

TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT

Version courte (3 avril 2020)

Sophie Susen¹, Charles Ambroise Tacquard², Alexandre Godon³, Alexandre Mansour⁴, Delphine Garrigue¹, Philippe Nguyen⁵, Anne Godier⁶, Sophie Testa⁷, Pierre Albaladejo³, Yves Gruel⁸,
au nom du GIHP et du GFHT.

¹CHU Lille, ²CHU Strasbourg, ³CHU Grenoble, ⁴CHU Rennes, ⁵CHU Strasbourg, ⁶HEGP, Paris, ⁷CHU Strasbourg, ⁸AO Istituti Ospitalieri, Cremona, Italie, ³CHU Grenoble, ⁸CHU Tours.

PREAMBULE

Chez les patients hospitalisés avec COVID-19, la prévention de la maladie thromboembolique par une HBPM est l'option de choix, mais il est vraisemblable que les posologies validées en médecine soient fréquemment insuffisantes, et notamment dans les formes sévères et en cas d'obésité.

De plus, plusieurs observations récentes en France et en Italie soutiennent qu'une embolie pulmonaire sévère est très fréquente chez les patients covid-19 hospitalisés, avec une incidence d'évènements supérieure à 10% en réanimation (données non publiées, Strasbourg, Lille, Grenoble, Cremona-Italie).

La surveillance biologique, en particulier des paramètres de l'hémostase, est une aide pour le traitement des patients, puisque certaines anomalies (notamment l'augmentation de la concentration des D-Dimères) sont associées aux formes cliniques les plus sévères et à un risque thrombotique majoré. Le dépistage précoce de ces anomalies potentiellement prédictives peut donc contribuer à une prescription optimisée du traitement anticoagulant.

Dans ce contexte, et malgré l'absence de données probantes publiées, le GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire) et le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose), ont rédigé des propositions sur la prévention de la maladie thromboembolique et les modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients avec COVID-19 hospitalisés afin d'apporter rapidement une aide à la décision.

Ces propositions regroupées en 4 objectifs, résumées dans le tableau joint, seront révisées de façon régulière selon l'évolution de nos connaissances sur le COVID-19.

OBJECTIF #1 DEFINIR LE NIVEAU DE RISQUE DE THROMBOSE CHEZ LES PATIENTS AVEC COVID-19
--

- 1. Rechercher chez tous les patients COVID-19, des facteurs de risque (FDR) thromboemboliques majeurs surajoutés**, et notamment : un **cancer actif** (traitement au cours des 6 derniers mois), des **antécédents personnels récents (< 2 ans) d'évènement thromboembolique**.

D'autres facteurs de risque peuvent être considérés (âge >70 ans, alitement prolongé, post-partum, contraception orale combinée...).

2. Définir et caractériser les facteurs de risque thrombotiques qui paraissent déterminants lors d'un COVID-19

- La sévérité du COVID-19 reflétée par l'intensité du traitement : absence d'oxygénothérapie (O₂), oxygénothérapie, oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD) ou ventilation artificielle.
- L'indice de masse corporelle (IMC)

3. En déduire 4 niveaux de risque thromboembolique (tableau):

- Risque faible** : patient non hospitalisé avec IMC < 30 kg/m² sans FDR surajouté.
- Risque intermédiaire** : IMC < 30 kg/m² avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle.
- Risque élevé** :
 - IMC < 30 kg/m² avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle
 - IMC > 30 kg/m² sans FDR surajouté
 - IMC > 30 kg/m² avec FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle
- Risque très élevé** :
 - IMC > 30 kg/m² avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle
 - ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle)
 - Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles
 - Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale
 - Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité
(par ex : fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml)

OBJECTIF # 2	SURVEILLER L'HEMOSTASE DES PATIENTS HOSPITALISÉS AVEC COVID-19
---------------------	---

1. Contrôler au minimum toutes les 48h les paramètres d'hémostase suivants : numération plaquettaire, temps de Quick (TQ ou TP), TCA, fibrinogène, et D-Dimères.

2. Dans les cas sévères, en cas d'aggravation clinique, de thrombopénie et/ou de diminution de la concentration de fibrinogène, contrôler aussi pour le diagnostic d'une CIVD la concentration des monomères de fibrine (si dosage disponible), des facteurs II et V, et de l'antithrombine.

OBJECTIF # 3	PRESCRIRE UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LES PATIENTS AVEC COVID-19
---------------------	--

1. **Chez tous les patients hospitalisés**, il est proposé de relayer les traitements anticoagulants oraux, AVK ou AOD (risque d'instabilité et interactions médicamenteuses), par une héparinothérapie curative.
2. **En cas de risque thrombotique intermédiaire**, il est proposé de prescrire une prophylaxie par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : par exemple, enoxaparine 4000 UI/24h SC ou tinzaparine 3500 UI/24h SC. Le fondaparinux 2,5 mg/24h SC est une alternative si la clairance de la créatinine (Clcr) est supérieure à 50 ml/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère, on peut proposer comme alternative à la calciparine : enoxaparine 2000

UI/24h SC pour une Clcr entre 15 et 30 ml/min ou tinzaparine 3500 UI/24h SC pour une Clcr entre 20 et 30 ml/min.

