

Gestion du traitement anticoagulant durant la pandémie (Covid 19)

Avis du collège algérien des enseignants de médecine vasculaire (CAEMV).



A. HATRI, N. HAMAMID,
M. BABA AHMED, R. GUERMAZ,
S. ZEKRI, M. BROURI,
Service Médecine Interne,
EPH El Biar, Villa du Traité, Alger

Résumé

Nous vivons une urgence sanitaire mondiale et la communauté médicale de chaque pays est au front, pour y apporter ses réponses, dans le même temps qu'elle construit ses connaissances. Jamais le partage des données scientifiques entre les professionnels de santé n'a vécu un tel niveau de flux. Sur plus de 250 références des 3 derniers mois sur le Covid-19, nous avons sélectionné les publications qui nous ont paru pertinentes pour la compréhension de la maladie et son tropisme vasculaire, qui fait le lit des complications morbides et fatales. La maladie comporte deux phases : une phase infectieuse de six à sept jours ; et une phase inflammatoire qui commence vers le 7^{ème} jour, marquée par libération massive de cytokines inflammatoires. C'est un véritable « orage cytokinique pro-coagulant », responsable de manifestations thromboemboliques veineuses et artérielles disséminées. Nous avons élaboré des fiches pratiques pour la gestion du traitement anticoagulant au long cours en cette période de confinement, ainsi que des fiches pour la prophylaxie et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients Covid-19. Une synthèse simplifiée est proposée pour l'utilisation des différentes héparines. Nous avons également établi un organigramme pour la prise en charge préventive et curative de la MTEV au cours de la maladie Covid-19.

>>> Mots-clés :

Covid-19, inflammation, thrombose, anticoagulants

Introduction

Nous vivons une urgence sanitaire mondiale et la communauté médicale de chaque pays est au front, pour y apporter ses réponses dans le même temps qu'elle construit ses connaissances encore fragiles mais chargées d'une espérance plurielle.

Jamais le partage des connaissances entre les professionnels de santé n'a vécu un tel niveau de flux et les

Abstract

We are living in a global health emergency and the medical community of each country is at the front, to provide its answers at the same time as it builds its knowledge. Never has the sharing of scientific data between health professionals experienced such a level of flow. On more than 250 references from the last 3 months on Covid-19, we have selected the publications that seemed relevant to the understanding of the disease and its vascular tropism, which is the bed of morbid and fatal complications. The disease has two phases: an infectious phase of six to seven days and an inflammatory phase which begins around the 7th day, marked by massive release of inflammatory cytokines. It is a veritable « procoagulant cytokine storm » responsible for disseminated venous and arterial thrombo-embolic events. We have developed practical sheets for the management of long-term anticoagulant therapy during this confinement period, as well as sheets for the prophylaxis and treatment of venous thrombo-embolic disease in Covid-19 patients. A simplified summary is proposed for the use of the different heparins. We have also established a flowchart for the preventive and curative management of VTE during Covid-19 disease.

>>> Key-words :

Covid-19, inflammation, thrombosis, anticoagulants.

besoins sont encore immenses et devraient aboutir à la construction de nouveaux ponts d'aide au savoir-faire. Ici, nous ne donnons pas de leçons mais nous partageons nos convictions.

Nous avons essayé de rassembler la littérature qui nous a paru pertinente pour répondre dans le cadre de l'urgence à 4 questions :

1. Dans l'état actuel des connaissances sur la maladie Covid-19, quel est son potentiel de retentissement vasculaire ?
2. Quelle est la stratégie thérapeutique adoptée dans le monde ?
3. Comment actualiser nos connaissances thérapeutiques ?
4. Comment optimiser nos moyens pour aboutir à un référentiel pratique pour la gestion du traitement anticoagulant dans ce contexte ?

Voici les réponses que nous jugeons les plus pertinentes

1. Sur plus de 250 références PubMed des 3 derniers mois, nous avons sélectionné les publications qui nous ont paru pertinentes pour la compréhension de la maladie Covid-19 et son tropisme vasculaire, qui fait le lit des complications morbides et fatales. La maladie comporte deux phases :

- Une phase infectieuse de six à sept jours au cours de laquelle le patient présente un syndrome grippal fait d'une asthénie profonde, de céphalées, fièvre, toux sèche.
- Une phase inflammatoire qui commence vers le 7^{ème} jour, marquée par une dyspnée qui s'aggrave brutalement avec installation d'un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), apparition d'infiltrats pulmonaires au téléthorax et au scanner. D'autres manifestations systémiques sont souvent associées, secondaires à une libération massive de cytokines inflammatoires, médiateurs de l'inflammation qui vont endommager la membrane alvéolo-capillaire, responsable de la détresse respiratoire.

