

SESSION

Quoi de neuf pour l'embolie pulmonaire ? COVID-19 et au-delà

Olivier SANCHEZ

Université de Paris

Service de Pneumologie et Soins Intensifs, HEGP, APHP

INSERM UMRS 1140



Compte Twitter Orateur
@xxxxxxxxx

Avec le soutien institutionnel de

BMS / PFIZER



Liens d'intérêt

1 – Titulaire de brevets/Porteur de parts sociales ou membre d'une structure de gouvernance ou salarié	➤ non
2 – Consultant ou membre d'un Conseil scientifique	➤ Bayer, Sanofi Aventis, Boston, BTG
3 – Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents	➤ Bayer, BMS, MSD, Chiesi, Pfizer
4 – Prise en charge de frais de voyages, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations	➤ Bayer, MSD, BMS, Pfizer, Chiesi
5 – Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique	➤ Bayer, MSD
6 – Co-Investigateur d'une étude clinique	➤ Daiichi-Sankyo, Portola

Actualités à l'ère du COVID-19

- Traitement anticoagulant des EP hors COVID-19: recommandations 2019
 - **Quelle molécule?**
 - Cancer
 - Quelle durée?
- Traitement anticoagulant des EP au cours du COVID-19
 - Quelle molécule?
 - Quelle durée?
 - Quelle prophylaxie?

Recommandations 2019



Revue des Maladies Respiratoires (2019) xxx, xxx–xxx



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com



Parviert Masson France

M|consulte

w.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte

Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version

O. Sanchez^{a,b,*}, Y. Benhamou^c, L. Bertoletti^{b,d},
J. Constant^e, F. Couturaud^{b,f}, A. Delluc^{b,g}, A. Elias^{b,h},
A.-M. Fischer^{b,i}, P. Frappé^j, N. Gendron^k, P. Girard^l,
A. Godier^m, C. Gut-Gobert^{b,f}, S. Laporte^{b,n},
I. Mahé^{b,o,p}, L. Mauge^q, N. Meneveau^{b,r}, G. Meyer^{b,s},
P. Mismetti^{b,t}, F. Parent^{u,v}, G. Pernod^{b,w}, I. Quéré^{b,x},
M.-P. Revel^y, P.-M. Roy^{b,z,aa}, P.-Y. Salaün^{ab},
D.M. Smadja^{b,ac}, M.-A. Sevestre^{b,ad}

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

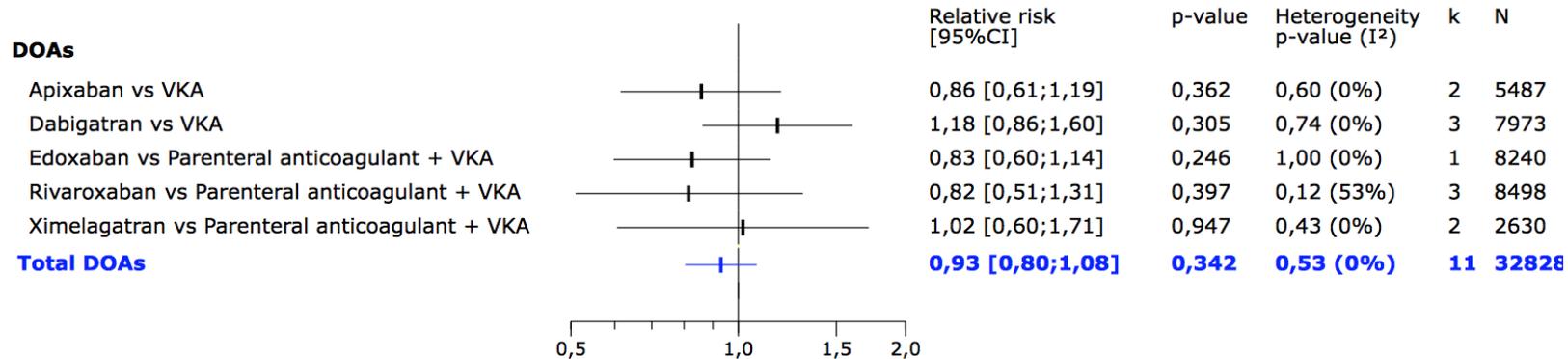
The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Stavros V. Konstantinides* (Chairperson) (Germany/Greece), Guy Meyer* (Co-Chairperson) (France), Cecilia Becattini (Italy), Héctor Bueno (Spain), Geert-Jan Geersing (Netherlands), Veli-Pekka Harjola (Finland), Menno V. Huisman (Netherlands), Marc Humbert¹ (France), Catriona Sian Jennings (United Kingdom), David Jiménez (Spain), Nils Kucher (Switzerland), Irene Marthe Lang (Austria), Mareike Lankeit (Germany), Roberto Lorusso (Netherlands), Lucia Mazzolai (Switzerland), Nicolas Meneveau (France), Fionnuala Ní Áinle (Ireland), Paolo Prandoni (Italy), Piotr Pruszczyk (Poland), Marc Righini (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Eric Van Belle (France), José Luis Zamorano (Spain)