3. **Chez les patients traités par HBPM à dose prophylactique standard**, il est recommandé de NE PAS surveiller l'activité anti-Xa.
4. **En cas de risque thrombotique élevé**, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000 UI/12h SC ou 6000 UI/12h SC si poids > 120 kg. En cas d'insuffisance rénale (Clcr < 30ml/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24h.
5. **Chez les patients traités par une posologie d'HBPM supérieure à la dose prophylactique standard**, il est proposé de surveiller l'activité anti-Xa 4 heures après la 3^{ème} injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage (valeur seuil variable selon l'HBPM) exposant à un risque hémorragique plus élevé.
6. **En cas de risque thrombotique très élevé, il est proposé de prescrire une héparinothérapie curative** par une HBPM, par exemple enoxaparine à la dose de 100 UI/kg/12h SC, ou par HNF à la dose de 500 UI/Kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère.
7. **Chez tous les patients obèses** (IMC > 30 kg/m²), le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine proposées sont:
 - a. enoxaparine 4000 UI/12h ou 6000 UI/12h si poids > 120 kg.
 - b. avec un FDR surajouté et ONHD ou ventilation artificielle : enoxaparine 100 UI/kg (poids réel) /12h SC sans dépasser 10 000 UI/12h ou HNF 500 UI/kg/24 h.
8. **Chez tous les patients sous HNF**, contrôler au moins toutes les 48 heures et après chaque changement de dose l'activité anti-Xa, qui devra être maintenue si le risque de saignement est maîtrisé entre 0,3 et 0,5 UI/ml lors d'un traitement prophylactique renforcé (dose de départ 200 UI/kg/24h), et entre 0,5 et 0,7 UI/ml lors d'un traitement curatif (dose de départ 500 UI/kg/24h).
9. **La mise en place d'une ECMO** (veino-veineuse ou veino-artérielle) expose d'emblée à un risque thrombotique très élevé. Il est donc proposé de prescrire une anticoagulation curative par HNF dès l'initiation de l'ECMO (indépendamment du débit d'ECMO), pour un objectif d'anti-Xa entre 0,5 et 0,7 UI/mL.
10. **En cas de syndrome inflammatoire ou d'hypercoagulabilité marqués** (par exemple : fibrinogène > 8 g/L ou D-dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml) ou d'augmentation rapide de la concentration des D-Dimères, une héparinothérapie curative est proposée même en l'absence de thrombose clinique en tenant compte du risque hémorragique.
11. **Sous HNF**, il est recommandé de surveiller au moins toutes les 48 heures la numération plaquettaire. Une diminution de celle-ci de plus de 40% entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour de traitement impose un bilan de CIVD et la recherche d'une thrombopénie induite par l'héparine.
12. **En cas de défaillance multiviscérale, ou de coagulopathie de consommation** avec diminution brutale de la concentration en fibrinogène, de la numération plaquettaire et du

taux de facteur V, il est proposé de réévaluer la posologie de l'héparinothérapie, ces événements étant associés à une majoration du risque hémorragique.

13. La durée et l'intensité de la thromboprophylaxie seront réévaluées en fonction de la sévérité de l'infection et des facteurs de risque.

OBJECTIF # 4	APPLIQUER D'AUTRES MESURES QUE LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE
---------------------	---

1. Interrompre tout traitement hormonal ou apparenté (contraception oestroprogestative, traitement hormonal substitutif, tamoxifène) chez les patientes avec COVID-19 nécessitant une thromboprophylaxie.
2. Organiser une filière de communication spécifique entre les services de soins et de réanimation et le laboratoire d'hémostase, pour une transmission optimale des résultats biologiques (notamment : numération plaquettaire, fibrinogène, D-Dimères et activité anti-Xa) pour une adaptation posologique rapide de l'héparinothérapie.
3. Suspecter une embolie pulmonaire chez tout patient présentant brutalement une aggravation respiratoire ou hémodynamique notamment en cas de dysfonction cardiaque droite.
4. Un echo-doppler veineux des membres inférieurs est à considérer lors de toute aggravation clinique inexpliquée, ou en cas d'élévation brutale des D-Dimères. Cet examen peut aussi être réalisé plus tôt chez les patients avec un cathéter veineux central.
5. Il n'y a pas d'arguments chez ces patients à faible risque hémorragique pour proposer une interruption cave temporaire.
6. La compression pneumatique intermittente (CPI) est une option à discuter.
7. En cas de thrombose chez un patient jeune et sans facteur de risque surajouté, un bilan de thrombophilie constitutionnelle pourra être envisagé après guérison. Un syndrome des anticorps antiphospholipides pourra être recherché, plus tôt, et quel que soit l'âge en cas de forte suspicion (thromboses itératives, survenant sous héparinothérapie curative, ou allongement inexpliqué du TCA).

Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m ²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux (par ex. : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m ² sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m ² avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO	HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...
Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté