

23° journées d'automne de la SBGG

Prévention des évènements thromboemboliques veineux lors d'une infection par le Covid-19

Dr Valérie Mathieux
CHU-UCL-Namur
valerie.mathieux@uclouvain.be

Introduction

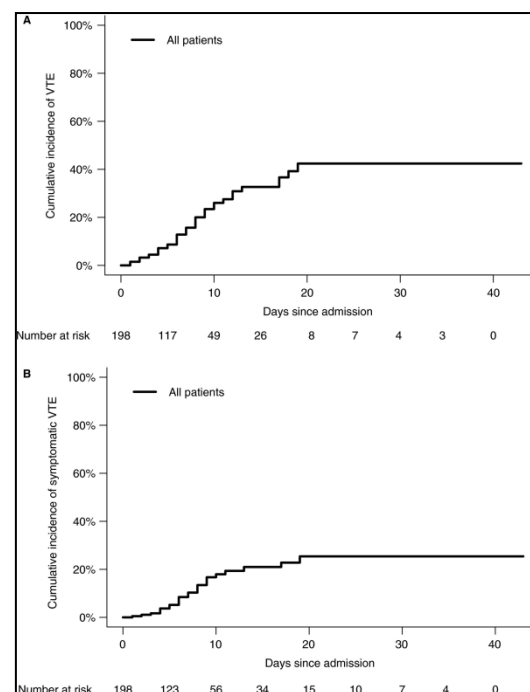


Introduction

- **L'infection à Covid-19 montre des tableaux cliniques variés**
- **L'infection sévère à Covid-19 semble majorer le risque thrombotique**
 - **Tant veineux (MTEV: TVP et EP, thrombi pulmonaires)**
 - **qu'artériel (microthrombi lors d'autopsies, AVC)**
- **Tests biologiques inhabituels:**
D-Dimères > 4000 ng/ml

Introduction

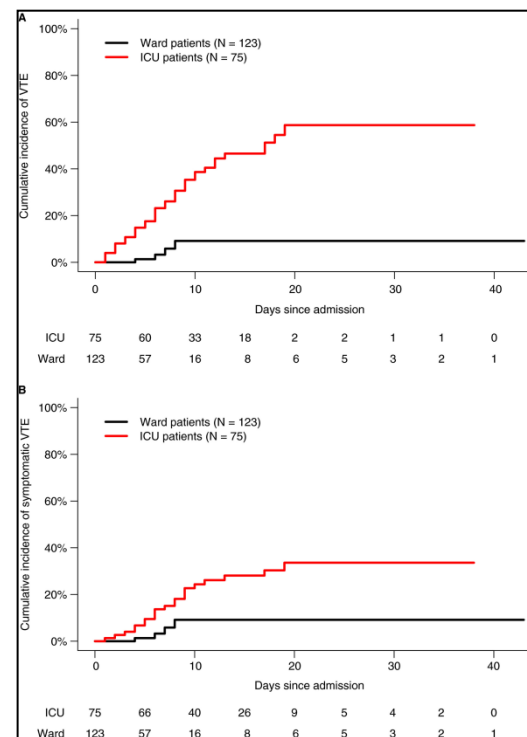
- **Mars-avril: publications multiples, différences multiples**
 - **Ethniques (Chine-Europe-USA)**
 - **Prophylaxie (non systématique en Chine)**
 - **Diagnostic (doppler systématique versus clinique)**
 - **Situation clinique : ambulant, hospitalisé, USI, Intubé**



Incidence MTEV chez le patient Covid

- Incidence VTE chez patients hospitalisés (198 p. du 2/3-12/4/20)

Baseline	ICU	Regular Ward
Âge (ans)	60	62
Sexe masculin	77%	59%
BMI (kg/m ²)	27	28
Cancer actif	4%	3,3%
Sous AOC	9,3%	9,8%
Sous AAP	11%	17%
Plaquettes (/mm ³)	251000	231000
D-Dimères (mg/l)	2	1,1
D-Dimères>0,5 (mg/l)	83%	84%
D-Dimères>1,0 (mg/l)	65%	53%

