



Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 19 non hospitalisés

Ces propositions sont destinées à aider les médecins prenant en charge des patients avec COVID-19 pour le diagnostic, le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse traités en ambulatoire.

Ce document fait la synthèse de propositions faites par un groupe de travail issu de la SFMV composé par des médecins libéraux et hospitaliers. Ces propositions relèvent d'un niveau de preuve parfois faible et pourront être modifiées en fonction de l'évolution de la connaissance de cette pathologie.

L. KHIDER*, S. SOUDET* , D. LANEELLE, G. BOGE, A. BURA-RIVIERE, J. CONSTANS, M. DADON, H. DESMURS-CLAVEL, A. DIARD, A. ELIAS, J. EMMERICH, J-P. GALANAUD, P. GIORDANA, S. GRACIA, A. HAMADE, C. JURUS, C. LE HELLO, A. LONG, U. MICHON-PASTUREL, T. MIRAULT, G. MISEREY, A. PEREZ-MARTIN, G. PERNOD, I. QUERE, , M. SPRYNGER, D. STEPHAN, D. WAHL, S. ZUILY, G. MAHE, M.A. SEVESTRE au nom de la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV).

Justification COVID-19 et maladie veineuse thromboembolique

Au cours de l'épidémie, des auteurs ont rapporté des cas de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) associés à l'infection par le virus SARS-CoV-2, associés une morbi-mortalité sévère [1,2]. Une étude rétrospective chinoise, portant sur 1.008 patients de Wuhan, fait état de 25 patients suspects d'embolie pulmonaire qui ont bénéficié d'un angioscanner, parmi eux 10 diagnostics d'embolie pulmonaire ont été confirmés. Les D-dimères étaient plus élevés dans le groupe « embolie pulmonaire » [4]. L'une des principales limites est l'absence de données sur les méthodes utilisées pour la thromboprophylaxie de ces patients.

D'autres données montrent des perturbations biologiques importantes en faveur d'une coagulopathie comme l'élévation des D dimères et un syndrome inflammatoire important [3, 5].

Plusieurs mécanismes cliniques, pharmacologiques, et physiopathologiques ainsi que le contexte épidémique du COVID-19 peuvent exposer au risque de maladie thromboembolique :

- l'infection virale pulmonaire hypoxémiante dans sa forme sévère ;
- le syndrome inflammatoire qui peut être très sévère et se surajouter aux facteurs de risque classiques de la maladie thromboembolique veineuse ;
- l'âge et un indice de masse corporelle (IMC) élevé ont été identifiés comme facteurs de risque de mortalité ;
- une augmentation très importante des D-dimères, témoignant d'une importante activation de la coagulation est fréquente, et également associée à la mortalité.[5]
- les traitements proposés contre la maladie COVID-19 peuvent interagir avec les anti thrombotiques.
- le caractère pandémique modifie la prise en charge des patients du fait du confinement et d'une disponibilité limitée des ressources médicales.

Prévention de la MTEV en médecine et après hospitalisation en dehors du contexte du COVID-19

Thromboprophylaxie au cours de l'hospitalisation

Les patients hospitalisés avec une affection médicale aiguë sont à risque de MTEV. Ce risque se situe aux alentours de 2% à 40 jours après hospitalisation[6]. Le bénéfice d'une prophylaxie médicamenteuse pendant 10 +/- 4 jours au cours d'une hospitalisation pour affection médicale aiguë a été validé dans l'essai MEDENOX [7]. La thromboprophylaxie est actuellement recommandée dans tous les guides de bonne pratique nationaux et internationaux[8].

Les facteurs de risque des patients candidats à une prophylaxie sont bien connus :

- Age
- Infection aiguë
- Cancer actif
- Antécédent de MTEV
- Immobilisation prolongée
- Insuffisance cardiaque chronique
- Insuffisance respiratoire chronique.

Thromboprophylaxie prolongée

La question d'une thromboprophylaxie prolongée chez les patients sortis de l'hôpital peut se poser si le risque persiste. Plusieurs essais ont testé cette stratégie de prévention du risque thromboembolique veineux.

Dans l'essai Exclaim, il est noté une réduction du risque thromboembolique veineux de 32% de l'enoxaparine préventive versus placebo [9]. Dans l'essai Magellan qui évalue le rivaroxaban 10 mg pendant 1 mois on observe une réduction du risque d'évènements thromboembolique veineux de 22 % et une non-infériorité du rivaroxaban en comparaison à l'enoxaparine mais avec un sur-risque hémorragique pour le rivaroxaban [10]. Cependant le bénéfice clinique net de ces interventions n'est pas démontré chez l'ensemble des patients, expliquant qu'une prophylaxie prolongée n'est pas recommandée au-delà de 14 jours [8].

Prophylaxie de la MTEV en cas de COVID-19 chez les patients restant à domicile

La qualité des données publiées à propos des modifications biologiques chez les patients avec COVID-19 ne permettent pas leur utilisation actuelle pour l'évaluation du risque thrombotique (méconnaissance des seuils diagnostiques et de leur variation au cours du temps). Elles n'ont pas été retenues dans ces propositions.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas licite de suivre l'évolution des dosages de D dimères pour décider une thrombo-prophylaxie.

Il n'est pas licite de réaliser de manière systématique des écho-Doppler répétés pour rechercher une thrombose veineuse profonde (TVP) en l'absence de signes cliniques évocateurs de MTEV.

Le risque thromboembolique des patients avec COVID-19 ambulatoires n'est pas connu. Il peut être secondaire à une réduction de mobilité associée à la pneumopathie virale. De plus, il existe fréquemment chez ces patients des facteurs de risque classiques comme une obésité, un cancer actif, un antécédent de MTEV ou une chirurgie majeure récente [7]. La présence de deux facteurs de risque, incluant l'immobilisation, peut être considérée comme une situation clinique proche de celle des patients hospitalisés en médecine, pour lesquels la thromboprophylaxie est recommandée.

C'est pourquoi les auteurs ont choisi, pour les patients avec COVID-19 ambulatoires, d'appliquer ce modèle de thromboprophylaxie, étant proche de la situation des patients non COVID-19 pour lesquels des données validées existent.

On peut envisager une thrombo-prophylaxie chez les patients COVID-19 qui présentent en plus d'une réduction de mobilité importante au moins un facteur de risque parmi les suivants :

- IMC > 30kg/m² ;
- Age > 70 ans ;
- Cancer en cours de traitement ;
- Antécédent personnel de MTEV ;
- Chirurgie majeure de moins de 3 mois ;

Dans ces cas, il est suggéré une thrombo-prophylaxie de 7 à 14 jours : par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) ou fondaparinux à dose standard (Ex : Daltéparine 5000 UIx1/jour ou Enoxaparine 4000 UIx1/jour ou Fondaparinux 2.5mg x1/j) avec auto injections si possible pour limiter le recours à une Infirmière Diplômée d'Etat (IDE) à domicile et éviter les contacts.

Une obésité avec IMC élevé est souvent notée chez les patients COVID-19 hospitalisés. Les propositions du GIHP / GFHT (<https://site.geht.org>) suggèrent d'adapter la thromboprophylaxie au poids du patient. Celles-ci concernent les patients hospitalisés, présentant le plus souvent une forme sévère de COVID-19. L'IMC des patients COVID-19 ambulatoires n'est pas connu. Les auteurs suggèrent donc de ne pas adapter la thromboprophylaxie au poids du patient.

Concernant les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le bénéfice de la thromboprophylaxie doit être évalué en fonction du risque hémorragique. La prescription d'une dose réduite doit faire l'objet d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice /risqué du patient.

Il ne sera pas réalisé de dosage spécifique en dehors de la numération plaquettaire, la créatininémie et un bilan hépatique avant prescription d'héparine

Après 14 jours de thrombo-prophylaxie, s'il persiste une importante réduction de mobilité ET un facteur de risque majeur persistant, la poursuite de la thrombo-prophylaxie sera discutée.

Il faudra toujours réaliser avant le début du traitement prophylactique une évaluation du risque hémorragique de façon empirique ou à l'aide de scores .

Les traitements anti agrégants plaquettaires ne seront pas interrompus.

Pour les patients sortants d'hospitalisation, le risque varie beaucoup selon le type d'hospitalisation, le transfert en Soins de Suite et les caractéristiques du patient ; il n'est pas possible de suggérer une thromboprophylaxie systématique mais celle-ci est décidée au cas par cas et évaluée régulièrement le cas échéant.

Prophylaxie de la MTEV en cas de suspicion de COVID-19 chez les patients ambulatoires

Les patients ambulatoires suspects de COVID-19 présentant les facteurs suscités peuvent bénéficier de la même thrombo-prophylaxie que les patients avec COVID-19 confirmé : 7 à 14 jours puis ré-évaluation pour décider de la poursuite ou non de la thromboprophylaxie.

Diagnostic de la MTEV

Parcours du patient hors hospitalisation

- Patient avec COVID-19 : les précautions d'asepsie sont importantes :
 - Pour le patient : port du masque ;
 - Pour le médecin : port du masque (chirurgical ou mieux FFP2), charlotte, lunettes de protection, blouse et sur-blouse, gants, solution hydro alcoolique ;
 - Nettoyage des appareils et surfaces en contact avec le patient après l'examen (eau de Javel 0.1%) ;
 - Programmation en fin de consultation si possible.
 - Patient avec symptômes COVID-19 mais statut inconnu : mêmes précautions.
 - Patient sans suspicion clinique de COVID-19 : masque, gants et désinfection des surfaces.
-
- Le diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) repose sur l'écho-Doppler des membres inférieurs (ED).
 - Le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) repose sur le scanner pulmonaire avec injection.
 - En présence de signes cliniques évocateurs d'une MTEV, on réalisera en urgence (dans les 24h) l'examen diagnostique le plus adapté.
 - En cas de suspicion de TVP, il n'y a pas lieu de réaliser de dosage des D Dimères en ambulatoire sauf :
 - En cas de probabilité faible ou intermédiaire si un ED ne peut être réalisé dans les 72h
 - Inclusion dans un protocole de recherche
 - Une suspicion d'EP ambulatoire doit faire réaliser un angioscanner en urgence et pas un ED en première intention dans le contexte épidémique.
 - En cas de suspicion de TVS, on réalisera un ED sauf si la suspicion de TVS concerne le membre supérieur et qu'il existe une notion de ponction veineuse superficielle récente de ce membre, sans mise en place d'un dispositif endoveineux permanent.

Recherche systématique de MTEV chez les patients avec COVID-19.

- En ambulatoire, il n'y a pas de rationnel pour proposer un dépistage systématique non guidé par des signes ou symptômes même en cas de modifications biologiques, notamment d'élévation isolée des D Dimères.
- La sensibilité diagnostique des échographies de compression répétées chez les patients asymptomatiques n'est pas connue mais probablement faible.
- Le risque de contamination des soignants est un facteur de propagation potentiel de l'épidémie et doit faire limiter les examens non justifiés ou systématiques.

Traitement de la MTEV en cas de COVID-19

- Le suivi du traitement de la MTEV se fera de façon habituelle en privilégiant les téléconsultations si possible.
- Le traitement comportera une anticoagulation curative pour une durée d'au moins 3 mois et la surveillance habituelle sera effectuée.
- Le patient recevra le traitement recommandé en l'absence de contre-indication.[11] Il convient de prendre en compte les interactions possibles avec les traitements donnés à titre compassionnels ou dans le cadre d'études cliniques.

Références

1. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. avr 2020 [cité 14 avr 2020]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384820301201>
2. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 26 2020;368:m1091.
3. 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 JTH*. 2020;18(4):844-7.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 15 2020;395(10223):507-13.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 2020;395(10229):1054-62.
6. Amin AN, Varker H, Prinic N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med*. mars 2012;7(3):231-8.
7. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 9 sept 1999;341(11):793-800.
8. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. févr 2016;149(2):315-52.
9. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama M-M, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 6 juill 2010;153(1):8-18.
10. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 7 févr 2013;368(6):513-23.
11. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir*. 1 févr 2019;36(2):249-83.