AOD: efficacité, sécurité dans la MTEV

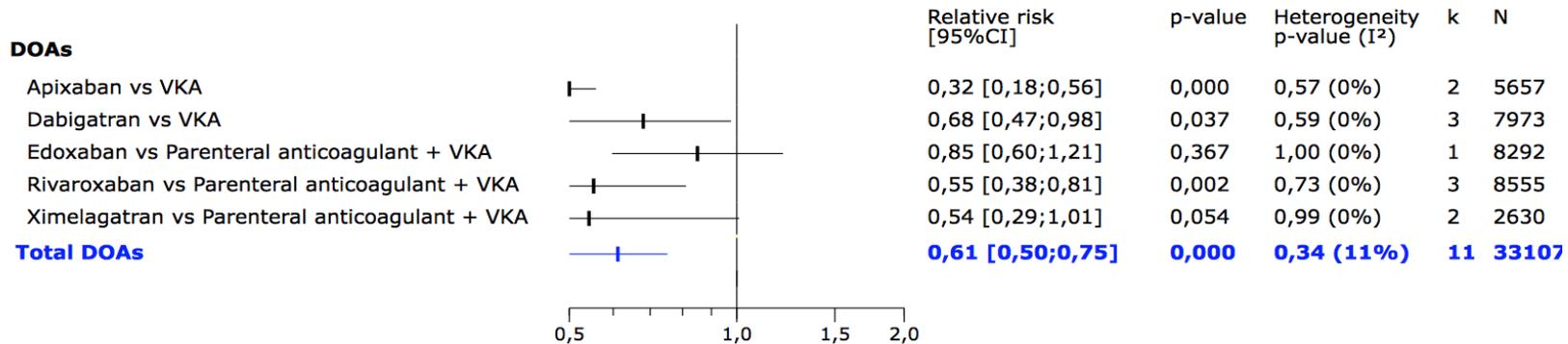


Recurrence of VTE during treatment period



Non-infériorité confirmée sur le risque de récidence

Major bleeding during treatment period



Supériorité confirmée sur le risque d'hémorragie grave

Réduction de 50% des hémorragies cérébrales



ESC 2019



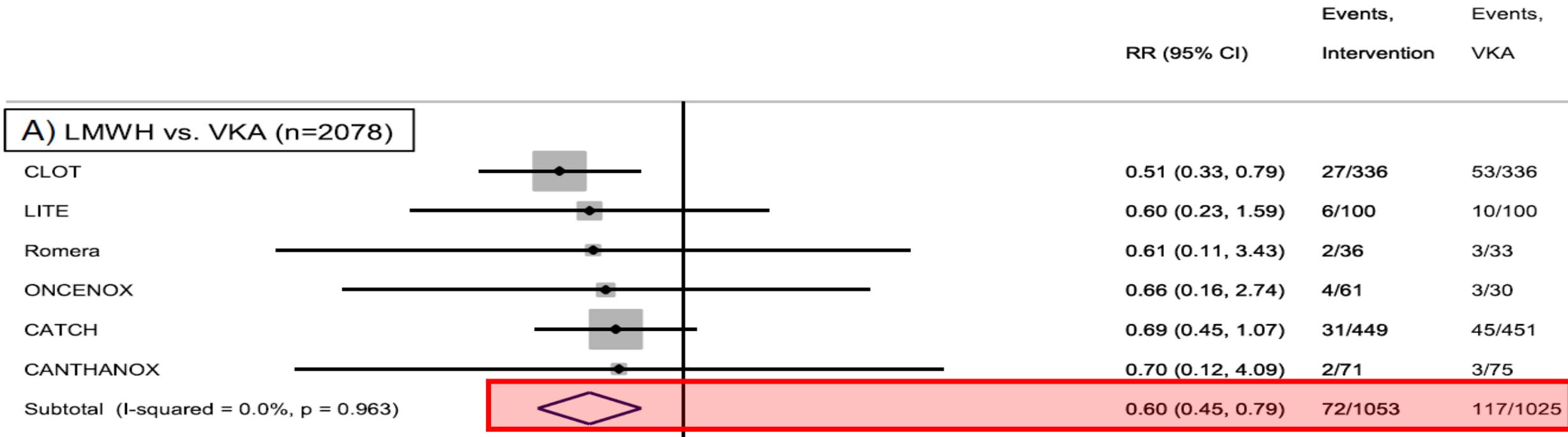
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Initiation of anticoagulation		
When oral anticoagulation is started in a patient with PE who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a VKA. ^{260,261,312–314}	I	A
NOACs are not recommended in patients with severe renal impairment, ^d during pregnancy and lactation, and in patients with antiphospholipid antibody syndrome. ^{260,261,312–314}	III	C

Actualités à l'ère du COVID-19

- Traitement anticoagulant des EP hors COVID-19: recommandations 2019
 - Quelle molécule?
 - **Cancer**
 - Quelle durée?
- Traitement anticoagulant des EP au cours du COVID-19
 - Quelle molécule?
 - Quelle durée?
 - Quelle prophylaxie?