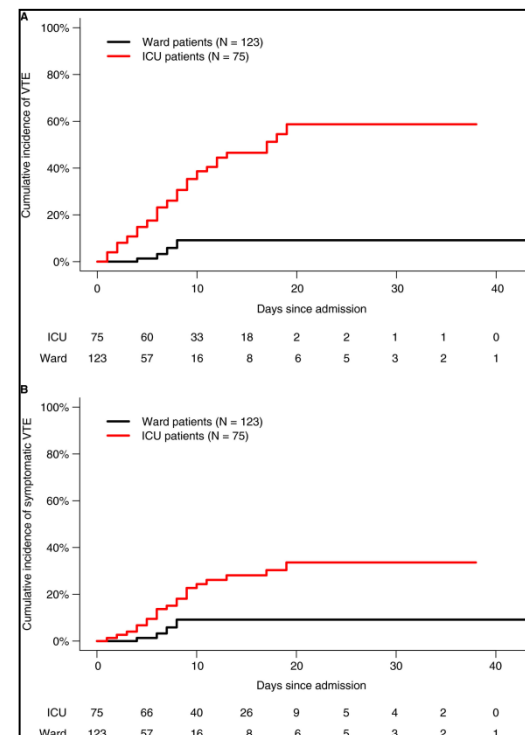


Incidence MTEV chez le patient Covid

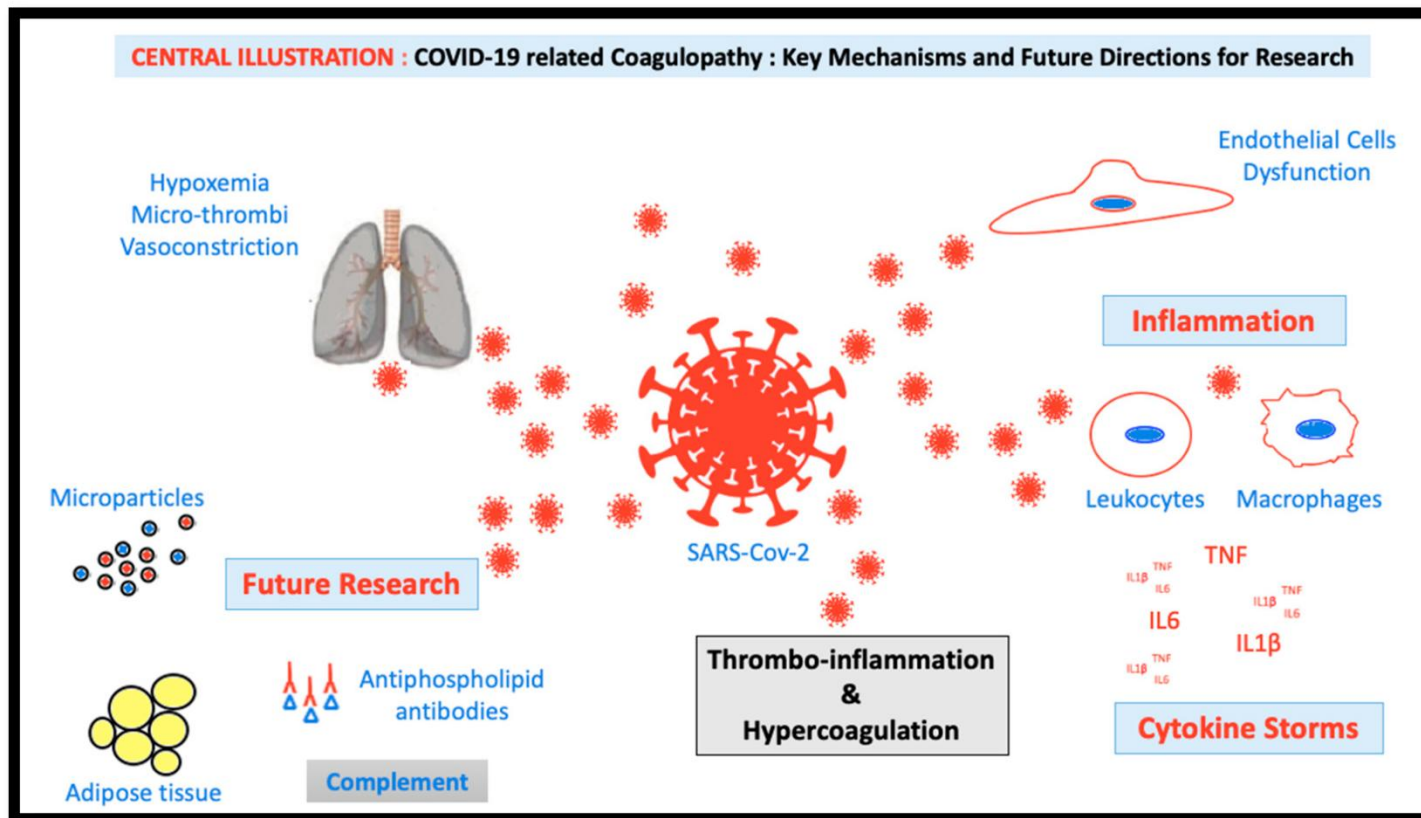
Prophylaxie de base; Nadroparine
Poids < 100 kg : 2850U
Poids > 100 kg : 5700U

