

# Évaluation et prise en charge du risque thrombotique chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19

Marie Pouplard<sup>1</sup>, Michael Hardy<sup>1,2</sup>, Marion Bareille<sup>1</sup>, Anne-Laure Sennesael<sup>3</sup>, Anne Spinewine<sup>3</sup>, Anne-Sophie Larock<sup>3</sup>, Sarah Lessire<sup>2</sup>, Bérangère Devalet<sup>4</sup>, Jonathan Douxfils<sup>5,6</sup>, Jean-Michel Dogné<sup>5</sup>, Valérie Mathieux<sup>4</sup>, Thomas Lecompte<sup>7</sup>, François Mullier<sup>1</sup>

1. Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Laboratoire d'hématologie, Yvoir

2. Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Département d'anesthésiologie, Yvoir

3. Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Département de pharmacie, Yvoir

4. Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Service d'hématologie, Yvoir

5. Département de pharmacie, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Université de Namur, Namur

6. Qualiblood s.a., Namur

7. Département de Médecine, Hôpitaux Universitaires de Genève, service d'angiologie et d'hémostase et Faculté de Médecine, Geneva Platelet Group (GpG), Université de Genève

L'infection par le virus SARS-CoV-2 causant la maladie Covid-19 peut s'accompagner de troubles de l'hémostase et est associée à une majoration du risque thrombotique. L'évaluation de ce risque chez les patients hospitalisés peut se faire via différents tests courants d'hémostase: temps de céphaline avec activateur, temps de Quick, mesure de la concentration plasmatique de D-dimères et du fibrinogène. Il est important de connaître les différentes limites de ces tests dans leurs indications générales ainsi que dans l'indication liée au Covid-19. Le suivi de l'héparinothérapie représente aussi un défi pour le laboratoire d'hémostase dans ce contexte très inflammatoire (mesure de l'activité anti-Xa et numération plaquettaire). Cet article passe en revue les différents tests d'hémostase disponibles dans les indications d'évaluation et de suivi du risque thrombotique du patient Covid-19 hospitalisé, et discute des limitations à prendre en considération.

## Introduction

Les personnes infectées par le virus SARS-CoV-2 présentent une symptomatologie très variable, allant d'une toux avec ou sans état pseudo-grippal à une forme grave de détresse respiratoire pouvant nécessiter une hospitalisation (1). Les formes graves de Covid-19 comportent une morbi-mortalité non négligeable à laquelle s'intéressent de très nombreuses publications. Les patients sont susceptibles de présenter une pneumonie grave pouvant nécessiter une assistance respiratoire invasive ainsi que des complications thrombotiques macro- et/ou micro-circulatoires (2).

L'héparinothérapie en prévention des événements thrombotiques pourrait permettre de réduire significativement la mortalité des patients gravement atteints de Covid-19 (3). Cependant, plusieurs études ont identifié une incidence d'événements thrombo-emboliques veineux de 16 à 31% malgré une anticoagulation préventive (4, 5). Quelle anticoagulation est recommandée et dans quels cas? Quel est le suivi adéquat pour ce type de traitement? Le laboratoire d'hémostase met à la disposition des cliniciens une batterie de tests dont il faut connaître les limites afin d'améliorer la prise en charge.

## Pathogenèse de l'infection due au virus SARS-CoV-2

Le tableau clinique des patients gravement atteints de Covid-19 comprend une réponse hyper-inflammatoire, des troubles de l'hémostase et un risque thrombotique élevé (6).

