						
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 hospitalisée sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation	Quantité d'études :1 N bras dose thérapeutique = 276 N bras dose prophylactique = 286 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible à modérée Population, contexte clinique Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée sans ventilation mécanique des patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA de phase III, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 582 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la durée sans ventilation chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.						
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 hospitalisée sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation	Quantité d'études :2 N bras dose thérapeutique = 286 N bras dose prophylactique = 296 Devis : 2 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Faible 1 étude en faveur d'une dose thérapeutique (n=20) et 1 études ne rapporte aucune différence SS entre les groupes (n= 562)	Aucun à faible	Faible à modérée Population, contexte clinique Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Mortalité des patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de trois ECRA (dont un multicentrique de phase III et deux monocentriques de phase II) et la publication d'un ECRA multiplateforme (multicentrique de phase III), les trois à devis ouvert, avec un total de 1 782 participants, suggère qu'une dose thérapeutique d'HFPM ou d'HNF, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la mortalité ou la survie chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.						
Dose thérapeutique d'HFPM ou HNF	COVID-19 hospitalisée sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation	Quantité d'études :4 N bras dose thérapeutique = 899 N bras dose prophylactique = 883 Devis : 4 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique =	Modérée à élevée	Modérée à élevée 3 études ne rapportent aucune différence SS entre les groupes (n=1 656) et 1 étude en faveur d'une dose thérapeutique d'HNF, comparativement à une dose prophylactique d'HBPM (n=126)	Aucun	Modérée à élevée Population, contexte clinique Élevée

Héparine de faible poids moléculaire chez sujets hospitalisés avec besoin d'une oxygénothérapie à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité des patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase IV, multicentrique et à devis ouvert, avec un total de 173 participants, suggère qu'une dose intermédiaire d'HFPM, comparativement à une dose thromboprophylactique, n'influence pas favorablement la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique invasive ou non invasive.							
Dose intermédiaire d'HFPM	COVID-19 Hospitalisée sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation	Quantité d'études :1 N bras dose intermédiaire = 87 N bras dose prophylactique = 86 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	n/a 1 seule étude	Aucun	Modérée Population, contexte clinique	Faible

Rivoraxaban chez des sujets hospitalisés sans oxygénothérapie ou avec besoin d'une oxygénothérapie à faible débit

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Évolution clinique des patients COVID-19 hospitalisés sans oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase IV à devis ouvert, multicentrique (seulement au Brésil), avec un total de 615 participants, suggère qu'une dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HFN, n'influence pas favorablement l'évolution clinique chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit.						
Dose thérapeutique de rivoraxaban	COVID-19 Hospitalisée sans oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études :1 N bras dose thérapeutique de rivoraxaban = 311 N bras dose prophylactique d'héparine = 304 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible à modérée Population, contexte clinique Faible à modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée d'hospitalisation des patients COVID-19 hospitalisés sans oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase IV à devis ouvert, multicentrique (seulement au Brésil), avec un total de 615 participants, suggère qu'une dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HFN, n'influence pas favorablement la durée d'hospitalisation chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit.						
Dose thérapeutique de rivoraxaban	COVID-19 Hospitalisée sans oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études :1 N bras dose thérapeutique de rivoraxaban = 311 N bras dose prophylactique d'héparine = 304 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible à modérée Population, contexte clinique Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Mortalité des patients COVID-19 hospitalisés sans oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase IV à devis ouvert, multicentrique (seulement au Brésil), avec un total de 615 participants, suggère qu'une dose thérapeutique de rivoraxaban PO, comparativement à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HFN, n'influence pas favorablement la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit.						
Dose thérapeutique de rivoraxaban	COVID-19 Hospitalisée sans oxygénothérapie ou sous oxygénothérapie à faible débit	Quantité d'études :1 N bras dose thérapeutique de rivoraxaban = 311 N bras dose prophylactique d'héparine = 304 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	n/a 1 seule étude	Aucun	Faible à modérée Population, contexte clinique Faible

Héparine de faible poids moléculaire ou héparine non fractionnée chez des sujets hospitalisés avec ou sans besoin d'une oxygénothérapie

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité des patients COVID-19 hospitalisés avec ou sans oxygénothérapie							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication des résultats de huit ECRA, suggère que l'usage d'une dose thérapeutique ou intermédiaire d'HFPM ou HNF semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés. Des effets indésirables connus (hémorragies, thrombocytopenie) ne peuvent toutefois être exclus et une vigilance particulière est recommandée.							
Dose thérapeutique ou intermédiaire d'HFPM ou HNF	COVID-19 hospitalisée avec ou sans oxygénothérapie	Quantité d'études :8 N bras dose thérapeutique = 2 472 N bras dose prophylactique = 2 371 Devis : 7 ECRA à devis ouvert 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	Élevée 8 études ne rapportent aucune différence SS entre les groupes (n=4 788)	Aucun	Élevée Population, contexte clinique	Élevé

Rivoraxaban chez des sujets hospitalisés avec ou sans besoin d'une oxygénothérapie

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité des patients COVID-19 hospitalisés avec ou sans oxygénothérapie							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication des résultats d'un ECRA, suggère que l'usage d'une dose thérapeutique de rivoraxaban augmente le risque de saignements cliniquement pertinents chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés.							
Dose thérapeutique de rivoraxaban	COVID-19 hospitalisée avec ou sans oxygénothérapie	Quantité d'études :1 N bras dose thérapeutique de rivoraxaban = 311 N bras dose prophylactique d'héparine = 304 Devis : 1 ECRA à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Modérée	n/a 1 seule étude	Faible Augmentation du risque de saignement	Faible à modérée Population, contexte clinique	Faible à modéré

ANNEXE C

Recommandations cliniques

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts

Jurisdiction	Recommandation
<p>Australie – 28 octobre 2021 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021]</p>	<p>Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis for adults</p> <p>Use prophylactic doses of anticoagulants, preferably low molecular weight heparin (LMWH) (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily) in adults with moderate COVID-19 or other indications, unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding.</p> <p>Where the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (see below) is less than 30 mL/min/1.73m², unfractionated heparin or clearance-adjusted doses of LMWH may be used (e.g. enoxaparin 20 mg once daily or dalteparin 2500 IU once daily).</p> <p>Do not routinely offer therapeutic anticoagulant dosing in adults with moderate, severe or critical COVID-19. There is no additional indication for therapeutic dosing for anticoagulants in adults with severe or critical COVID-19 beyond current standard best practice.</p> <p>VTE prophylaxis for pregnant and postpartum women</p> <p>For pregnant or postpartum women who are admitted to hospital (for any indication) and who have COVID-19, use prophylactic doses of anticoagulants, preferably LMWH (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily) unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding or imminent birth.</p> <p>Prophylactic anticoagulants should be continued for at least 14 days after discharge or until COVID-19-related morbidity (including immobility, dehydration and/or shortness of breath) has resolved.</p> <p>For pregnant women with severe or critical COVID-19, or where there are additional risk factors for VTE, consider using increased prophylactic dosing of anticoagulants, preferably LMWH (e.g. enoxaparin 40 mg twice daily or dalteparin 5000 IU twice daily) unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding or platelet count < 30 x 10⁹/L.</p> <p>Prophylactic anticoagulants should be continued for at least four weeks after discharge or until COVID-19-related morbidity (including immobility, dehydration and/or shortness of breath) has resolved.</p>