Dès le 3 avril: doses*2 si USI

Outcome	ICU	Regular Ward
VTE	47%	3,3%
VTE symptomatiques	28%	3,3%

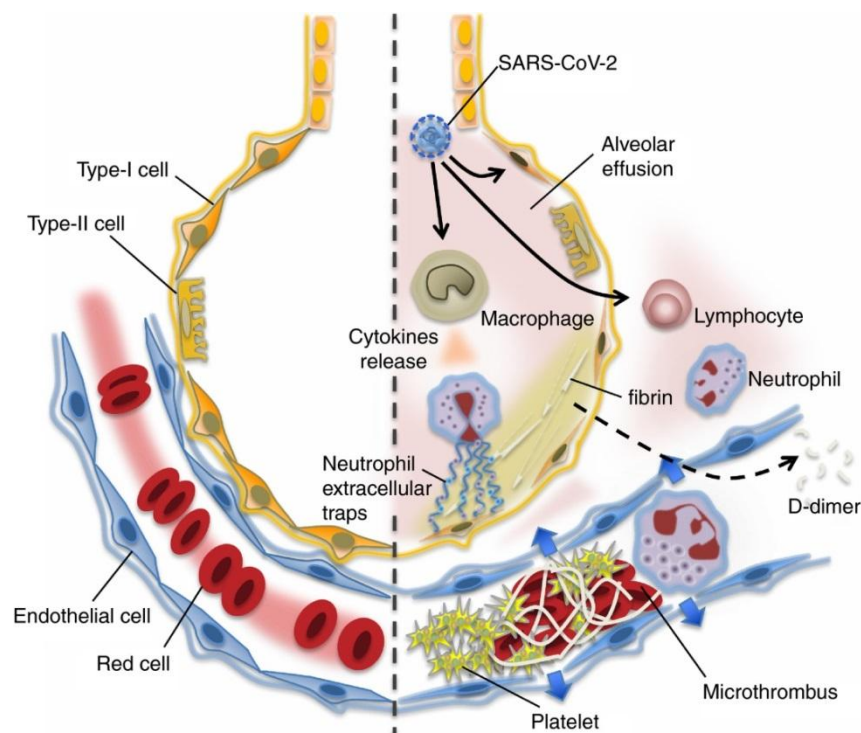


Coagulopathie du Covid-19



Particularité COVID

- **Concept de IMMUNOTHROMBOSES**
 - microthrombis principalement pulmonaires
 - Comme dans les MAT mais sans schizo et limités aux poumons (cas décrits: SNC, myocarde, reins)
 - Invisibles au scanner (« discordance taux D-Dimères et importance des EP »)
- **7 à 67% de TEV (versus 10% attendus)**



Patients USI

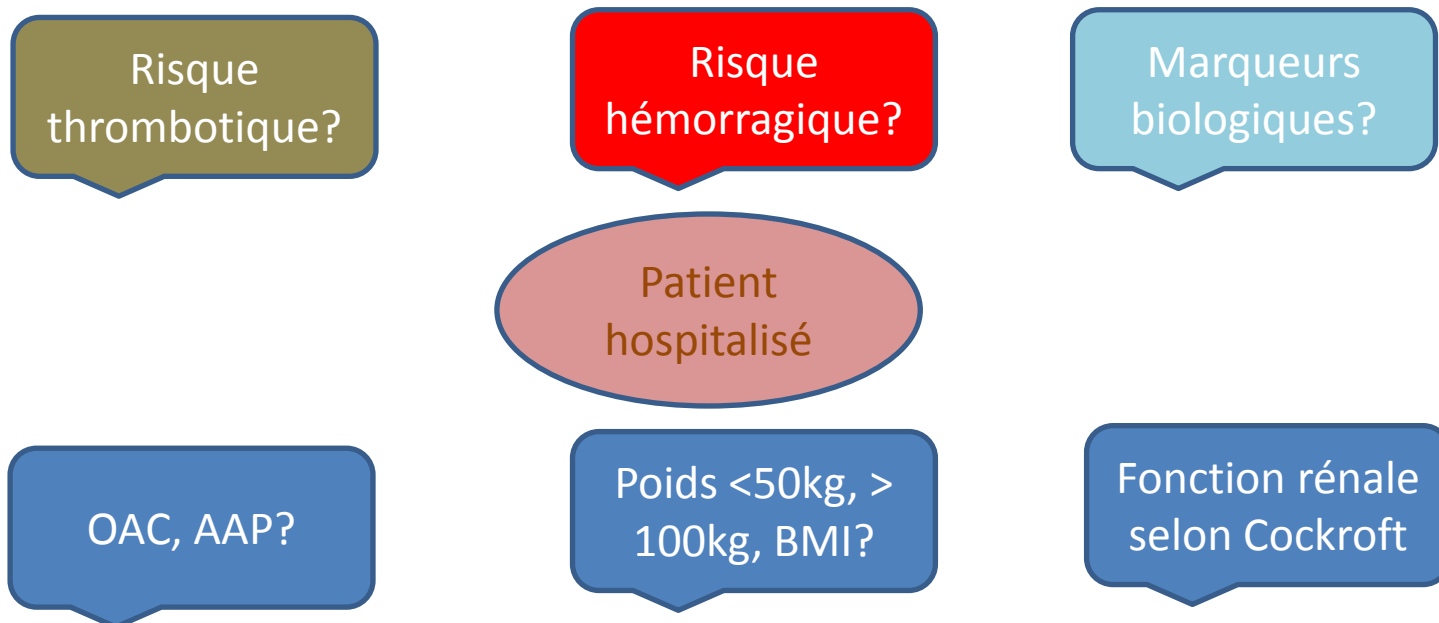
Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	ONHD ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30kg/m ² <u>Sans</u> FDR	Pas de thromboprophylaxie médicamenteuse	HBPM dose prophylactique standard		aucun
IMC <30kg/m ² <u>Avec</u> FDR		(par ex : enoxaparine 4000 UI x 1/j SC, tinzaparine 3500 UI x 1/j SC)		Activité anti-Xa : éviter le surdosage (> 1 UI/ml)
IMC ≥30kg/m ² <u>Sans</u> FDR		Enoxaparine 4000 UI x 2/j SC Si poids >150 kg, enoxaparine 6000 UI x 2/j SC		
IMC ≥30kg/m ² <u>avec</u> FDR				
Thromboses de cathéter ou Syndrome inflammatoire marqué (par ex: Fibrinogénémie > 8 gr./L) ou Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères > 2 µg/ml)		HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg x2/j SC, sans dépasser 12 000 UI/12h ; ou tinzaparine 175 UI/kg/ x 1/j Si DFG<30 ml/min ou insuffisance rénale aigue alors HNF 500 UI/kg/24 heures et surveillance de l'anti-Xa Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou coagulopathie de consommation		Activité anti-Xa - HBPM : éviter le surdosage (> 1 UI/ml) - HNF : objectif 0.5-0.7 UI/ml
ECMO				
*FDR thromboembolique : cancer actif, antécédent personnel de thrombose				

Screening systématique

Patients en unités de soins

- Faut-il être plus agressif en terme de prévention?



- Jeudi 8/10/20: consensus ISTH pour patients sans confirmation de MTEV: *primum non nocere*

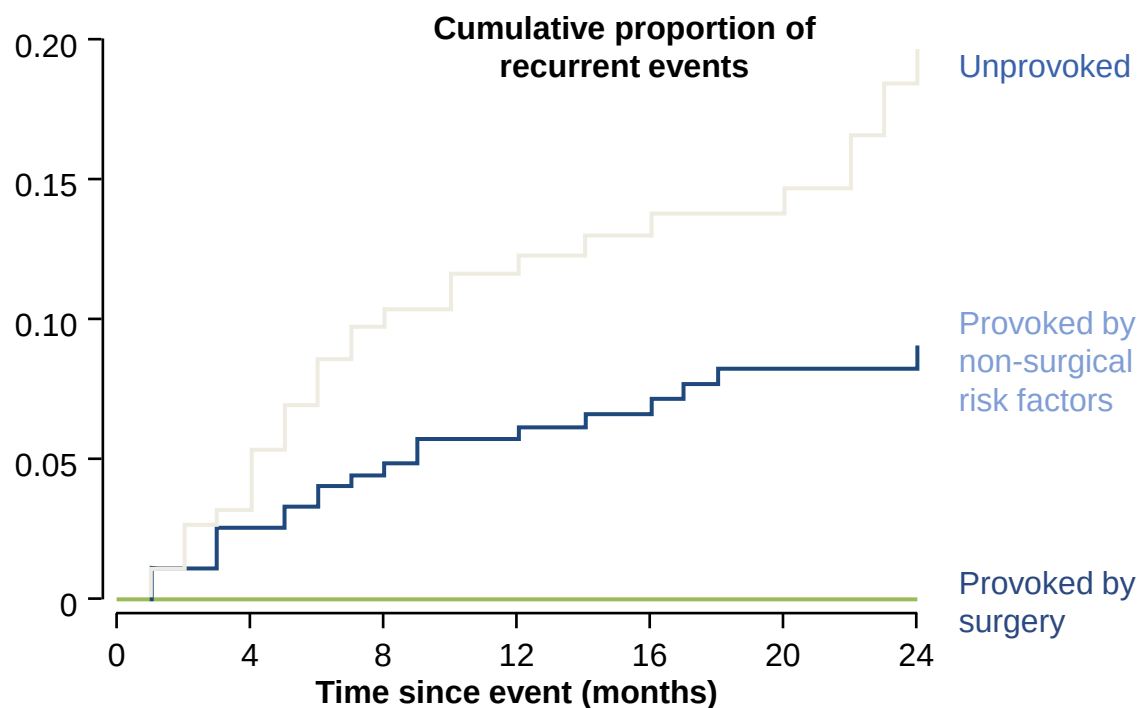
Scores prédictifs de MTEV

- **PADUA Score, IMPROVE VTE RAM, Geneva Score**

Padua Prediction Score for Risk of VTE in Hospitalized patients		
Conditions	Score	
Active Cancer	+3	<4: Low risk of VTE & case to case consideration to be taken
Previous VTE (excluding superficial vein thrombosis)	+3	
Reduced Mobility	+3	
Already known thrombophilic condition	+3	
Recent (≤ 1 month) trauma and/or surgery	+2	≥ 4 : High risk of VTE and warrants Thrombotic prevention
Elderly Age (≥ 70 years)	+1	
Heart and/or respiratory failure	+1	
Acute MI and/or Ischemic Stroke	+1	
Acute infection and/or rheumatologic disorder	+1	
Obesity ($BMI \geq 30$)	+1	
Ongoing hormonal treatment	+1	

Scores prédictifs de MTEV

- Antécédent de MTEV***



Scores prédictifs de saignement

IMPROVE Bleeding RAM

IMPROVE Bleeding RAM: Score ≥ 7 Indicates High Bleeding Risk [‡]		
Risk factor	Points	
Renal failure (GFR 30–59 vs. ≥ 60 mL/min/m ²)	1	[†] IMPROVE Score 69% of patients in this study (37) were low risk for VTE (score 0-1) 3-month rate of symptomatic VTE IMPROVE score 0-1: 0.5% IMPROVE score 2-3: 1.5% IMPROVE score ≥ 4 : 5.7%
Male vs. female	1	
Age 40–80 vs. <40 years	1.5	
Current cancer	2	
Rheumatic disease	2	[‡] IMPROVE Bleeding Risk Score About 90% of patients in this study (40) were low risk for bleeding (score <7) Incidence of major bleeding / any bleeding IMPROVE Score <7: 0.4% / 1.5% IMPROVE Score ≥ 7 : 4.1% / 7.9%