LMWH vs VKA: meta-analysis of RCT

Efficacy: symptomatic recurrent VTE



LMWH vs VKA: meta-analysis of RCT

Safety: major bleeding



RCT DOACs vs LMWH: characteristics

Study	Treatment	Age	Metastatic disease	GI cancer	PE ± DVT	Prior VTE	Incidental VTE
Hokusai Cancer <i>NEJM 2018;378:615</i>	Edox (N=522)	64±11	52%	32%	63%	9%	32%
	Dalte (N=524)	63±12	53%	27%	63%	12%	33%
Select-D <i>JCO 2018;36:2017</i>	Riva (N=203)	67	58%	46%*	74%	NR	53%
	Dalte (N=203)	67	58%	42%*	71%	NR	52%
ADAM-VTE <i>JTH 2020;18:411-21</i>	Apix (N=150)	64±11	64%	32%	54%	5%	NR
	Dalte (N=150)	64±11	65%	38%	50%	8%	NR
Caravaggio	Apix (N=576)	67±11	67%	33%	53%	8%	20%
	Dalte						

RCT DOACs vs LMWH: main results

Study	Treatment	Design Outcome	Recurrent VTE	Major bleeding	CRNMB	All-Cause mortality
Hokusai Cancer <i>NEJM 2018;378:615</i>	Edox (N=522)	Non inferiority Rec VTE+MB	6.5%	5.6%	12.3%	26.8%
	Dalte (N=524)		8.8% <i>HR 0.71 (0.48 - 1.06)</i>	3.2% <i>HR 1.77 (1.03 - 3.04)</i>	8.2%	24.2%
Select-D <i>JCO 2018;36:2017</i>	Riva (N=203)	Pilot Rec VTE	3.4%	5.4%	12.3%	23.6%
	Dalte (N=203)		8.4% <i>HR 0.43 (0.19 - 0.99)</i>	3.0% <i>HR 1.83 (0.68 - 4.96)</i>	3.5%	27.6%
ADAM-VTE <i>JTH 2020;18:411-21</i>	Apix (N=150)	Superiority MB	0%	0%	6.2%	15.9%
	Dalte (N=150)		3.5% <i>HR 0.099 (0.013-0.78)</i>	1.4% <i>HR non calculable</i>	4.9%	10.6%
Caravaggio <i>NEJM 2020</i>	Apix (N=576)	Non inferiority Rec VTE	5.6%	3.8%	9.0%	23.4%
	Dalte (N=579)		7.9% <i>HR 0.63 (0.37 - 1.07)</i>	4.0% <i>HR 0.82 (0.40 - 1.69)</i>	6.0%	26.4%

Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study

Thromb Haemost 2018;118:1439–1449.

Noémie Kraaijpoel¹ Marcello Di Nisio² Frits I. Mulder¹ Nick van Es¹ Jan Beyer-Westendorf³
 Marc Carrier⁴ David Garcia⁵ Michael Grosso⁶ Ajay K. Kakkar⁷ Michele F. Mercuri⁶
 Saskia Middeldorp¹ Cristhiam Rojas Hernandez⁸ Amparo Santamaria⁹ Lee Schwocho⁶
 Annelise Segers¹⁰ Peter Verhamme¹¹ Tzu-Fei Wang¹² Jeffrey I. Weitz¹³ George Zhang⁶
 Jeffrey I. Zwicker¹⁴ Harry R. Büller¹ Gary E. Raskob¹⁵

The excess of major bleeding with edoxaban was confined to patients with gastrointestinal cancer and predominantly occurred in the upper GI tract

Cancer type	Edoxaban (n=522)		Dalteparin (n=524)	
	Nb at risk	Major bleeding, n (%)	Nb at risk	Major bleeding, n (%)
Brain	30	2 (7%)	42	3 (7%)
Gastrointestinal	165	21 (12.7%)	140	(3.6%)
Genitourinary	65	3 (4.6%)	71	1 (1.4%)
Gynaecological	47	2 (4.3%)	63	2 (1.6%)
Lung	77	2 (2.6%)	75	0
Breast	64	0	60	2 (3.3)
Haematological	56	1 (1.8%)	55	2 (3.6%)