Jurisdiction	Recommandation
	<p>For pregnant or postpartum women who are self-isolating at home with mild COVID-19 and where additional risk factors for VTE are present, consider using prophylactic doses of anticoagulants, preferably LMWH (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily) unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding or imminent birth. Prophylactic anticoagulants should be continued for at least 14 days or until COVID-19-related morbidity (including immobility, dehydration and/or shortness of breath) has resolved.</p> <p>For pregnant or postpartum women who are self-isolating at home with mild COVID-19 and who have no additional risk factors for VTE, routine pharmacological prophylaxis is not recommended.</p> <p>For postpartum women who have had COVID-19 during pregnancy, consider using at least 14 days of prophylactic dosing of anticoagulants, preferably LMWH (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily) unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding. Increased duration of six weeks should be considered if severe or critical COVID-19 and/or additional risk factors for VTE are present.</p> <p>VTE prophylaxis for children and adolescents</p> <p>For children and adolescents admitted to hospital with COVID-19, refer to local thromboprophylaxis protocols and seek expert advice.</p>
<p>Belgique – 17 avril 2020 [Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis, 2020]</p>	<p>At admission</p> <ul style="list-style-type: none"> - The working group emphasizes the importance of considering a possible venous thromboembolism (VTE) at diagnosis and during the whole hospitalization period. - Patients with prior indication for therapeutic anticoagulation should continue to receive therapeutic anticoagulation. Switching to therapeutic LMWH instead of oral anticoagulation (VKA or DOACs) should be considered in the following cases: severely ill patients, patients with gastro-intestinal problems, planned invasive procedures, patients with unstable INRs and/or presence of drug-drug interactions. - We recommend administering prophylactic anticoagulation of LMWH in patients that have no prior indication for anticoagulation and no VTE at diagnosis. <p>Anticoagulation regimen for thromboprophylaxis in hospitalised patients with COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> - For non-ICU patients, a weight-adjusted prophylactic dose is recommended with a minimum of 50 IU anti-Xa/kg/OD, irrespective of renal function. - For ICU patients, we recommend a high-prophylactic anticoagulation regimen with 50 IU antiXa/kg/BID for patients with CrCl >30 mL/min. For patients with CrCl < 30mL/min, we suggest to use a reduced dose of 50 IU

Jurisdiction	Recommandation
	<p>anti-Xa/kg OD. In the case of severe renal dysfunction CrCl < 15mL/min), the use of unfractionated heparin should be considered.</p> <ul style="list-style-type: none"> - We recommend that therapeutic anticoagulation is restricted to patients with prior indication for therapeutic anticoagulation or patients with confirmed venous thromboembolism (VTE). Therapeutic anticoagulation in patients with COVID-19 might be associated with improved outcomes in selected very severely ill patients, especially patients under mechanical ventilation, but this has to be put in balance with bleeding risks. Therefore, we recommend to restrict the use of therapeutic anticoagulation in patients without clear indication to clinical trial protocols. - In patients at high risk of bleeding (such as low platelet count, recent major bleeding, dialysis,...) risks and benefits of thromboprophylaxis should be weighed on an individual basis. <p>Anticoagulation regimen for treatment of COVID-19-related VTE</p> <ul style="list-style-type: none"> - For patients who develop VTE during hospitalisation with COVID-19, we recommend treatment with therapeutic doses of LMWH (100 IU anti-Xa/kg BID). In patients with CrCl < 30ml/min, dose-adjusted therapeutic LMWH or tinzaparin should be considered. In patients with CrCl < 15ml/min, we recommend the use of unfractionated heparin if there is sufficient local expertise
<p>Belgique – Octobre 2021 [Van Ierssel et al., 2021]</p>	<p><u>Confirmed COVID-19 severe disease</u> ≥ 1 of the following: Respiratory rate ≥30/min (adults); ≥40/min (children < 5y) Blood oxygen saturation ≤93% or requires supplemental oxygen PaO₂/FiO₂ ratio < 300 Lung in filtrates 50% of the lung field within 24- 48 hours</p> <p>Administer prophylactic LMWH if not contra- indicated</p> <p><u>Confirmed COVID-19 critically ill disease</u> ≥ 1 of the following: Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Altered consciousness Multi-organ failure</p> <p>Administer prophylactic LMWH if not contra- indicated</p>

Jurisdiction	Recommendation
<p>Canada – 20 octobre 2021 [BCCDC, 2021]</p>	<p>i) Hospitalized patients requiring low-flow oxygen Therapeutic anticoagulation (LMWH preferred) may be beneficial and therefore considered in patients without high risk features* for serious bleeding and NOT requiring organ support. If used, anticoagulation for COVID-19 should start within 72 hours of admission and continue for 14 days or until hospital discharge. Patients who decompensate and require organ support while on therapeutic anticoagulation should continue on therapeutic anticoagulation. Therapeutic anticoagulation was superior to standard of care for composite 21-day organ support free survival in the ATTACC/ACTIV-4a/REMAP-CAP trials. Benefits appear to be driven by reducing progression to high-flow oxygen, non-invasive ventilation, or vasopressors. There was insufficient certainty on whether therapeutic anticoagulation improves mortality or intubation. Therapeutic anticoagulation reduces thrombotic events (1.4% vs 2.7%) but may increase major bleeding (1.9% vs 0.9%). *High risk features for bleeding include: age 75 or greater, eGFR less than 30 mL/min, any coagulopathy, platelet count less than 50, use of dual antiplatelet therapy, recent history of serious GI bleed or recent intracranial condition (stroke, neurosurgery, aneurysm, cancer), epidural or spinal catheter.</p> <p>ii) Hospitalized patients requiring organ support (high-flow oxygen, noninvasive ventilation, mechanical ventilation and/or vasopressor/inotropic support) Prophylactic-intensity dosing of low molecular weight heparin (LMWH) is recommended for VTE prophylaxis in patients who do not have suspected or confirmed VTE (or other indications for therapeutic anticoagulation). There is a high probability of harm when therapeutic anticoagulation is initiated in patients who have received organ support for greater than 48 hours (n=1074; NIH mpRCT). Patients receiving therapeutic anticoagulation for COVID-19 prior to organ support should REMAIN on therapeutic anticoagulation and continue for up to 14 days or until hospital discharge.</p>
<p>Canada – 30 septembre 2021 [Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, 2021]</p>	<p><u>Critically ill Patients :</u> Prophylactic dose low molecular weight or unfractionated heparin is recommended in critically ill patients hospitalized with COVID-19. These patients should not receive therapeutic dose anticoagulation unless they have a separate indication for this treatment. Therapeutic dose anticoagulation in this patient population does not reduce the need for organ support and may increase bleeding events as compared to prophylactic dose anticoagulation.</p> <p><u>Moderately ill Patients :</u> Therapeutic dose low molecular weight or unfractionated heparin may be considered over prophylactic dose anticoagulation in moderately ill patients who are felt to be at low risk of bleeding. All other patients should receive prophylactic dose anticoagulation, unless they have a separate indication for therapeutic dose anticoagulation. Therapeutic dose anticoagulation may reduce the need for organ support (including the need for <u>high-flow nasal oxygen</u>) and appears to decrease thrombotic events in moderately ill patients compared to lower intensity anticoagulation. Its benefits on survival are unclear, and it may increase major bleeding events. Given the small absolute risk reduction for patient-important outcomes and the known harms, a strong recommendation for therapeutic dose anticoagulation in moderately ill patients cannot be made.</p>

Jurisdiction	Recommandation
	<p><u>Mildly Ill Patients</u> There is insufficient evidence to make a recommendation around anticoagulation for mildly ill patients.</p>
<p>États-Unis (NIH) – 27 octobre 2021 [NIH, 2021]</p>	<p>Antithrombotic therapy in patients with COVID-19</p> <p>Chronic Anticoagulant and Antiplatelet Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients who are receiving anticoagulant or antiplatelet therapies for underlying conditions should continue these medications if they receive a diagnosis of COVID-19 (AIII). <p>Venous Thromboembolism Prophylaxis and Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> For nonhospitalized patients with COVID-19, anticoagulants and antiplatelet therapy should not be initiated for the prevention of venous thromboembolism (VTE) or arterial thrombosis unless the patient has other indications for the therapy or is participating in a clinical trial (AIII). Hospitalized nonpregnant adults with COVID-19 should receive prophylactic dose anticoagulation (AIII) (see the recommendations for pregnant individuals below). Anticoagulant or antiplatelet therapy should not be used to prevent arterial thrombosis outside of the usual standard of care for patients without COVID-19 (AIII). There is currently insufficient evidence to recommend either for or against the use of thrombolytics or higher than the prophylactic dose of anticoagulation for VTE prophylaxis in hospitalized COVID-19 patients outside of a clinical trial. Hospitalized patients with COVID-19 should not routinely be discharged from the hospital while on VTE prophylaxis (AIII). Continuing anticoagulation with a Food and Drug Administration-approved regimen for extended VTE prophylaxis after hospital discharge can be considered for patients who are at low risk for bleeding and high risk for VTE, as per the protocols for patients without COVID-19 (see details on defining at-risk patients below) (BI). There is currently insufficient evidence to recommend either for or against routine deep vein thrombosis screening in COVID-19 patients without signs or symptoms of VTE, regardless of the status of their coagulation markers. For hospitalized COVID-19 patients who experience rapid deterioration of pulmonary, cardiac, or neurological function, or of sudden, localized loss of peripheral perfusion, the possibility of thromboembolic disease should be evaluated (AIII). <p>Hospitalized Children With COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> For hospitalized children with COVID-19, indications for VTE prophylaxis should be the same as those for children without COVID-19 (BIII).