Central venous catheter	2	
Intensive Care/Critical Care Unit stay	2.5	
Renal failure (GFR <30 vs. ≥ 60 mL/min/m ²)	2.5	
Hepatic failure (INR >1.5)	2.5	
Age ≥ 85 vs. <40 years	3.5	
Platelet count <50 $\times 10^9$ cells/L	4	
Bleeding in 3 months before admission	4	
Active gastroduodenal ulcer	4.5	

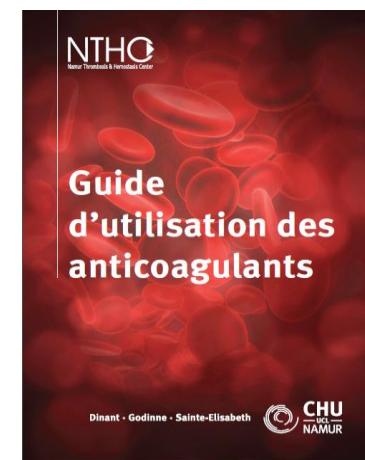
Anomalies biologiques liées au Covid-19

On est en CVID-like ou *a minima*

- **D-Dimères: majorés (rappel >50 ans: 500 ng/ml +100/10 ans; ie: à 80 ans: taux normal < 800ng/ml)**
- **Temps de prothrombine allongé (PAS INR!!!)**
- **Plaquettes entre 100000 et 150000/mm³**
- **Fibrinogène bas mais rarement < 100 mg/dl**
- **Antithrombine reste > 80%**
- **FVW Ag > 200 à 500%**
- **Activation du système fibrinolytique**
- **Pas de schizocytes**
- **TNF alpha et IL-1 et 6 majorés**

Prévention MTEV: Check-list

- Score thrombotique
- Score hémorragique
- D-Dimères
- **Traitement antérieur (AVK, Doacs) : FA ou METV?**
- **Fonction rénale et poids extrêmes** (*Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients (Florence Louvrier, mémoire pharmacie 2020)*)



Dose appropriateness among patients receiving LMWH				
	All patients	<50kg	>100kg or BMI>40	Severe renal failure ♦
Patients with an appropriate dose	54	4	1	3
Patients with LMWH	70	9	8	6
% of appropriate doses	77.1 %	44.4%	12.5%	50.0%

♦ Patients with < 30 mL/min. LMWH doses were adapted according to the Cockcroft & Gault equation as it still is the gold standard in most studies and package leaflets.

Traitement antérieur à l'infection Covid

Indication	Pradaxa® (dabigatran éxétilate)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)	Lixiana® (edoxaban)
Prévention AVC et embolies systémiques dans la FA <u>non valvulaire</u>	• 300mg/j (1gel 150mg 2x/j) • 220mg/j (1 gel 110mg 2x/j) → si >80ans ou sous verapamil	• 20mg/j (1 comp 20mg 1x/j) • 15mg/j (1 comp 15mg 1x/j) → si Cl Créat 15-49ml/min	• 10mg/j (1 comp 5mg 2x/j) • 5mg/j (1 comp 2,5mg 2x/j) → si au min 2 caractéristiques: ≥80ans, ≤60kg ou créat sérique ≥ 1,5mg/dl → si Cl Créat 15-29ml/min	• 60mg/j (1 comp 60mg 1x/jour) • 30mg/j (1 comp 30mg 1x/jour) → si Cl Créat 30-50ml/min, poids <60 kg ou association avec ciclosporine, dronédarone, ketoconazole, erythromycine
Traitement et Prévention secondaire des TVP et EP	<u>Traitement aigu:</u> HBPM thérapeutique pdt min 5 jours PUIS Pradaxa • 150mg 2x/j ou • 110mg 2x/j → si >80 ans ou risque élevé de saignement min 3 mois	<u>Traitement aigu:</u> • 2*15 mg/j (1comp 15mg 2x/j) pdt 21 jours puis 20 mg /j min 3 mois et max 12 mois <u>P2 : 10 mg/j</u>	<u>Traitement aigu:</u> 10mg 2x/jour pdt 7 jours PUIS 5mg 2x/jour pdt 6 mois à 12 mois <u>P2: si nécessaire</u> 2,5mg 2x/jour du mois 6 à 12	<u>Traitement aigu:</u> HBPM à dose thérapeutique pdt 5 jours PUIS Edoxaban • 60 mg 1x/jour ou • 30 mg 1x/ jour → si Cl Créat 30- 50ml/min, poids <60 kg ou association avec ciclosporine, dronédarone, ketoconazole, erythromycine
Prévention d'événements athérombotiques après IMC avec marqueurs cardiaques élevés	/	• 5 mg/j (1 comp de 2,5 mg 2x/j) en association avec ASA (75-100 mg) seul ou ASA + clopidogrel (75 mg) ou ASA + ticlopidine	/	/

Durée de la prévention

60% des TEV chez patients hospitalisés surviennent à la maison

Dans les 3 premières semaines qui suivent le RAD

At Home



Recommandations étaient:
NE PAS poursuivre prévention
at home

MAIS avec un risque de
saignement 3 fois plus
importante si prévention
poursuivie

Recommandations nouvelles
COVID + pneumonie

Durée de la prévention

Proposition ISTH: Poursuivre prévention 2 à 6 semaines si

- Hospitalisé pour une **pneumopathie** COVID
- En l'absence de risque hémorragique
- ET avec un IMPROVE-VTE score >3

MARINER Modified IMPROVE VTE RAM		
IMPROVE VTE RAM	or	
Risk factor(s)	IMPROVEDD VTE RAM	Points
Risk factor(s)	Risk factor(s)	
Previous VTE	Previous VTE	3
Known thrombophilia ^a	Known thrombophilia ^a	2
Lower limb paralysis	Current lower limb paralysis or paresis ^b	2
Cancer	History of cancer ^c	2
Immobilization of ≥7 days	Complete immobilization of ≥1 day ^d	1
ICU/CCU stay	ICU/CCU stay	1
Age >60 years	Age >60 years	1
	<u>D – dimer > 2 times the upper limit of normal</u>	2

Recommandation Prévention

In-hospital

In patients at high risk of bleeding (such as low platelet count, recent major bleeding, dialysis,...), risks and benefits of thromboprophylaxis should be weighed on an individual basis

Hospitalised patient with COVID-19



Prior indication for therapeutic anticoagulation (AF, VTE, mechanical heart valve,...)

No known VTE or indication for therapeutic anticoagulation

Continue anticoagulation

Consider switching to LMWH⁽¹⁾ (therapeutic, 100IU/kg BID)

If confirmed VTE

Start therapeutic anticoagulation

ICU

Non- ICU

CrCl > 30

CrCl < 30

CrCl > 30

CrCl < 30

50IU/kg BID

50IU/kg OD

50IU/kg OD

At discharge

Candidate for oral therapy (no GI disease, good oral intake)

+

Switch back to oral anticoagulation

Continue therapeutic LMWH⁽³⁾ until outpatient control

Risk factors for VTE⁽²⁾

+

-

Extended thromboprophylaxis (4-6 weeks 50IU/kg OD⁽³⁾)

Standard thromboprophylaxis (2 weeks, 50IU/kg OD⁽³⁾)