Les perturbations de l'hémostase associées à l'infection par le SARS-CoV-2 accompagnent le tableau d'inflammation pulmonaire aigu de type «syndrome de détresse respiratoire aigu» (7). Le syndrome hyper-inflammatoire ou «orage cytokinique» observé chez les patients atteints de Covid-19 semble jouer un rôle crucial dans les perturbations de l'hémostase (notamment via l'atteinte endothéliale). Les patients plus gravement atteints présentent des taux plasmatiques plus élevés de CRP, d'IL-6 et de procalcitonine (8). De plus, l'hypoxémie induit également des modifications prothrombotiques en provoquant une souffrance endothéliale. Enfin, une dysfonction endothéliale accompagne le tableau d'inflammation systémique et pulmonaire sévère observé chez les patients atteints de Covid-19, à laquelle l'infection directe des cellules endothéliales par le virus pourrait contribuer. L'élévation de la concentration plasmatique en facteur VIII et en facteur de von Willebrand qui en résulte pourrait également contribuer aux complications thrombotiques observées. D'autres facteurs, tels que l'obésité, le syndrome métabolique, l'âge, ainsi que les comorbidités cardiovasculaires semblent favoriser la survenue de complications thrombotiques (1, 5). Les

résultats d'autopsie de patients atteints de Covid-19 ont montré des dépôts thrombotiques microvasculaires riches en plaquettes et en fibrine dans les petits vaisseaux des poumons et d'autres organes, aussi bien dans le réseau artériel que veineux (9, 10).

Une élévation marquée de la concentration plasmatique de D-dimères a été observée chez les patients présentant des complications thrombotiques du Covid-19 et a été associée à un pronostic vital défavorable (2). Le terme «D-dimères» désigne les produits solubles de dégradation de la fibrine qui portent la structure D-D formée par la création d'une liaison covalente par le facteur XIIIa, entre deux domaines D de deux molécules distinctes de monomère de fibrine. Cette élévation des D-dimères contraste avec l'hypofibrinolyse observée chez les patients atteints de Covid-19 (11). Cependant, l'augmentation des D-dimères pourrait également (et essentiellement) provenir de la lyse de la fibrine formée dans les alvéoles pulmonaires et capables de passer dans la circulation. L'élévation des D-dimères ne serait donc pas le reflet exclusif d'une activation intravasculaire de la coagulation, mais surtout d'une réaction inflammatoire exacerbée au sein de la membrane alvéolo-capillaire (appelée par certains immuno-thrombose) (12).

## Analyses d'hémostases disponibles au laboratoire (Tableau 1)

Dans l'analyse des données publiées, il faut classer les malades selon la gravité de leur infection, pouvant nécessiter une prise en

**Tableau 1: Indications des tests d'hémostase au laboratoire dans le cadre du Covid-19.**

| Tests d'hémostase       | Évaluation du risque thrombotique lié au syndrome inflammatoire | Dépistage d'évènement thrombo-embolique | Valeur pronostique de la sévérité | Diagnostic de CIVD | Détection TIH | Suivi de l'administration d'HNF |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------|---------------------------------|
| D-dimères               | x                                                               | x                                       | x                                 | x                  |               |                                 |
| Temps de Quick          |                                                                 |                                         | x                                 | x                  |               |                                 |
| TCA                     |                                                                 |                                         |                                   |                    |               | x *                             |
| Fibrinogène (Clauss)    | x                                                               |                                         | x                                 | x                  |               |                                 |
| Numération plaquettaire |                                                                 |                                         | x                                 | x                  | x             |                                 |
| Activité anti-Xa        |                                                                 |                                         |                                   |                    |               | x                               |

\* L'activité anti-Xa est à préférer au TCA selon les recommandations du GFHT.

charge en soins intensifs, l'intubation et la ventilation mécanique, voire l'oxygénation par membrane extracorporelle si les premières mesures ne sont pas suffisantes (5). L'état prothrombotique des patients atteints de Covid-19 varie au cours du séjour aux soins intensifs, selon une étude récente (11). Par exemple, les concentrations plasmatiques en D-dimères atteignaient des pics dans les premiers jours d'hospitalisation ( $> 20.000\text{ng/mL}$  pour certains patients) avec une tendance à la diminution par la suite. Le degré de perturbation des paramètres d'hémostase généraux est cependant extrêmement variable parmi les patients gravement atteints, de même que leur évolution au cours du séjour en soins intensifs, suggérant l'intérêt d'un suivi régulier et individualisé. (11)

Certains groupes d'experts ont ainsi proposé le suivi de la concentration plasmatique des D-dimères et du fibrinogène, de la numération plaquettaire et du temps de Quick toutes les 48 heures afin d'évaluer de manière rapprochée le risque thrombotique des patients et de mieux prévenir la survenue d'un événement thrombotique veineux (5, 13).

