

# L'hématologie au temps du COVID-19

Drs MATHILDE GAVILLET<sup>a</sup>, NATHALIE RUFER<sup>a,b</sup>, FRANCESCO GRANDONI<sup>a</sup>, JEANETTE CARR KLAPPERT<sup>a</sup>, MAXIME G. ZERMATTEN<sup>a</sup>, ANNE CAIROLI<sup>a</sup>, GIORGIA CANELLINI<sup>b,c</sup>, Prs LORENZO ALBERIO<sup>a</sup>, MICHEL A. DUCHOSAL<sup>a</sup>, OLIVIER SPERTINI<sup>a</sup> et Dr SABINE BLUM<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 823-6

**La pandémie de COVID-19 affecte la prise en charge hématologique. Les chimiothérapies intensives pour les lymphomes agressifs et les leucémies aiguës, les traitements du myélome multiple, ainsi que la plupart des greffes de cellules souches hématopoïétiques doivent continuer à être pratiquées. Les lymphomes de bas grade seront traités uniquement avec des indications claires; et la maintenance repoussée. Les autres néoplasies myéloïdes et leurs traitements causent une immunosuppression; on recommande une adaptation des doses, mais pas d'arrêt brusque. La drépanocytose rend les patients très vulnérables au COVID-19. La thrombopénie signe un état procoagulant et la sévérité du COVID-19, nécessitant un traitement individualisé. Aucune donnée n'indique de risque d'une transmission du SARS-CoV-2 par transfusion de produits sanguins.**

## Hematology in the time of COVID-19

*The COVID-19 pandemic impacts the hematology practice. Intensive chemotherapies for high-grade lymphomas and acute leukemias, multiple myeloma treatments and most hematopoietic stem cell transplantations should be performed as usual. Low-grade lymphomas should only be treated when strictly indicated, maintenance can be postponed. Other myeloid neoplasia and their therapies cause immunosuppression; dose adjustment is recommended but no brisk stopping. Sick cell anemia patients are highly susceptible to severe COVID-19 course. Thrombocytopenia and procoagulant state are associated with severe courses of COVID-19, requiring an individualized therapy. No data indicate a risk of SARS-CoV-2 transmission through blood product transfusion.*

## INTRODUCTION

La mortalité du COVID-19 est plus élevée parmi les patients âgés et ceux présentant des comorbidités. L'impact de l'immunosuppression est débattu. Une série de cas montrait que les patients oncologiques présentaient plus d'événements graves.<sup>1</sup> D'autres données d'une cohorte post-transplantation n'indiquaient pas plus de réactions sévères chez les immunosupprimés.<sup>2</sup> Nous souhaitons décrire l'impact de la pandémie de COVID-19 sur la prise en charge des patients avec maladies hématologiques.

Les patients avec une maladie hémato-oncologique doivent être protégés du COVID-19, isolés à domicile, et être testés

pour le SARS-CoV-2 selon les guidelines de l'OFSP. Les consultations devraient être réduites au minimum si possible pour éviter la dissémination du SARS-CoV-2 lors de la consultation. Ces patients devraient avoir leurs vaccinations à jour selon le plan de l'OFSP.<sup>3,4</sup>

Les recommandations actuelles de screening pour le SARS-CoV-2 visent à limiter les tests diagnostiques aux patients à risque et/ou symptomatiques; les autres sont orientés vers une auto-quarantaine. Une formule sanguine et une imagerie pulmonaire ne sont effectuées que pour les patients avec infection confirmée et signes de gravité. Certains lymphomes, comme le lymphome médiastinal, se présentent avec de la toux, avec ou sans fièvre; 50 à 70% des patients avec leucémie aiguë sont fébriles au diagnostic. Ces symptômes risquent d'être considérés comme triviaux après un test négatif pour SARS-CoV-2. Le danger est majeur d'un manque ou d'un délai de diagnostic.

## LYMPHOMES AGRESSIFS

Un retard d'initiation du traitement des lymphomes agressifs pourrait représenter un risque d'évolution de la maladie, de dissémination (p. ex. atteinte du SNC) et de résistance aux traitements (particulièrement dans les lymphomes très agressifs). Les chimiothérapies classiques restent donc prescrites, avec une recommandation plus large pour la prescription de facteurs de croissance. Le G-CSF pourrait théoriquement exacerber les pathologies respiratoires dues au COVID-19, mais à ce jour la causalité est trop peu évidente pour représenter une contre-indication.<sup>5</sup> Les patients nécessitant une radiothérapie peuvent encore la recevoir, si possible moins fractionnée afin de limiter les visites. La radiothérapie peut être remplacée dans certaines situations par une majoration des cures de chimiothérapie (p. ex. dans les lymphomes agressifs localisés). L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour le lymphome agressif en rechute nécessite de procéder, sans délai, au traitement de chimiothérapie (après un test pour le SARS-CoV-2).