Jurisdiction	Recommendation
	<p>Treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • When diagnostic imaging is not possible, patients with COVID-19 who experience an incident thromboembolic event or who are highly suspected to have thromboembolic disease should be managed with therapeutic doses of anticoagulant therapy (AIII). • Patients with COVID-19 who require extracorporeal membrane oxygenation or continuous renal replacement therapy or who have thrombosis of catheters or extracorporeal filters should be treated with antithrombotic therapy as per the standard institutional protocols for those without COVID-19 (AIII). <p>Special Considerations During Pregnancy and Lactation</p> <ul style="list-style-type: none"> • If antithrombotic therapy is prescribed during pregnancy prior to a diagnosis of COVID-19, this therapy should be continued (AIII). • For pregnant patients hospitalized for severe COVID-19, prophylactic dose anticoagulation is recommended unless contraindicated (see below) (BIII). • Like for nonpregnant patients, VTE prophylaxis after hospital discharge is not recommended for pregnant patients (AIII). Decisions to continue VTE prophylaxis in the pregnant or postpartum patient after discharge should be individualized, considering concomitant VTE risk factors. • Anticoagulation therapy use during labor and delivery requires specialized care and planning. It should be managed in pregnant patients with COVID-19 in a similar way as in pregnant patients with other conditions that require anticoagulation in pregnancy (AIII). • Unfractionated heparin, low molecular weight heparin, and warfarin do not accumulate in breast milk and do not induce an anticoagulant effect in the newborn; therefore, they can be used by breastfeeding individuals with or without COVID-19 who require VTE prophylaxis or treatment (AIII). In contrast, use of direct-acting oral anticoagulants during pregnancy is not routinely recommended due to lack of safety data (AIII).
<p>Royaume-Uni – 27 octobre 2021 [NICE, 2021]</p>	<p>Venous Thromboembolism (VTE) prophylaxis in hospital</p> <p>For young people and adults with COVID-19 that is being managed in hospital, assess the risk of bleeding as soon as possible after admission or by the time of the first consultant review. Use a risk assessment tool published by a national UK body, professional network or peer-reviewed journal.</p> <p>Offer a standard prophylactic dose of a low molecular weight heparin as soon as possible, and within 14 hours of admission, to young people and adults with COVID-19 who need low-flow or high-flow oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation, and who do not have an increased bleeding risk. Treatment should be continued for a minimum of 7 days, including after discharge.</p>

Jurisdiction	Recommendation
	<p>Consider a treatment dose of a low molecular weight heparin (LMWH) for young people and adults with COVID-19 who need low-flow oxygen and who do not have an increased bleeding risk. Treatment should be continued for 14 days or until discharge, whichever is sooner. Dose reduction may be needed to respond to any changes in a person's clinical circumstances.</p> <p>For people with COVID-19 who do not need low-flow oxygen, follow the recommendations in NICE's guideline on venous thromboembolism in over 16s.</p> <p>Only offer an intermediate or treatment dose of a low molecular weight heparin to young people and adults with COVID-19 who are receiving high-flow oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation as part of a clinical trial.</p> <p>Do not base prophylactic dosing of heparin on levels of D-dimer.</p> <p>For people at extremes of body weight or with impaired renal function, consider adjusting the dose of low molecular weight heparins in line with the summary of product characteristics and locally agreed protocols.</p> <p>For people who cannot have low molecular weight heparins (LMWHs), use fondaparinux sodium or unfractionated heparin (UFH).</p> <p>For people who are already having anticoagulation treatment for another condition when admitted to hospital:</p> <ul style="list-style-type: none"> • continue their current treatment dose of anticoagulant unless contraindicated by a change in clinical circumstances • consider switching to a low molecular weight heparin (LMWH) if their current anticoagulant is not an LMWH and their clinical condition is deteriorating. <p>If a person's clinical condition changes, assess the risk of VTE, reassess bleeding risk and review VTE prophylaxis.</p> <p>Organisations should collect and regularly review information on bleeding and other adverse events in people with COVID-19 having treatment or intermediate doses of low molecular weight heparins.</p> <p>Ensure that people who will be completing VTE prophylaxis after discharge from hospital are able to use it correctly or have arrangements made for someone to help them.</p>