### Les D-dimères

La mesure de la concentration plasmatique en D-dimères fait partie des suggestions émises par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation et du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT). Ces groupes d'experts classent les patients atteints de Covid-19 dans une catégorie à très haut risque thrombo-embolique veineux lorsque leur concentration plasmatique en D-dimères est  $> 3.000\text{ng/mL}$ , ce qui correspond à une valeur 6 fois au-dessus du seuil utilisé pour exclure le diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP). Une concentration plasmatique élevée en D-dimères a été associée à une haute mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et pourrait être un marqueur d'hyper-inflammation plus qu'un marqueur thrombotique (2, 10, 14, 15).

Cependant, une grande variabilité inter-laboratoire dans la mesure de la concentration plasmatique en D-dimères a été décrite (16). Les causes potentielles sont la diversité des méthodes commercialisées avec la spécificité antigénique des anticorps, les différentes unités de mesure ainsi que le type de calibrateur. L'absence de calibrateur et de contrôles de qualité certifiés internationalement empêche une standardisation de la mesure plasmatique des D-dimères (16). Il est important de rappeler que ces méthodes ont été développées principalement pour s'inscrire dans une démarche d'exclusion d'une TVP-EP (seuil à  $500\text{ng/mL}$ ). Or les seuils proposés dans la stratification des patients atteints de Covid-19 se situent à des valeurs bien plus élevées, avec une incertitude sur

les performances analytiques à ces échelles de valeurs.

En plus de la variabilité inter-laboratoire et inter-méthode, la mesure de la concentration plasmatique en D-dimères est également sujette aux facteurs pré-analytiques. En effet, ce test est sensible à la présence d'hémoglobine libre dans l'échantillon et devient ininterprétable lorsque cette dernière dépasse  $3\text{g/dL}$ . Enfin, l'hyperlipémie et l'hyperbilirubinémie sont également des facteurs qui peuvent interférer. (17)

### Temps de Quick, temps de céphaline avec activateur et numération plaquettaire

Plusieurs études ont montré que les patients les plus gravement atteints par le Covid-19 (non survivants ou admis aux soins intensifs) présentent un temps de Quick plus long que les patients au pronostic plus favorable (15, 18). De plus, les concentrations plasmatiques de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur de von Willebrand étaient plus élevées que les valeurs normales (4). Ces biomarqueurs sont des protéines de phase aiguë dont la synthèse et la sécrétion par les cellules endothéliales augmentent en réponse au syndrome inflammatoire (4, 8).

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) est en général proportionnellement moins allongé que le temps de Quick chez ce type de patient, ce qui est probablement dû à l'augmentation du facteur VIII. Le TCA est sensible à bon nombre de variables biologiques (CRP très élevée, anticoagulant de type lupique, déficits en facteurs...) (19) et dépend fortement de la phase pré-analytique, de la méthode de mesure et des réactifs utilisés (20).

La numération plaquettaire fait aussi partie du suivi au laboratoire. Certains auteurs ont observé qu'une numération plaquettaire faible à l'admission ( $< 200\text{g/L}$ ), de même qu'une diminution de cette dernière au cours du séjour hospitalier étaient associées à un risque accru de mortalité (5, 13). De plus, une thrombocytopénie a été déclarée chez pas moins de 55% des patients atteints de Covid-19 (21).

## Anticoagulation du patient Covid-19

Une thromboprophylaxie médicamenteuse est recommandée chez tous les patients hospitalisés pour une infection par le SARS-CoV-2, en l'absence de contre-indication (5, 13, 22). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisées en première intention. Différents groupes d'experts recommandent une prophylaxie renforcée, voire une héparinothérapie à dose curative chez les patients à haut risque thrombotique (**Figure 1**).

L'utilisation d'anticoagulants oraux directs ou d'antagonistes de la vitamine K n'est pas indiquée en prophylaxie chez les patients

Figure 1: Prévention et traitement du patient atteint de Covid-19 hospitalisé (5).

|                                  |                                                                                                                                                                                       | Traitement de la pneumopathie liée au Covid-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |                                                                 | Monitoring de l'anticoagulant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |                                                                                                                                                                                       | Pas d'oxygène                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Oxygénothérapie | Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Facteurs intrinsèques au patient | IMC < 30kg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                             | <b>HBPM à dose prophylactique standard</b><br>Énoxaparine 4.000UI/24h ou 50UI/kg/24h SC**<br><br>Si Clcr entre 15 et 30ml/min: énoxaparine 2.000UI/24h SC<br>Si Clcr entre 20 et 50ml/min: tinzaparine 3.500UI/24h SC                                                                                                                                                 |                 |                                                                 | <b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b><br><br>- HBPM: éviter le surdosage (> 1,2UI/ml pour énoxaparine)<br><br>4 heures après la 3 <sup>e</sup> injection, puis régulièrement (au minimum toutes les 48h en cas d'insuffisance rénale)<br><br>- HNF: objectif 0,3-0,5UI/ml<br><br>Au minimum toutes les 48 heures et après chaque changement de dose |
|                                  | IMC > 30kg/m <sup>2</sup> sans FDR                                                                                                                                                    | <b>HBPM à dose intermédiaire</b><br><br>Énoxaparine 4.000UI/12h SC ou 50UI/kg/12h SC**<br>Énoxaparine 6.000UI/12h SC si poids > 120kg<br><br>Si Clcr entre 15-30ml/min: énoxaparine 4.000 UI/24h SC ou 6.000 UI/24h SC si poids > 120kg<br><br><b>HNF 200UI/kg/24h si patient USI et Clcr &lt; 30ml/min</b>                                                           |                 |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                  | IMC > 30kg/m <sup>2</sup> avec FDR*                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                  | Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER<br>Syndrome inflammatoire marqué (par ex. fibrinogène > 800mg/dl)<br>Hypercoagulabilité (par ex. D-dimères > 3.000ng/ml)<br>ECMO | <b>HBPM à dose curative</b><br>Énoxaparine 100UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10.000UI/12h<br><br>Si patient non USI et Clcr entre 15-30ml/min: énoxaparine 100UI/kg/24h<br><br><b>Si patient USI avec Clcr &lt; 30ml/min ou si ECMO: HNF 500UI/kg/24h</b><br><br>Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation |                 |                                                                 | <b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b><br><br>- HBPM: éviter le surdosage (> 1,2UI/ml pour énoxaparine)<br><i>Recommandations idem que ci-dessus</i><br><br>- HNF: objectif 0,5-0,7UI/ml<br><i>Recommandations idem que ci-dessus</i>                                                                                                                |
|                                  | Traitement anticoagulant au long cours                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

■ Risque intermédiaire ■ Risque élevé ■ Risque très élevé

Clcr: clairance de la créatinine selon Cockcroft & Gault; EER: épuration extra-rénale; SC: sous-cutané; USI: unité de soins intensifs; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

\* Facteurs de risque (FDR) thrombotique: cancer actif, antécédent personnel de thrombose, âge > 70 ans, alitement prolongé, post partum, contraception orale...