## MYÉLOME MULTIPLE

Par analogie aux lymphomes agressifs, il est impossible de retarder un traitement d'induction chez un patient avec myélome symptomatique. Les traitements classiques doivent continuer à être prescrits. Des adaptations thérapeutiques peuvent être faites pour limiter les consultations, notamment schémas hebdomadaires ou entièrement oraux (pour les cytogénétiques favorables). L'autogreffe peut être reportée pour autant que le patient puisse poursuivre le traitement d'induction. On recommande alors jusqu'à 6-8 cycles de type

<sup>a</sup>Service et Laboratoire central d'Hématologie, Département d'Oncologie et Département des Laboratoires et de Pathologie, CHUV, 1011 Lausanne.

<sup>b</sup>Transfusion Interrégionale CRS, Route de la Corniche 2, 1066 Epalinges

<sup>c</sup>Institut Central des Hôpitaux, Avenue du Grand-Champsec 86, 1951 Sion mathilde.gavillet@chuv.ch

Velcade-Revlimid-dexaméthasone, suivi d'une maintenance de Revlimid. Une intensification et autogreffe pourraient être planifiées secondairement. Cette option a été étudiée prospectivement.<sup>6</sup> Les résultats montrent un taux inférieur de réponse complète et une PFS plus courte, mais sans impact sur la survie globale, rendant cette option acceptable pendant la période de pandémie. Le risque élevé de progression de la maladie fait que le traitement de maintenance doit être prescrit, à moins d'une infection active au COVID-19. Les traitements de bisphosphonates prescrits mensuellement peuvent être espacés de 3 mois.

## LEUCÉMIE AIGÜE ET SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES À HAUT RISQUE

Le retard dans l'instauration du traitement peut avoir un impact négatif sur le pronostic de la leucémie myéloïde aiguë (LMA), et doit être évité. La maladie pourrait progresser avec l'acquisition d'anomalies génétiques supplémentaires ou d'une forme plus agressive (LMA hyperleucocytaire ou progression de la blastose pour les syndromes myélodysplasiques, SMD).<sup>7,8</sup> Les thérapies ciblées font partie intégrante du traitement. La midostaurine (Rydapt) est efficace combinée à la chimiothérapie, pour les LMA avec mutation FLT-3, sans causer davantage de neutropénie ou de complications infectieuses.<sup>9</sup> Le venetoclax (Venclyxto) est un inhibiteur oral de BCL-2 utilisé en combinaison avec la 5-azacitidine (Vidaza) ou la décitabine (Dacogen).<sup>10</sup> Indiquée pour les patients âgés, cette combinaison entraîne des neutropénies prolongées et de fréquentes infections bactériennes et fongiques avec un risque d'insuffisance respiratoire en cas de COVID-19. Les inhibiteurs des tyrosine kinase (TKI) sont inclus dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) Philadelphie positive. Ils ont un impact positif sur la réponse et la survie.<sup>11</sup> Cependant, certains TKI allongent le QTc, comme certains traitements à l'étude pour le COVID-19 (chloroquine, remdesivir) et nécessitent une attention toute particulière pour éviter une combinaison létale.

La transplantation de cellules souches allogéniques nécessite que donneur et receveur soient sans infection par le SARS-CoV-2.<sup>12,13</sup> La recherche de donneur compatible est plus complexe et le report de la greffe est recommandé.<sup>12,13</sup> En cas de maladie résiduelle, la survie sera négativement affectée.<sup>14</sup> Pour assurer la greffe, les sociétés européenne et suisse de transplantation médullaire (EBMT et STABMT) demandent de congeler les cellules souches du donneur, avant d'initier le conditionnement du receveur, ou d'avoir un second donneur en back-up.<sup>13</sup> L'impact de la cryoconservation ou du recours à une source de cellules souches alternative en cas d'indisponibilité du donneur optimal pourrait être délétère.