Ce véritable « orage cytokinique pro-coagulant » inflammatoire va réaliser un tableau d'activation macrophagique, et de vascularite systémique responsable de manifestations thromboemboliques veineuses et artérielles disséminées à type d'embolies pulmonaires notamment, d'infarctus du myocarde, de myocardites, atteintes neurologiques et autres.

Ainsi cet emballement inflammatoire et le désordre immunologique sont responsables des anomalies de la coagulation et de la formation de micro thromboses.

2. Des fiches pratiques sont élaborées pour :
 - La gestion du traitement anticoagulant au long cours en cette période de confinement (surveillance, switch).
 - La prophylaxie et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients Covid-19.
3. Une synthèse simplifiée est proposée (annexe 2) pour l'utilisation des différentes héparines, à partir de la base

de données publique des médicaments /gov.fr (ANSM – HAS – assurance maladie), actualisée au 03 avril 2020.

« Les AVK et les AOD présentent de sérieuses interactions avec les différents traitements de la maladie Covid-19 et notamment avec la chloroquine et les antiviraux ».

Seules les héparines (HBPM, HNF) trouvent leur indication chez les patients Covid-19 en thromboprophylaxie ou en curatif.

4. Il est proposé un organigramme pour la prise en charge préventive et curative de la MTEV au cours de la maladie Covid-19 (diagramme 4).

A. Les soins aux patients sous anticoagulation au long cours pendant la pandémie actuelle de Covid-19.

- Patients sous anticoagulation orale et non Covid-19

• Dois-je retarder le test INR pour mes patients ?

Les patients stables doivent se voir proposer un test INR prolongé et un intervalle allant jusqu'à 12 semaines est approprié. Cette approche est appuyée par un essai contrôlé randomisé et par les directives CHEST publiées en 2012⁽¹⁾. De nombreux établissements ont utilisé cette approche sans baisse du TTR ni augmentation des événements indésirables^(2,3).

L'extension ou le report des tests pour les patients instables ou en cas de tests INR hors de la fourchette thérapeutique, ne peuvent pas être systématiquement recommandés.

L'évaluation du risque/bénéfice est nécessaire chez les patients avec des INR hors de portée afin d'individualiser l'approche. La collaboration avec les patients sera essentielle.

• Quelles stratégies peuvent être envisagées pour les patients qui ne sont pas en mesure de se présenter à une structure de santé publique, à une clinique ou un laboratoire pour un test INR parce qu'ils sont actuellement en confinement à domicile ?

Les structures de santé doivent être créatives et intégrer d'autres modalités pour dispenser des soins aux patients pendant cette période unique.

Une option consiste à utiliser une unité de soins à domicile pour les tests INR. Les résultats sont communiqués au médecin responsable et le patient est pris en charge par téléphone ou par messagerie (whatsApp / Viber/ Messenger etc.).

- Patients sous anticoagulation orale et Covid-19+

• COVID-19 : a-t-il un impact sur l'INR ou sur la coagulation ? Comme pour toute maladie aiguë, l'INR peut être perturbé.

Un premier rapport de la Chine a identifié que les patients atteints de formes sévères de Covid-19 peuvent présenter un taux de D-dimères élevé, un TP et INR prolongés ^(4,5).

Cela est particulièrement vrai en cas de diminution de l'apport alimentaire et/ou de maladies diarrhéiques. Les AVK risquent d'être difficiles à équilibrer chez ces patients

• *Y a-t-il des raisons de craindre que les tests INR ne soient pas fiables dans le contexte d'une infection par Covid-19 ?*

À l'heure actuelle, rien ne permet de penser que Covid-19 aurait un impact différent de celui des autres infections sur les résultats de l'INR. Les praticiens doivent suivre les recommandations habituelles.

• *Quelles sont les stratégies à envisager pour aider à*

gérer ces patients ?

- Le Sintrom risque d'être difficile à équilibrer chez ces patients.

- Les interactions médicamenteuses possibles avec les antiviraux utilisés pour le traitement des patients Covid-19 rendent l'utilisation des anticoagulants oraux directs (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) dangereuse chez les patients qui reçoivent des antiviraux ou de l'hydroxychloroquine.

On privilégiera donc l'utilisation des HBPM à dose curative (Héparine non fractionnée si insuffisance rénale sévère) en phase aiguë, en dehors de toute contre-indication dès que le malade est hospitalisé, pour cela on procèdera à un switch AVK ou AOD vers HBPM tel que mentionné dans l'annexe 3.