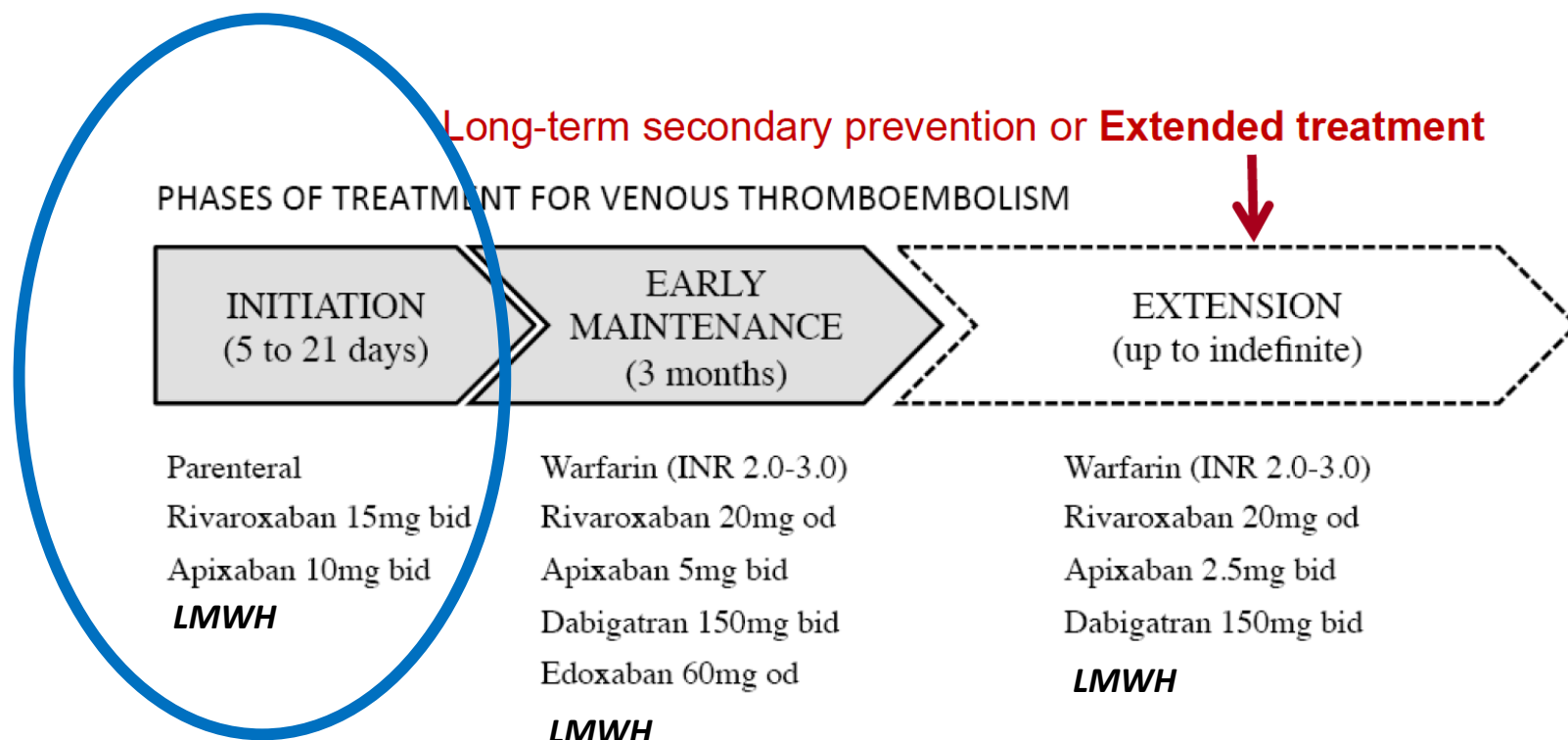
(1) Consider switching to LMWH in following conditions: severely ill patient, GI symptoms, planned invasive procedures, unstable INR and/or presence of drug-drug interactions

(2) ICU stay, known thrombophilia, obesity, immobilisation, heart failure, respiratory failure, age >70, personal or familial history of VTE, active cancer and/or major surgery in the last 3 months

(3) If possible (eligibility, good oral intake,...) consider DOAC treatment or self-administration of LMWH

Traitement MTEV

- La MTEV: y penser c'est la traiter puis confirmer!!
- Choix hbpm-DOACs-AVK



Traitement MTEV

- **HBPM: reste premier choix USI**
 - Hbpm à doses thérapeutiques : 100 UI/kg 2*/j
 - Adaptée au poids et à la fonction rénale
 - Cl créat < 30 ml/min: ½ dose Enox-Nadro-Daltéparine
 - Cl créat < 20 ml/min: ½ dose Tinzaparine
 - En dessous: dosage activité anti-Xa peut être utile