La plupart des protocoles pour le traitement de la LLA comprennent deux ans de maintenance. Depuis le 19 mars 2020, les investigateurs du protocole GRAALL-2014 ont renoncé à la cortisone et à la vincristine. Plus largement, toutes les études en cours seront impactées par le COVID-19 (modifications du protocole et du monitoring, retrait volontaire des sujets ou mortalité augmentée liée au COVID-19), altérant les résultats, avec un impact à long terme sur nos pratiques.

## LYMPHOMES INDOLENTS

Pour les lymphomes de bas grade, le moment d'initier un traitement doit être balancé entre les répercussions du lymphome et les risques d'une infection COVID-19 sous traitement. Sans indication claire, l'attitude d'attente/d'observation devrait être privilégiée. Actuellement, même une immunothérapie par anticorps anti-CD20 seul ne peut pas être recommandée chez un patient asymptomatique. Le type de traitement doit aussi être évalué: immunothérapie seule vs immunochimiothérapie. Il existe un doute sur la prescription de bendamustine (Ribomustin) en raison de son effet fortement immunosuppresseur. Nous recommandons de discuter les alternatives (R-CVP, ibrutinib), suivant le type de lymphome et les indications reconnues. Plusieurs types de lymphomes bénéficient d'une maintenance, essentiellement sous forme d'anticorps anti-CD20. Ces traitements peuvent être repoussés, en particulier pour les maladies les plus indolentes.

## SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES À BAS RISQUE

Les patients avec SMD à bas et moyen risque peuvent être immunosupprimés. Les cytopénies sont fréquentes (neutropénie, agranulocytose, lymphopénie), causées par la maladie et/ou les traitement hypométhylant (5-azacytidine, décitabine) et l'hydroxyurée (Litalir). L'hématopoïèse inefficace entraîne la production de leucocytes dysplasiques, dysfonctionnels. Attention donc à ne pas sous-estimer l'immunosuppression en présence d'une formule sanguine normale. Le traitement par les agents hypométhylants ne peut pas être arrêté sans risque d'une évolution rapide avec diminution significative de survie. Une surveillance régulière de la formule sanguine avec adaptation des doses pour éviter des cytopénies est recommandée.<sup>15</sup>

## NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES (NMP)

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) repose quasi exclusivement sur les TKI.<sup>16</sup> Selon des experts internationaux, leur effet immunosuppresseur ne justifie pas leur interruption.<sup>17</sup> Les autres NMP (polycythémie vraie (PV), thrombocytose essentielle (TE) et myélofibrose (MF)) représentent un groupe hétérogène de maladies. Les cytopénies sont plus rares que pour les SMD, mais sont présentes dans la MF, ou secondairement aux traitements reçus; ces patients sont également immunosupprimés. L'inhibiteur des Janus Kinases (ruxolitinib: Jakavi) permet une amélioration de la splénomégalie et des symptômes B lors de MF ou PV. Ce traitement entraîne une immunosuppression, avec apparition ou réactivation des nombreuses viroses.<sup>18,19</sup> Le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patient. Le traitement ne doit pas être interrompu brusquement (risque d'effet rebond avec symptômes constitutionnels graves et impact délétère sur la maladie) mais faire l'objet d'un sevrage progressif.

## GLOBULES ROUGES

Parmi les anomalies du globule rouge, les patients avec drépanocytose, ou anémie falciforme, méritent une attention particulière durant la pandémie COVID-19. L'asplénie fonc-

tionnelle combinée au traitement d'hydroxyurée cause une immunosuppression significative et justifie une vaccination contre *S. pneumoniae*.<sup>3</sup> La maladie est souvent la cause d'une atteinte pulmonaire avec insuffisance respiratoire et plus rarement hypertension artérielle pulmonaire. Ces aspects doivent faire partie du suivi régulier du patient,<sup>20</sup> mais sont parfois négligés. Toute infection systémique peut causer une crise drépanocytaire, la forme la plus sévère étant le syndrome thoracique aigu (STA). Un patient fébrile, ou avec symptômes respiratoires, doit avoir une évaluation complète avec imagerie pulmonaire et une prise en charge sans délai.

## PLAQUETTES ET HÉMOSTASE

Les patients atteints d'une thrombocytopenie immune (ITP) sont fréquemment traités par immunosuppresseur. En règle générale, les experts proposent la poursuite de leur traitement habituel, en appliquant strictement des consignes de protections. Pour les patients récemment diagnostiqués, et ayant répondu au traitement de stéroïdes, on suggère un sevrage plus rapide que les 8 à 10 semaines habituelles. Le traitement pulsé de dexaméthasone représente une alternative intéressante en première intention afin de diminuer l'exposition aux stéroïdes.<sup>21</sup> Il n'existe pas de donnée indiquant le risque des patients traités par un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-agoniste). Pour autant que le taux plaquettaire soit  $>30 \times 10^9/l$ , un suivi clinique est suffisant.

Les premières observations cliniques indiquent que l'infection à SARS-CoV-2 peut induire une dérégulation de l'hémostase qui contribue à sa haute mortalité. La présence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ou de marqueurs de celle-ci (élévation des D-dimères, thrombopénie), est corrélée avec la présence d'une insuffisance respiratoire sévère et/ou d'un décours fatal.<sup>22-25</sup> Le développement d'une CIVD est bien connu dans les infections sévères.<sup>26</sup> Celle associée au COVID-19 pourrait contribuer directement à l'insuffisance respiratoire avec l'occlusion des petits vaisseaux pulmonaires. L'hypercoagulabilité s'installe dès le début de l'infection et permet de prédire le décours de celle-ci. En utilisant un seuil de 1'000 ng/ml, les D-dimères élevés à l'admission prédisent la mortalité<sup>22,23,25</sup> et pourraient être utiles au triage. Ces observations indiquent également qu'une anticoagulation intensifiée pourrait être bénéfique pour les patients COVID-19. Une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire est recommandée pour tous les patients hospitalisés sans contre-indication.<sup>27</sup> Cependant, une étude montre une stratification du bénéfice: significatif si D-dimères  $\geq 3000$  ng/ml, mais douteux pour les patients avec des D-dimères normaux.<sup>24</sup> Une individualisation de la prescription et de l'intensité serait à évaluer.

## IMPACT DE LA PANDÉMIE DU COVID-19 SUR L'APPROVISIONNEMENT DE SANG

L'épidémie due au virus SARS-Cov-2 perturbe l'approvisionnement en produits sanguins. Le nombre de donneurs diminue en raison des restrictions et de la crainte d'une contamination. De plus, les mesures de sélection ont été adaptées et excluent temporairement toute personne dont l'infection est prouvée (non-éligibilité pendant un mois) ou toute personne présentant

des symptômes ou ayant été en contact étroit avec le virus (délai de 14 jours minimum). Le manque de donneurs peut représenter un risque, particulièrement pour les patients dépendants de transfusions plaquettaires, à courte durée de conservation, ou pour ceux présentant un groupe sanguin rare. Cet impact reste limité, suite à une diminution des besoins en produits sanguins, de par l'annulation des interventions chirurgicales électives et des transplantations non urgentes, et des polytraumatismes par l'auto-confinement. Une politique de transfusion conservatrice doit être appliquée en suivant les seuils transfusionnels recommandés<sup>28</sup> dans l'optique d'une gestion optimale du sang (*patient blood management*).

La voie d'infection du SARS-CoV-2 est principalement inter-humaine. Le virus présente un tropisme préférentiel pour les cellules épithéliales bronchiques. Certaines données ont montré que l'ARN viral pouvait être détecté dans le plasma de patients atteints de COVID-19, avec une concentration faible<sup>29</sup> dont l'infectiosité reste discutable. Aucune donnée n'indique que le virus puisse infecter les cellules sanguines, ni de risque de transmission par transfusion. Pour cette raison, Transfusion Suisse CRS, l'American Association of Blood Bank et la FDA n'exigent actuellement aucune action supplémentaire en matière de collecte et d'analyse des dons.<sup>30</sup> Les procédés en vigueur destinés à l'inactivation des pathogènes devraient permettre de sécuriser les produits tels que le plasma frais congelé et les concentrés plaquettaires, comme cela a été démontré lors des épidémies de SARS et de MERS.<sup>31</sup> L'utilisation de plasma de personnes guéries de l'infection du COVID-19, riche en anticorps, pourrait présenter un intérêt dans le traitement précoce des malades sévèrement atteints.<sup>32</sup> Cette approche thérapeutique vient d'être approuvée par la FDA et son champ d'application sera précisé par les études cliniques en cours.