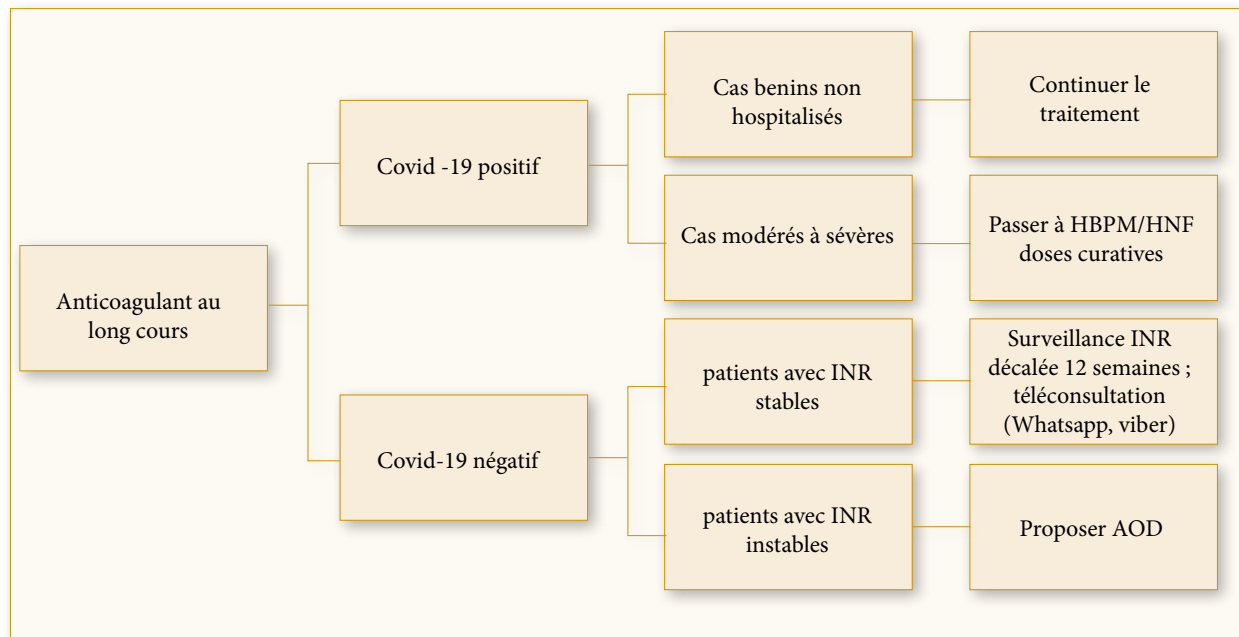


Figure 1 : Patients sous anticoagulants au long cours.

B. Thromboprophylaxie des patients Covid-19 hospitalisés

Le risque thromboembolique des patients Covid-19 paraît élevé, et peut persister jusqu'à 90 jours après l'hospitalisation chez les patients ayant nécessité une réanimation (risque le plus important). Les patients hospitalisés pour Covid-19 doivent recevoir une thromboprophylaxie par HBPM en l'absence d'une contre-indication.

- Cas bénins

Les symptômes cliniques sont bénins, (pas de signe de pneumonie à l'imagerie), ne nécessitant pas l'hospitalisation. Thromboprophylaxie non indiquée

- Cas modérés

Ce sont les patients avec un syndrome grippal fébrile, des symptômes des voies respiratoires et des signes de pneumonie à l'imagerie. La thromboprophylaxie est indiquée avec au préalable une évaluation du risque hémorragique (annexe 4).

Enoxaparine 4.000 UI (0,4 ml) : une injection sc/j pendant toute la durée de l'hospitalisation puis à domicile jusqu'à déambulation normale. Durée de la prophylaxie : minimum 14 jours, à réévaluer en fonction de la sévérité de l'infection et des facteurs de risque. Ce schéma est valable si la clairance de créatinine (clCr) > 30ml/mn.

• Situations particulières

En cas de thrombopénie < 50000 ou de risque hémorragique, nous préconisons une contention par bandes élastiques et un avis du médecin référent.

- si BMI > 30 kg/m² ou syndrome inflammatoire+++ ou voie veineuse centrale fémorale :

- Enoxaparine : 6.000 UI (0,6 ml) : une injection sc/j,
- si BMI > 40 kg/m² : Enoxaparine 4.000 UI (0,4ml) : une injection sc 2x/j,

- si cCr < 30 ml/mn : Calciparine 0,2 ml x 3/jour
- si cCr < 15 ml/mn : Calciparine 0,2 ml x 3/jour (si moyen de contrôler l'activité anti-Xa)

* une cCr entre 15 et 30 ml/mn autorise de l'Enoxaparine : 2.000 UI (0,2ml) : une injection sc/j.

• Attention

Sachant que le Covid-19 est responsable d'une véritable « tempête » inflammatoire, avec une hyperviscosité sanguine importante, toute augmentation des D-Dimères ($> 0,5$ mg/l), de la CRP (> 100 mg/l), annonciateurs d'une dégradation clinique, devraient faire discuter de l'éventualité d'une thromboprophylaxie renforcée (Enoxaparine 4.000 UI (0,4ml) une injection sc/12h) ; voire d'une anticoagulation curative par HBPM, avec au

préalable une évaluation du risque hémorragique.

En effet, l'utilisation d'un traitement anticoagulant a montré une diminution de la mortalité⁽⁴⁾.

- Cas sévères

Il s'agit des patients qui répondent à au moins 1 des critères suivants :

- Fréquence respiratoire ≥ 30 /mn, SaO₂ $\leq 93\%$ (repos), PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg

- Une progression des lésions $> 50\%$ en 24 à 48h en imagerie pulmonaire signe la sévérité du tableau clinique. Une thromboprophylaxie renforcée ou une anticoagulation à doses curatives doivent être discutées.

- Cas critiques

Il s'agit des patients qui répondent à au moins 1 des critères suivants :

- Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, état de choc, défaillance d'autres organes, notamment en cas de syndrome inflammatoire ou d'hypercoagulabilité marqués avec augmentation rapide de la concentration des D-dimères et du fibrinogène (> 8 g/l).

Une héparinothérapie curative est proposée même en l'absence de thrombose avec au préalable une évaluation du risque hémorragique⁽²⁾.

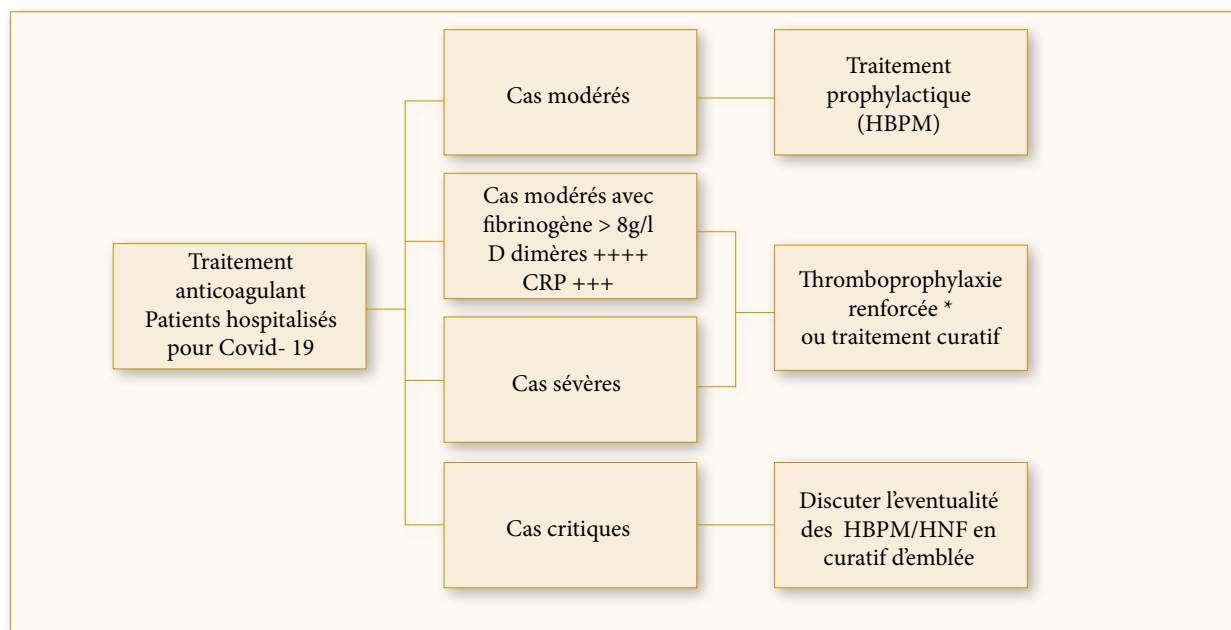


Figure 2 : Traitement anticoagulant / Patients hospitalisés pour Covid-19

C. Conduite pratique devant une suspicion de thrombose veineuse profonde (TVP) dans le contexte de Covid-19

- Le sujet n'est pas hospitalisé

Le score de Wells (annexe 1) permet grâce à un interrogatoire par téléconsultation à domicile de préférence, de définir la probabilité clinique d'une TVP.

• *Patient asymptomatique et probabilité de TVP modérée à forte*

- Voir le malade en consultation
- Examen clinique et échodoppler au cabinet médical avec protection (masque chirurgical, gants et solution hydro-alcoolique)

• *Patient contact ou symptomatique et probabilité de TVP modérée à forte*

- Voir le malade en consultation
- Renforcer la protection (masque FFP2, sur blouse, charlotte, gants et solution hydro-alcoolique) masque

chirurgical pour le patient.

- Le patient Covid-19+ est hospitalisé

La protection (masque FFP2, sur blouse, charlotte, gants et solution hydro-alcoolique), masque chirurgical pour le patient.

• *Face au risque élevé de MTEV, il est préconisé un dépistage systématique à J7- J14 et J 21*

* Dépistage systématique : Échodoppler 4 points

- Plus précoce si dégradation secondaire sans autre étiologie
- Plus précoce si voie veineuse centrale fémorale
- Pas de restriction de mobilisation
- Pas de compression veineuse systématique.

Une fois le diagnostic de TVP posé, le traitement repose, à la phase aiguë, sur l'héparinothérapie (HBPM : Enoxaparine ou Tinzaparine / HNF) tel que recommandé par les sociétés savantes internationales (Diagrammes 3 et 4 ; Annexes 2).

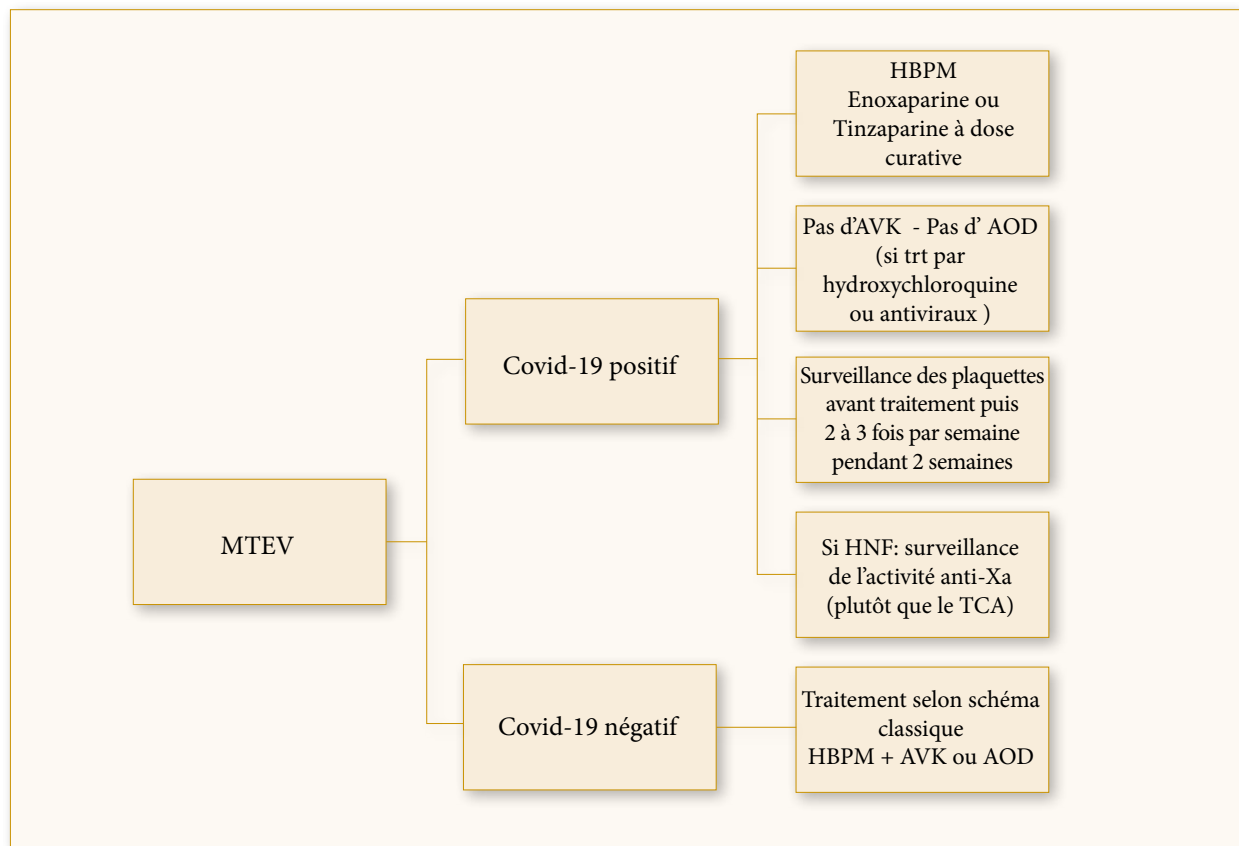


Figure 3 : Traitement d'une MTEV dans le contexte Covid-19

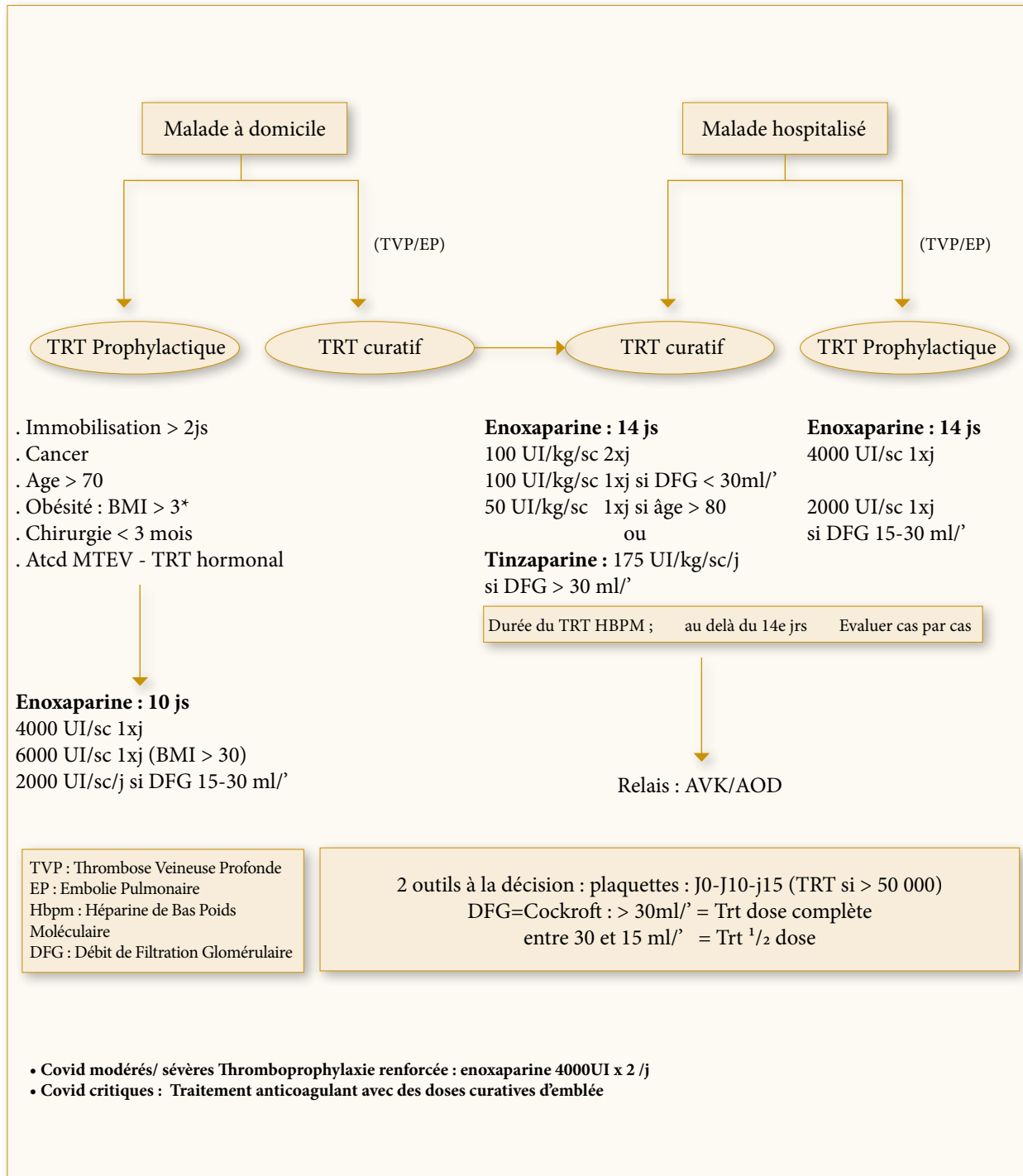


Figure 4 : Proposition d'un référentiel CAEMV, Traitement prophylactique et curatif de la MTEV au cours de la maladie Covid-19. (Vision centrée sur la maladie Covid-19)

Tableau récapitulatif : Thromboprophylaxie du patient Covid-19.

Thromboprophylaxie ⁽¹⁾		
	Indication	HBPM
Cas bénins	<ul style="list-style-type: none"> - Non - Sauf présence de FR thrombotique* ◆ Age > 70 ans ◆ Obésité : BMI>30kg/m2 ◆ Cancer ◆ Chirurgie< 3mois ◆ ATCD de MTEV ◆ TRT hormonal 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enoxaparine : 4000UI (0.4ml) : 1 injsc/j - BMI> 30kg/m2 6000UI (0.6ml) : 1 injsc/j - DFG entre 15 et 30 ml/mn 2000UI (0.2ml) 1 injsc/j - DF <15ml/mn Calciparine : 0.2ml : 1 injsc 3Xj <p>Durée : 10j</p>

Thromboprophylaxie ⁽²⁾		
	Indication	Héparine
Cas modérés	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enoxaparine : 4000UI (0.4ml) : 1 injsc/j - BMI> 30kg/m2 6000UI (0.6ml) : 1 injsc/j - DFG entre 15 et 30 ml/mn 2000UI (0.2ml) 1 injsc/j - DF <15ml/mn ■ Calciparine : 0.2ml : 1 injsc 3Xj <p>Durée : 14j</p>
Cas sévères	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enoxaparine : 4000UI (0.4ml) : 1 injsc/12h ■ Anticoagulation curative à discuter
Cas critiques	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anticoagulation curative

Annexe 1

Score de Wells 2 : (Wells PS, NEJM 2003;349:1227-35)

- 1 = Cancer actif (traitement en cours ou < 6 mois)
- 1 = Alitement récent > 3 jours
- 1 = Chirurgie lourde < 4 semaines
- 1 = Immobilisation plâtrée
- 1 = Douleur ou sensibilité sur le trajet des veines profondes
- 1 = Gonflement d'un membre
- 1 = Œdème prenant le godet unilatéral
- 1 = Collatéralité veineuse superficielle non variqueuse
- 1 = Antécédents documentés de TVP
- 2 = Diagnostic de remplacement > TVP

Un score de 1 ou plus est en rapport avec une probabilité forte de TVP (Diagnostic compatible)

Un score inférieur à 1 est en rapport avec une probabilité faible de TVP

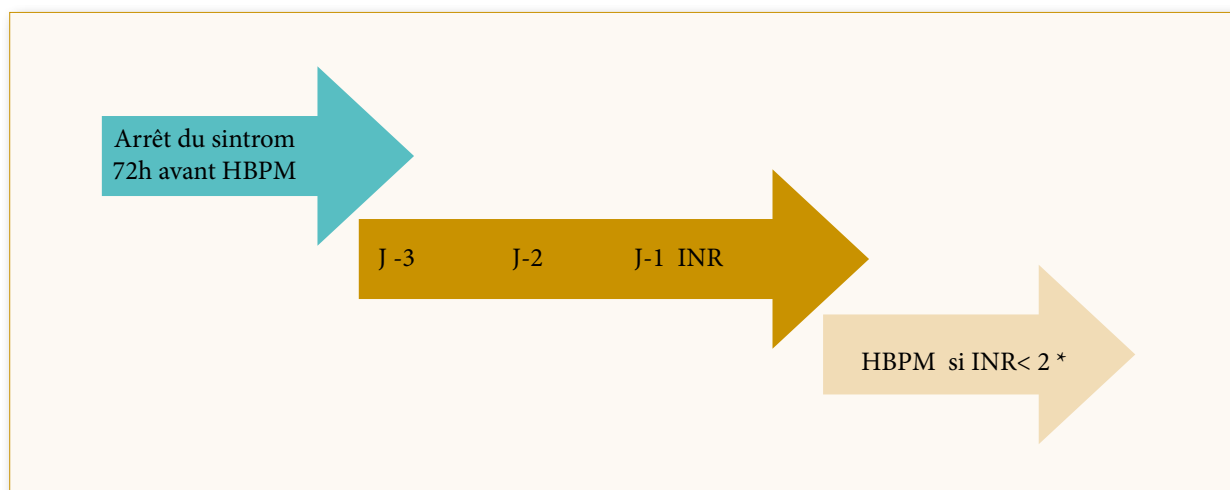
Annexe 2

	Prophylaxie Alitement + affection médicale aiguë	Prophylaxie Circulation extra corporelle / hémodialyse	TRT Curatif TVP	TRT curatif EP	Insuf. Rénale DFG >30 ml/' (Crockroft)	Insuf. Rénale DFG < 30 <15 ml/'
Tinzaparine (Innohep*)	X	√ Séance < 4h : 2000-2500UI en bolus Séance >4h : 2500 UI bolus + perf continu 750UI/h	√ 175 UI/kg/sc /j Max 18 000 UI	√ 175 UI/kg/sc /j Max 18 000 UI	√ 175 UI/Kg/sc/J	X
Enoxaparine (Lovenox*)	√ 4000 UI/sc/j 6 à 14 j max	√ 100 UI/kg en bolus 50 UI/kg si risque hémorragique élevé	√ 100 UI/kg/sc 2x/j 10js	√ 100 UI/kg/sc 2x/j 10js	√ 100 UI/kg/sc 2x/j 10js	√ Prophylaxie MTEV 2000 UI/sc1x/j Curatif MTEV 100 UI/kg/sc 1x/jc
Calciparine 5000 UI/0,2ml (Gestion complexe)	Schéma complexe	Schéma complexe	Schéma complexe	3 inj /j minimum TCA :1,5 et 3x/T et après chaque Change/ dose Anti Xa : 0.2 et 0.6UI/ml	3 inj /j minimum TCA :1,5 et 3x/T et après chaque Change/ dose Anti Xa : 0.2 et 0.6UI/ml	3 inj /j minimum TCA :1,5 et 3x/T et après chaque Change/ dose Anti Xa : 0.2 et 0.6UI/ml

Annexe 3

Switch :

1. AVK → HBPM



Attention l'INR peut être erroné en cas d'infection Covid-19, dans ce cas la précaution des 72 heures suffira.

2. AOD → HBPM

Injection HBPM à la place d'une prise per os d'AOD.



3. AVK → AOD

L'effet de l'AVK perdue après l'arrêt, aussi, la prise de l'AOD est à décaler, 48h après l'arrêt AVK, ou quand l'INR <2 pour Dabigatran et Apixaban, et quand l'INR <3 pour Rivaroxaban.

Annexe 4

Évaluation du risque hémorragique

Score HAS BLED

Pisters R¹A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.

Lettre	Signe clinique	Point
H	HTA : Pression systolique > à 160 mmHg	1
A	Insuffisance rénale (dialyse chronique ou transplantation rénale ou créatine plasmatique ≥ 200 µmol/L ou Insuffisance hépatique : hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > À 3 fois la normale)	1 Point pour chacun des 2 signes cliniques
S	Antécédent d'AVC	1
B	Saignement : antécédent de saignement ou prédisposition au saignement (anémie)	1
L	INR instable : < 60% dans la zone thérapeutique	1
E	Age < 65 ans	1
D	Médicaments : antiagrégants, AINS ou Alcool	1 Point pour chacun des 2 signes cliniques
SCORE HAS-BLED maximal		9

Le risque hémorragique est déduit de la façon suivante :

- Score 0 : risque hémorragique à 1,9.
- Score 1 : risque hémorragique à 2,5
- Score 2 : risque hémorragique à 5,3
- Score 3 : risque hémorragique à 8,4
- Score 4 : risque hémorragique à 10,4
- Score ≥ à 5 : risque hémorragique à 12,3.

Le score HAS-BLED doit être utilisé pour l'évaluation du risque hémorragique. Un score > 3 indique un « haut risque » nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anticoagulant.

Abréviations

- ANSM : agence nationale de sécurité du médicament
- AOD : anticoagulant oral direct
- AVK : anti vitamine K
- BMI : body mass index
- CHEST : American college of chest physicians
- ClCr : clearance de la créatinine
- Covid-19 : coronavirus disease 2019
- CRP : C- réactive protéine
- EP : embolie pulmonaire

- FiO₂ : fraction inspirée en Oxygène
- HAS : haute autorité de santé
- HBPM : héparine de bas poids moléculaire
- HNF : héparine non fractionnée
- INR : International Normalized Ratio
- MTEV : maladie thromboembolique veineuse
- PaO₂ : pression partielle de l'oxygène
- SaO₂ : saturation en oxygène
- SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère
- TP : taux de prothrombine
- TTR : time in therapeutic range
- TVP : thrombose veineuse profonde

Références

1. Walter Ageno, Oral Anticoagulant Therapy, Volume 141, Issue 2, Supplement, Pages e44S–e88S.
2. World thrombosis day; Covid-19 and Thrombosis, March 16th, 2020
3. Sophie Susen, Patient hospitalisée avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase, propositions du GHFP et du GFHT. <https://sfar.org/Covid-19>
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 epublished
5. Thachil J, ThrombHaemost.2020 Apr 2. doi: 10.1111/jth.14821. Online ahead of print. PMID: 32239799| Thromb Haemost ; 2020 Apr 2.
6. Zhonghua Jie He He Hu Xi ZaZhi, Comparison of Clinical and Pathological Features Between Severe Acute Respiratory Syndrome and Coronavirus Disease 2019, 2020 Apr 3[Online ahead of print
7. Thachil JJ, The Versatile Heparin in Covid-19, Thromb Haemost. 2020 Apr 2. doi: 10.1111/jth.14821. Online ahead of print. PMID: 32239799
8. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z, J, Anticoagulant Treatment Is Associated with decreased mortality in severe Coronavirus Disease 2019 patients with coagulopathy, Thromb Haemost.2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817. Online ahead of print. PMID: 32220112
9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z, J, Abnormal Coagulation Parameters Are Associated With Poor Prognosis in Patients With Novel Coronavirus Pneumonia, Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213