

FICHE CONDUITE THERAPEUTIQUE

TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE LORS D'UNE INFECTION PAR LE CORONAVIRUS (COVID-19) ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE

Sophie Susen, Charles Ambroise Tacquard, Alexandre Godon, Alexandre Mansour, Delphine Garrigue, Philippe Nguyen, Anne Godier, Pierre Albaladejo, Yves Gruel,
Pour le GIHP et le GFHT

PREAMBULE

Chez les patients alités avec COVID-19, la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) par une HBPM est l'option de choix, mais il est très vraisemblable que les posologies validées en médecine sont insuffisantes dans un grand nombre de cas dans cette maladie, et notamment dans les formes sévères et en cas d'obésité.

La biologie, et en particulier l'hémostase, est une aide pour le traitement des patients, puisque certaines anomalies (notamment l'augmentation de la concentration des D-Dimères) sont associées à une aggravation clinique et à un risque thrombotique. Le dépistage le plus précoce possible de ces anomalies potentiellement prédictives pourrait contribuer à une prescription optimisée du traitement anticoagulant.

Dans ce contexte, il nous a semblé indispensable que le GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase péri opératoire) et le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose), fassent des propositions sur la prévention de la maladie thromboembolique veineuse et les modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients avec COVID-19.

La fiche pratique proposée ci-après est adaptée selon ces propositions et sera révisée 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) thrombo-emboliques majeurs surajoutés**, et notamment : un **cancer actif** (traitement au cours des 6 derniers mois) et des **antécédents personnels d'évènement thromboembolique veineux**.

2. **Définir et caractériser les principaux facteurs de risque liés au COVID-19**
 - La sévérité du COVID-19 reflétée par l'intensité du traitement : sans d'O2, avec oxygénothérapie (O2), ONHD ou ventilation artificielle.
 - l'indice de masse corporelle ou IMC

3. **En déduire 4 niveaux de risque thromboembolique:**
 - a. **Risque faible** : IMC < 30 sans FDR surajouté, et sans O2
 - b. **Risque intermédiaire** :
 - IMC < 30 sans FDR surajouté, avec O2 ou ONHD ou ventilation artificielle
 - IMC < 30 et FDR surajouté, avec ou sans O2, sans recours à l'OHND ou à la ventilation artificielle.
 - c. **Risque élevé** :
 - IMC < 30 et FDR surajouté chez un patient sous ONHD ou ventilation artificielle
 - IMC > 30 sans FDR, avec ou sans O2
 - d. **Risque très élevé** :
 - IMC > 30 et FDR surajouté
 - ECMO
 - Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles
 - Syndrome inflammatoire marqué et ou hypercoagulabilité (par ex : Fg > 8 G/L ou D-dimères > 2 mcg/ml)

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

1. Contrôler au minimum toutes les 48h chez tous les patients hospitalisés les paramètres d'hémostase suivants : numération plaquettaire, 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 les monomères de fibrine, de facteurs II et V, et d'antithrombine.

3. En cas de thrombose chez un patient de moins de 50 ans et sans facteur surajouté de risque, effectuer un bilan de thrombophilie (SAPL, dosage des inhibiteurs antithrombine, protéine C, protéine S, recherche du FV Leiden et du variant FII G20210A) (Cette recherche n'est pas urgente).

| |
|---|
| Objectif # 3 Prescrire un traitement par héparines chez les patients Covid-19 : à quelles dose, et avec quelle surveillance ? |
|---|

1. **Chez tous les patients hospitalisés**, il est proposé **d'interrompre les traitements anticoagulants oraux**, AVK ou AOD (risque d'instabilité et interactions médicamenteuses), et d'initier une héparinothérapie..
2. **En cas de risque thrombotique faible**, il est proposé de ne pas prescrire de prophylaxie.
3. **En cas de risque thrombotique intermédiaire**, il est proposé de prescrire une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire en l'absence d'insuffisance rénale sévère : par exemple, enoxaparine 4000 UI une fois/24h ou tinzaparine 3500 UI une fois/2
4. En présence d'une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine <15 ml/min, la tinzaparine 3500 UI une fois/ 24h pourra être utilisée comme alternative à la calciparine.
5. **Chez les patients traités par HBPM à dose prophylactique standard**, il est proposé de NE PAS surveiller l'activité anti-Xa.
6. **En cas de risque thrombotique élevé**, il est proposé de prescrire une prophylaxie par HBPM à dose intermédiaires : enoxaparine 4000 UI /12h SC, ou si poids >150 kg, 6000 UI /12h SC,
7. ou HNF 200 UI/kg/24 heures si insuffisance rénale)
8. **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, notamment en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage(> 1UI/mL) exposant à un risque hémorragique plus élevé.
9. **Chez tous les patients obèses (IMC > 30)**, le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine suivantes sont proposées:
Sans autre FRD: enoxaparine 4000 UI/12h ; et 6000 UI/12h si poids > 150 kg.
Avec un FDR surajouté : HBPM 100 UI/kg SC/12h sans dépasser 12 000 UI /12h, ou HNF 500 UI/kg/24 heures, posologie adaptée ensuite à l'activité anti-Xa.
10. **Chez tous les patients sous héparine non fractionnée**, 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 pour un traitement prophylactique (dose de départ 200 UI/kg/24h) et entre 0,5 et 0,7 U/ml en cas de risque très élevé (dose de départ 500 UI/kg/j).
11. **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 héparine non fractionnée dès l'initiation de l'ECMO (indépendamment du débit d'ECMO), pour un objectif d'antiXa entre 0,5 et 0,7 UI/mL.
12. **En cas de syndrome inflammatoire** marqué, et d'augmentation rapide et significative du taux de D-Dimères, une héparinothérapie curative est proposée même en l'absence de thrombose clinique, de rechercher un événement thrombo-embolique, en tenant compte du risque hémorragique.

13. **Sous HNF**, il est recommandé de surveiller au moins toutes les 48 heures la numération plaquettaire, et une diminution de plus de 40% de celle-ci entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour de traitement impose un bilan de CIVD et la recherche d'anticorps anti-FP4/héparine pour éliminer une thrombopénie induite par l'héparine.
14. **En cas de défaillance multiviscérale, ou de coagulopathie de consommation** avec diminution brutale du fibrinogène, de la numération des plaquettes 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.
15. **La durée proposée de la thromboprophylaxie** pharmacologique (risque intermédiaire et élevé) est d'au moins 4 semaines après guérison, sauf cas particulier.

| | |
|---------------------|--|
| OBJECTIF # 4 | APPLIQUER D'AUTRES MESURES QUE LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR UNE PREVENTION OPTIMALE DE LA MTEV EN CAS DE COVID-19 |
|---------------------|--|

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, plaquettes, fibrinogène, D-Dimères, et activité anti-Xa) pour une adaptation posologique rapide de l'héparinothérapie.
3. Suspecter une embolie pulmonaire chez tout patient sévère présentant brutalement une dyspnée, une désaturation ou une hypotension artérielle notamment en cas de dysfonction cardiaque droite..
4. Un suivi Echo-Doppler des membres inférieurs est indiqué chez tout patient COVID-19 sévère lors de toute aggravation clinique inexplicquée, 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. Les compressions pneumatiques intermittentes (CPI) n'ont pas de place définie dans le contexte du COVID 19