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

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les symptômes de présentation des maladies hémato-oncologiques pouvant être similaires à ceux du COVID-19, ce diagnostic différentiel doit être impérativement gardé à l'esprit.
- Les chimiothérapies intensives (pour lymphomes agressifs et leucémies aiguës), et traitements d'induction et de maintenance du myélome multiples, ne sauraient être évitées ou repoussées sans risque grave d'évolution de la maladie et doivent continuer à être pratiquées. Une indication plus libérale du G-CSF se justifie pour limiter la période neutropénique.
- Le degré d'urgence des greffes de cellules souches hématopoïétiques, autologues ou allogéniques, dépend de l'indication et la pratique doit se baser sur les recommandations des différentes sociétés spécialisées.
- Pour les lymphomes de bas grade, les indications à initier un traitement doivent être claires, et sinon l'attitude d'attente/d'observation privilégiée. Pour la durée de la pandémie, la maintenance peut être repoussée.
- Les patients avec un syndrome myélodysplasique (SMD) ou une néoplasie myéloproliférative (NMP) sont le plus souvent immunosupprimés par la maladie de base et les traitements. Une adaptation des doses est souhaitable pour limiter les cytopénies, mais un arrêt brusque serait délétère.
- La drépanocytose rend les patients particulièrement vulnérables aux manifestations les plus sévères du COVID-19.
- La thrombopénie est probablement associée à la gravité du COVID-19. Elle doit faire rechercher activement et sans délai un état procoagulant afin d'adapter la stratégie thérapeutique antithrombotique à la situation clinique du patient.
- Aucune donnée actuelle n'indique un risque de transmission du virus SRAS-CoV-2 par transfusion. Une politique de transfusion conservatrice doit être appliquée en suivant les seuils transfusionnels recommandés dans l'optique d'une gestion optimale du sang (*patient blood management*).

- 1 Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020:335-7.
- 2 D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020.
- 3 vaccinations OfdspeCfpl. Plan de vaccination suisse 2020 2020. Accessible à: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/schweizerischer-impfplan.html>.
- 4 Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014:e44-100.
- 5 Ranjana Advani NB, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter. COVID-19 and Aggressive Lymphoma: Frequently Asked Questions 2020. Accessible à: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-aggressive-lymphoma>.
- 6 Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2017:1311-20.

- 7 Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017:424-47.
- 8 Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012:2454-65.
- 9 Stone RM, Larson RA, Dohner H. Midostaurin in FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2017:1903.
- 10 DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019:7-17.
- 11 Gruber F, Mustjoki S, Porkka K. Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*. 2009:581-97.
- 12 Dholaria B, Savani BN. How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat? *British journal of haematology*. 2020.
- 13 EBMT. CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: EBMT RECOMMENDATIONS (UPDATE MARCH 31, 2020) 2020. Accessible à: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.5.1%20%282020-03-30%29.pdf>.
- 14 Buckley SA, Wood BL, Othus M, et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica*. 2017:865-73.
- 15 médicaments Csd. Vidaza (Azacitidine) 2020. Accessible à: <https://compendium.ch/product/1036733-vidaza-subst-seche-100-mg/MPro>.
- 16 Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020.
- 17 Deininger M, Guilhot F, Janssen J, Hughes, T. et al. The novel Coronavirus and the COVID-19 Disease. Information for Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients 2020. Accessible à: <https://www.cml-foundation.org/news-icmlf-mobile/1437-advice-for-people-with-chronic-myeloid-leukemia-on-covid-19-coronavirus.html>.
- 18 Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *American journal of hematology*. 2018:339-47.
- 19 Blum S, Martins F, Alberio L. Ruxolitinib in the treatment of polycythemia vera: patient selection

- and special considerations. *Journal of blood medicine*. 2016:205-15.
- 20 Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *Jama*. 2014:1033-48.
- 21 Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *The New England journal of medicine*. 2003:831-6.
- 22 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*. 2020:844-7.
- 23 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020:1054-62.
- 24 Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020.
- 25 Wu C, Chen C, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
- 26 Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thrombosis and haemostasis*. 1980:28-33.
- 27 Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020.
- 28 Franchini M, Marano G, Veropalumbo E, et al. Patient Blood Management: a revolutionary approach to transfusion medicine. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2019:191-5.
- 29 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020:497-506.
- 30 Committee AsTTD. Update: Impact of 2019 Novel Coronavirus and Blood Safety 2020. Accessible à: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>.
- 31 Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020.
- 32 Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *Jama*. 2020.