\*\* pour les petits poids

atteints de Covid-19. En cas de traitement anticoagulant oral préexistant, un relais par HBPM est préconisé chez les patients présentant une atteinte sévère ou des interactions médicamenteuses (23). L'héparine non fractionnée (HNF) n'est recommandée qu'en cas d'insuffisance rénale marquée (clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault < 30mL/min), de mise sous oxygénateur extracorporel (5) ou de risque hémorragique important (demi-vie plus courte que les HBPM, neutralisation plus facile par la protamine) (24).

## HBPM

Les HBPM présentent une meilleure biodisponibilité que les HNF et une plus longue durée d'action permettant une administration journalière en sous-cutané plutôt qu'une administration par voie intraveineuse (en perfusion continue ou intermittente toutes les 4 à 6h) pour les HNF. Les HBPM ont également l'avantage de ne pas nécessiter de suivi au laboratoire (surtout en situation prophylactique aux doses habituelles) en raison de l'activité anticoagulante prédictible après administration de doses ajustées en fonction du poids et de la fonction rénale. Cependant, le caractère hautement thrombogène de la pneumopathie causée par le Covid-19 a imposé d'optimiser les doses préventives classiques (**Figure 1**). Pour ce cas de figure, une mesure de l'activité anti-Xa est suggérée 4 heures après la 3<sup>e</sup> administration, uniquement pour exclure une accumulation (24). L'interprétation doit se faire en fonction de la molécule utilisée (**Figure 1**), chacune présentant un intervalle prophylactique et thérapeutique qui lui est propre et devant être rediscutée avec le laboratoire d'hémostase (22).

## HNF

Lors d'un traitement par une HNF, un suivi régulier de l'anticoagulation au laboratoire est nécessaire en raison d'une grande variabilité inter- et intra-individuelle de l'anticoagulation (24). Le GFHT recommande de suivre l'administration d'HNF par la mesure de l'activité anti-Xa plutôt que de se baser sur le TCA pour les motifs habituellement avancés (variables biologiques, réactifs,...) (5). La cible thérapeutique d'activité anti-Xa à atteindre est considérée comme située entre 0,3 et 0,7UI/mL pour le traitement d'un événement thrombotique. Cependant, ces valeurs ont été établies empiriquement et manquent de validation. Le GIHP suggère de resserrer la cible d'activité anti-Xa dans la zone haute, de 0,5-0,7UI/mL, pour les patients à très haut risque thrombo-embolique (5). Néanmoins, cette majoration des doses reste encore débattue parmi les différents groupes d'experts.

## Durée de l'anticoagulation

Tout le monde s'accorde pour une anticoagulation durant toute la durée de l'hospitalisation. Par contre, concernant la durée de

l'anticoagulation post-hospitalisation, les avis divergent selon les groupes d'experts, certains ne mentionnant aucune durée de traitement post-hospitalisation, d'autres proposant une durée de 14 jours (22) ou encore de 3 mois (13). L'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* suggère de poursuivre la thromboprophylaxie pendant 2 à 6 semaines post-hospitalisation chez les patients qui ont été hospitalisés pour une pneumopathie Covid-19, en l'absence de risque hémorragique et avec un IMPROVE-VTE score > 3, score qui a été revu dans le cadre du Covid-19. (25)

Une diminution des dosages prophylactiques majorés d'HBPM (ou d'HNF) vers des valeurs préventives plus classiques est recommandée dès que le risque thrombotique du patient diminue (amélioration du syndrome inflammatoire et mobilisation du patient). En effet, les experts recommandent aux cliniciens de ne pas méconnaître le risque hémorragique lié à une prophylaxie trop importante (26). Pour terminer, on rappellera de poursuivre au minimum 3 mois une anticoagulation thérapeutique en cas de diagnostic formel de TVP et/ou EP.

## Thrombocytopénie induite par l'héparine

L'utilisation d'héparine implique une vigilance face au risque d'une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH). Il est recommandé d'effectuer une numération plaquettaire avant l'administration de la première injection d'héparine ou, à défaut, le plus rapidement possible après celle-ci. Il est raisonnable de suivre la numération plaquettaire de manière régulière entre le 4<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> – voire le 20<sup>e</sup> – jour suivant l'instauration du traitement par héparine (1 à 2 fois par semaine en cas de traitement par HBPM, 2 à 3 fois pendant un traitement par HNF), ensuite 1 fois par semaine jusqu'à la fin du premier mois de traitement (5).

L'apparition d'une thrombocytopénie (< 100g/L) ou la diminution brutale de la numération plaquettaire (surtout si  $\geq 40\%$ ) doit alors faire évoquer le diagnostic de TIH (27), à combiner avec une évaluation systématisée de la probabilité diagnostique, souvent aidée par le score des 4T, qui n'est cependant validé ni en unité de soins intensifs, ni chez les patients atteints de Covid-19 (28). En cas de forte suspicion ou dès la mise en évidence des anticorps typiques de TIH, le traitement par héparine doit être interrompu et remplacé par un inhibiteur direct de la thrombine (bivalirudine) ou par danaparoïde sodique (5)

## Conclusion

Le profil thrombotique du patient atteint de Covid-19 est élevé. Les processus physiopathologiques associés sont complexes, multifactoriels et nécessitent encore d'être explorés tant au niveau fondamental que clinique. Ce risque pourrait être réduit par une prise

en charge clinique et biologique appropriée. Les tests d'hémostase représentent un point d'ancrage capital aussi bien au niveau pronostique que thérapeutique. Il est important de connaître les limites générales de ces différents tests ainsi que les celles rencontrées lors de cette condition pathologique particulière. Le syndrome hyper-inflammatoire influence grandement la coagulation de ces patients et peut rendre l'interprétation de certains tests plus délicate. La mesure des D-dimères reste donc capitale pour le pronostic de ces patients. La thromboprophylaxie par héparine est recommandée chez tous les patients hospitalisés pour Covid-19. L'utilisation d'HBPM est préconisée en première intention, et le risque d'accumulation doit être investigué par la mesure de l'activité anti-Xa, de même que pour le monitoring de l'anticoagulation par une HNF. La numération plaquettaire doit également être surveillée, et toutes les causes de thrombocytopénie doivent être investiguées (recherche de TIH, de coagulation intravasculaire disséminée...).

La conduite adoptée pour la prise en charge du risque thrombotique de ces patients doit reposer sur une collaboration étroite entre les services de soins et le laboratoire d'hémostase en tenant soigneusement compte des conditions analytiques locales et en suivant régulièrement l'évolution des propositions sur la prise en charge des patients atteints de Covid-19.

Références sur [www.oncohemato.be](http://www.oncohemato.be)

Reçu: 13/11/2020 – Accepté: 13/11/2020



# ESMO 2020

**Le Professeur Benoit Beuselinck (UZ Leuven) partage son expérience clinique avec la combinaison Nivolumab + Ipilimumab pour le traitement de ses patients atteints d'un carcinome à cellules rénales.**

Le Professeur Benoit Beuselinck est Oncologue Médical aux hôpitaux universitaires de Louvain. Il traite principalement des patients atteints de cancer du rein et d'autres tumeurs uro-génitales, et développe un programme de recherche translationnelle en cancer du rein.



| Ex-factory (excl.VAT) |       |           |
|-----------------------|-------|-----------|
| OPDIVO                | 40mg  | €509,90   |
| OPDIVO                | 100mg | €1.274,75 |
| OPDIVO                | 240mg | €3.059,65 |

**voir la vidéo**  
<https://bit.ly/3IA2F1W>

Retrouvez ici les commentaires du Pr Benoit Beuselinck sur les résultats de CheckMate-214 présentés à l'ESMO 2020  
<https://bit.ly/3f2isEp>



 **Bristol Myers Squibb™**

**OPDIVO + YERVOY**

SmPC voir pages 44 et 45