Jurisdiction	Recommendation				
	<p>VTE prophylaxis in hospital-led acute care in community</p> <p>For people with COVID-19 managed in hospital-led acute care in the community settings:</p> <ul style="list-style-type: none"> • assess the risks of VTE and bleeding • consider pharmacological prophylaxis if the risk of VTE outweighs the risk of bleeding. <p>For women with COVID-19 who are pregnant or have given birth within the past 6 weeks, follow the advice on VTE prevention in the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidance on coronavirus (COVID-19) in pregnancy.</p> <p>For children with COVID-19 admitted into hospital, follow the advice on COVID-19 guidance for management of children admitted to hospital in the Royal College of Paediatrics and Child Health guidance.</p>				
<p>WHO – 25 janvier 2021 [WHO, 2021]</p>	<div data-bbox="520 656 1499 852" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Thromboprophylaxis</p> <p>Conditional recommendation for</p> <p>In hospitalized patients with COVID-19, without an established indication for higher dose anticoagulation, we suggest administering standard thromboprophylaxis dosing of anticoagulation rather than therapeutic or intermediate dosing (conditional recommendation, very low certainty).</p> </div> <p>Evidence to decision</p> <table border="0" data-bbox="520 922 1499 1161"> <tr> <td data-bbox="520 922 1062 959">Benefits and harms</td> <td data-bbox="1062 922 1499 959">Important harms</td> </tr> <tr> <td data-bbox="520 959 1062 1161"> <p>Therapeutic or intermediate dosing of anticoagulation, compared with prophylactic dosing of anticoagulation, possibly reduces mortality (very low certainty) and pulmonary embolism and probably increases the risk of major bleeding (moderate certainty for therapeutic anticoagulation; low certainty for intermediate dosing of anticoagulation). The effects on other outcomes are uncertain.</p> <p>The absolute reductions in risks of mortality and pulmonary embolism, and the absolute increase in risk of major bleeding, are likely to be higher in patients with severe or critical illness due to COVID-19, who may have a higher baseline risk of these outcomes compared with patients with mild or moderate illness.</p> </td> <td data-bbox="1062 959 1499 1161"></td> </tr> </table>	Benefits and harms	Important harms	<p>Therapeutic or intermediate dosing of anticoagulation, compared with prophylactic dosing of anticoagulation, possibly reduces mortality (very low certainty) and pulmonary embolism and probably increases the risk of major bleeding (moderate certainty for therapeutic anticoagulation; low certainty for intermediate dosing of anticoagulation). The effects on other outcomes are uncertain.</p> <p>The absolute reductions in risks of mortality and pulmonary embolism, and the absolute increase in risk of major bleeding, are likely to be higher in patients with severe or critical illness due to COVID-19, who may have a higher baseline risk of these outcomes compared with patients with mild or moderate illness.</p>	
Benefits and harms	Important harms				
<p>Therapeutic or intermediate dosing of anticoagulation, compared with prophylactic dosing of anticoagulation, possibly reduces mortality (very low certainty) and pulmonary embolism and probably increases the risk of major bleeding (moderate certainty for therapeutic anticoagulation; low certainty for intermediate dosing of anticoagulation). The effects on other outcomes are uncertain.</p> <p>The absolute reductions in risks of mortality and pulmonary embolism, and the absolute increase in risk of major bleeding, are likely to be higher in patients with severe or critical illness due to COVID-19, who may have a higher baseline risk of these outcomes compared with patients with mild or moderate illness.</p>					

Jurisdiction	Recommendation
	<p>Suggested dosing of standard thromboprophylaxis is as follows:</p> <p>Enoxaparin 40 mg by subcutaneous injection every 24h: - Prophylactic dosages (non-weight adjusted) in low body weight (women < 45 kg, men < 57 kg) may lead to a higher risk of bleeding. Careful clinical observation is advised. - If BMI > 40 kg/m² or weight > 120 kg: enoxaparin 40 mg by subcutaneous injection every 12h.</p> <p>Unfractionated heparin (UFH) 5000 units by subcutaneous injection every 8 or 12h: - If BMI > 40 kg/m² or weight > 120 kg: 7500 units q12h or 5000 units every 8h.</p> <p>Tinzaparin 4500 units/day if BMI < 40 kg/m² or weight < 120 kg; 9000 units/day if BMI > 40 kg/m² or weight > 120 kg.</p> <p>Dalteparin 5000 units/day BMI < 40 kg/m² or weight < 120 kg; 5000 units every 12h if BMI > 40 kg/m² or weight > 120 kg.</p> <p>Fondaparinux 2.5 mg by subcutaneous injection every 24h.</p>

ANNEXE D

Tableau D-1 Experts ayant collaboré avec l'INESSS sur les anticoagulants pour cette 2^{ème} mise à jour

Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
D^r Marc Brosseau MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
M^{me} Alexandra Covrig , PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
D^{re} Andréanne Côté MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
D^r Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
D^{re} Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
M. Christopher Marquis , B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
D^r Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et anesthésiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
D^r Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
D^r David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
D^r Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis

Tableau D-2 Experts ayant collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Mars, avril, mai 2020	D^r Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars, avril, mai 2020	D^r Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars, avril, mai 2020	D^{re} Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020	D^{re} Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Janvier-février 2021	D^r Patrick Bellemare MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Depuis mars 2020	M. Luc Bergeron , B. Pharm., M. Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mai-juin 2020	D^r Normand Blais , MD, FRCPC, hématologue, CHUM, Montréal
Mars, avril 2020	D^r Guy Boivin MD, M. Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Depuis mars 2020	D^r Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
Depuis mars 2020	D^r Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à janvier 2021	M^{me} Rosa Boudjemai , B. pharm., M. Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Juin 2021	D^r Michel Cauchon , médecin de famille, GMF-U Maizerets
Depuis mars 2020	D^r Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
Depuis mars 2020	D^r David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Mai-juin 2020	D^{re} Stéphanie Cloutier , MD, FRCPC, hématologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Depuis mars 2020	D^{re} Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Depuis mars 2020	M^{me} Alexandra Covrig , PharmD, M. Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Mars à mai 2020	M. Gabriel Dallaire , PharmD, M. Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Depuis mars 2020	D^r Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
Depuis octobre 2020	D^r Charles-Langis Francoeur MD, M. Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
Mars à mai 2020	M^{me} Mélanie Gilbert , B. Pharm., M. Sc., pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars à mai 2020	D^{re} Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mars à mai 2020	D^r Simon Grandjean-Lapierre MD, M. Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Depuis mars 2020	D^r Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
Mars 2020	D^{re} Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mars 2020 à février 2021	D^r Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-Saint-Laurent, Rimouski
Mars 2020	D^{re} Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Mars, avril 2020	D^r Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Juin 2021	D^r Jean-Philippe Labelle MD, B. Sc., Département de Médecine Générale, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil, Canada
Mars à mai 2020	M^{me} Stéphanie Lam , PharmD clinical Pharmacist, M. Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, Montréal
Mars, avril 2020	D^r Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020	D^{re} Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Depuis mars 2020	D^r Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec

Périodes	Prénoms, noms, diplôme, spécialités, affiliations
Depuis mars 2020	D^{re} Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
Mars à aout 2020	D^r Anton Mak MD, M. Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Depuis mars 2020	M. Christopher Marquis , B. Pharm., M. Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
Mars à aout 2020	D^r François Ménard MD, M. Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Chicoutimi
Mars à mai 2020	D^{re} Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, CHUM, Montréal
Depuis mars 2020	D^r Jesse Papenburg MD, M. Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Octobre 2020	D^{re} Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
Mai-juin 2020	D^r Georges-Étienne Rivard , MD, FRCPC, pédiatre-hématologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal
Mars à mai 2020	D^{re} Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
Mars 2020	D^{re} Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal
Depuis octobre 2020	D^r Alexis Turgeon MD, M. Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale
Mars 2020 à février 2021	D^r Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
Mai-juin 2020	D^r Julien Viau-Lapointe , MD, FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars 2020 à février 2021	D^{re} Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
Mars 2020 à février 2021	D^r Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
Mars, avril 2020	D^r Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

Tableau D-3 Historiques des échanges avec les experts

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
Mai-juin 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Échanger sur les données actuelles; • Discuter de la pratique actuelle; • Identifier des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations. 	<p>Selon les experts québécois consultés en mai et juin 2020, 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 qui sont résumées ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les experts
		<p>principalement le temps de céphaline activé (TCA), le fibrinogène, les taux de D-dimères et de plaquettes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Les experts consultés en mai et juin 2020 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.</p>
Juin et septembre 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Échanger sur les données actuelles • Place des HBPM et HNF en dose thérapeutique selon le stade de la maladie 	<p>Au cours de la semaine du 14 juin 2021, les experts collaborant avec l'INESSS sur les positions relatives aux traitements à visée thérapeutique dans la COVID-19 ont été invités à échanger sur l'éventuelle place d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF, plutôt</p>