DOACs et TVP

- **NACO restent recommandés :**
 - interactions médicamenteuses
 - Co-morbidités
 - Fonction rénale

	Pradaxa® (dabigatran éxétilate)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)	Lixiana® (edoxaban)
50-80ml/min	2X150mg/j 2X110mg/j	20 mg/j	5mg 2X/j	60mg/j
30-49ml/min	2X150mg/j 2X110mg/j 2X75mg/j(USA)	15mg/j	5mg 2X/j 2,5mg2x/j (>80ans et/ou< 60kgs et/ou créat>1,5; 2 crit /3)	30 mg/j
15-30ml/min	NON	15 mg/j selon notice	2,5mg2x/j	30mg/j
<15ml/min		NON	NON	NON

Traitement MTEV

Aide au choix de molécule

Tableau 1. Facteurs qui peuvent influencer le choix de l'anticoagulant en cas de MTEV

Comorbidités	Anticoagulant(s) de choix
Cancer	HBPM
Maladie hépatique ou coagulopathie	HBPM
Insuffisance rénale et clearance à la créatinine <30 ml/min	AVK HBPM avec suivi attentif de l'anti-Xa
Maladie coronarienne	AVK Rivaroxaban Apixaban Edoxaban
Dyspepsie ou ATCD d'hémorragie digestive haute	AVK Apixaban
Grossesse ou possibilité de grossesse	HBPM
Mauvaise compliance	AVK AOD
Syndrome anti-phospholipide	HBPM – AVK

Traitement MTEV

- Fonction rénale:

DOACs et TVP

	Pradaxa® (dabigatran éxilate)	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)	Lixiana® (edoxaban)
50-80ml/min	2X150mg/j 2X110mg/j	20 mg/j	5mg 2X/j	60mg/j
30-49ml/min	2X150mg/j 2X110mg/j 2X75mg/j(USA)	15mg/j 	5mg 2X/j 2,5mg2x/j (>80ans et/ou< 60kgs et/ou créat>1,5; 2 crit /3)	30 mg/j
15-30ml/min	NON	15 mg/j selon notice	2,5mg2x/j	30mg/j
<15ml/min		NON	NON	NON



Une réduction de la dose de 20 mg à 15mg/j doit être envisagée si le risque de saignement l'emporte sur le risque de récurrence de TVP

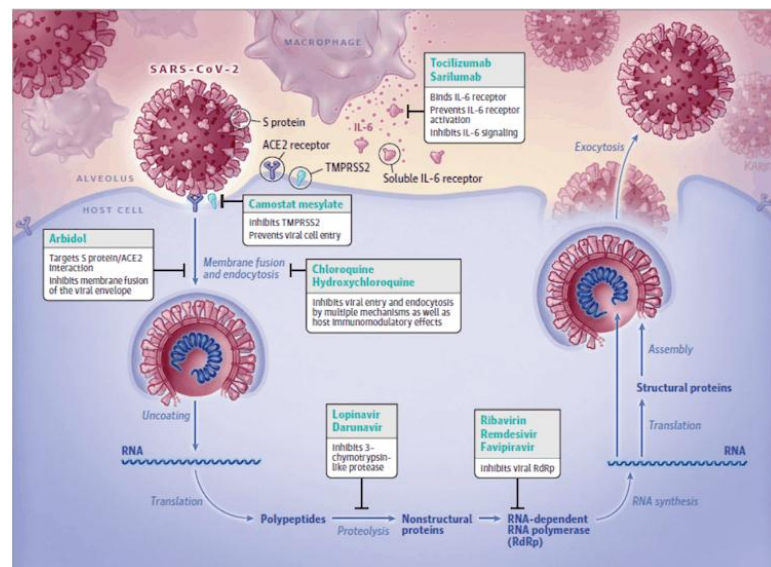
Conclusion

- Covid-19 : infection virale à multiples facettes
- Agressive via un cocktail détonnant
- Multiples autres mèches et donc cibles thérapeutiques
- Une des mèches: activation de la coagulation
- Prévention diminue à la fois les thrombi

« classiques » mais aussi les microthrombi

- Prévention optimale à adapter selon USI ou unités de soins
- HBPM principalement mais pas uniquement

- **Idéal : Eviter contamination**



Our only vaccine is discipline



To fight the virus
we stay at home



We grab the soap
whenever we can



Bless you! We cough and
sneeze exclusively into a tissue
or a bent elbow



When we have symptoms,
we contact the doctor
only by phone



We don't create large groups,
because that's where the virus
spreads the easiest



We help seniors with utmost
care, because they are
the most vulnerable



We greet
without touching



We wear masks to
protect ourselves
and others



We know it's important to talk
with kids. Even about
the coronavirus

*À quoi serviraient les morts sinon,
à aimer les vivants davantage (Amélie Nothomb)*

Merci pour votre attention