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
	<ul style="list-style-type: none"> Échanger sur l'équivalence des types d'héparine (HFPM et HNF). 	<p>qu'une dose thromboprophylactique, en fonction du niveau de sévérité de la COVID-19 chez des personnes hospitalisées.</p> <p>À la suite de la prépublication de l'analyse intermédiaire des résultats d'une étude multiplateforme regroupant REMAP-CAP, ACTIV-4 et ATTACC, les experts étaient unanimes sur le maintien de la pratique usuelle intra hospitalière privilégiant le recours à une dose thromboprophylactique d'HFPM ou HNF de routine chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 et dont l'état de santé nécessite le recours à une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation mécanique invasive ou non. En revanche, selon l'état actuel des connaissances, l'utilisation d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF pourrait être considérée chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit.</p> <p>Après la publication des résultats de l'essai multiplateforme dans un journal révisé par les pairs, une minorité des experts consultés le 1^{er} septembre dernier était en faveur de conseiller fortement l'usage d'une dose thérapeutique plutôt que thromboprophylactique pour cette population après avoir évalué les risques de saignements majeurs (icône verte) alors que la majorité ont maintenu leur position antérieure (icône jaune) étant donnée l'ampleur de l'effet sur le paramètre principal et l'absence de démonstration d'une influence favorable sur la mortalité pris de façon isolée. La publication de résultats d'autres études qui montreraient des bénéfices similaires serait nécessaire, selon la position majoritaire du groupe consulté, pour augmenter le niveau de preuve et la force de la position.</p> <p>Questionnés sur les risques accrus de saignements majeurs avec la dose thérapeutique, les experts consultés ont reconnu que c'était possible et bien connu des cliniciens. Les saignements externes sont faciles à identifier et à gérer, mais les saignements internes comme l'hémorragie digestive haute ou un saignement rétro-péritonéal causent une morbidité significative. Néanmoins, à l'unanimité les experts consultés étaient d'avis que les bénéfices démontrés dans l'état actuel des connaissances surpassaient les</p>

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultation avec les experts
		<p>risques de saignements majeurs, en autant que ces derniers soient bien évalués puis qu'un suivi et une surveillance adéquate soient effectués pour les identifier rapidement le cas échéant.</p> <p>Concernant l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF chez des patients hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie ou sous oxygène à faible débit à l'amorce du traitement, leur opinion se justifie par le caractère convaincant des résultats de cette étude multiplateforme, dont la taille d'échantillon est élevée, et en absence de signal d'innocuité. Pour les experts, le paramètre d'intérêt principal portant sur l'absence de support cardiovasculaire est cliniquement très pertinent dans la mesure où ce type d'intervention réalisé aux soins intensifs s'accompagne le plus souvent d'effets indésirables significatifs pour le patient.</p> <p>Au sujet du type d'héparine à privilégier (HFPM ou HNF), les experts consultés n'étaient pas favorables à la suggestion de privilégier un type d'héparine plutôt qu'un autre. Certains experts pensent que le rôle anti-inflammatoire de l'héparine permet de penser qu'un effet de classe est probable. Si les HFPM sont plus utilisées par commodités d'usage, les cliniciens considèrent que les HNF sont une option à longue action à privilégier pour certains patients. Par ailleurs, lorsqu'il a été demandé aux experts si la dose d'HFPM ou HNF devait être réduite pour une dose thromboprophylactique en cas de détérioration de l'état du patient nécessitant une admission aux soins intensifs, ces derniers étaient d'avis de s'en tenir à l'étude multiplateforme dans laquelle la dose thérapeutique a été poursuivie sans effet délétère pour les patients.</p> <p>Concernant l'usage d'une dose thérapeutique d'HFPM ou HNF chez les femmes enceintes ou les enfants, les experts consultés étaient favorables à s'en tenir au jugement du clinicien. En effet, si les profils d'innocuité de l'héparine sont bien connus à ce jour, le manque de données probantes de leur usage en contexte covid-19 chez ces populations ne permet pas à ce jour de se prononcer.</p>

*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