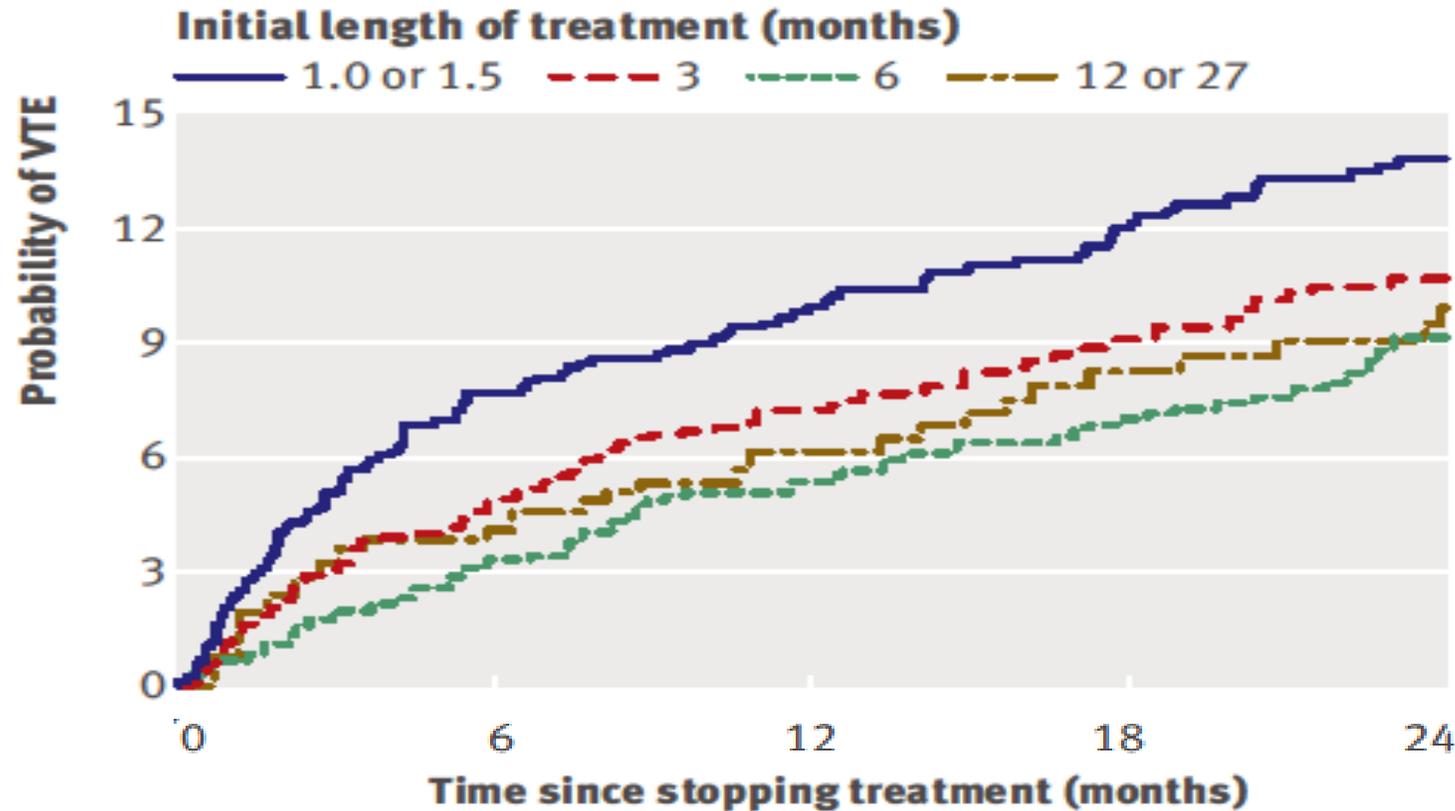
2019 ESC-ERS guidelines

Recommendations	Class ^a	Level ^b
For patients with PE and cancer, weight-adjusted subcutaneous LMWH should be considered for the first 6 months over VKAs. ^{360–363}	IIa	A
Edoxaban should be considered as an alternative to weight-adjusted subcutaneous LMWH in <u>patients without gastrointestinal cancer</u> . ³⁶⁶	IIa	B
Rivaroxaban should be considered as an alternative to weight-adjusted subcutaneous LMWH in <u>patients without gastrointestinal cancer</u> . ³⁶⁷	IIa	C

Actualités à l'ère du COVID-19

- Traitement anticoagulant des EP hors COVID-19: recommandations 2019
 - Quelle molécule?
 - Cancer
 - **Quelle durée?**
- Traitement anticoagulant des EP au cours du COVID-19
 - Quelle molécule?
 - Quelle durée?
 - Quelle prophylaxie?

Durée minimale



4 à 6 semaines

3 mois

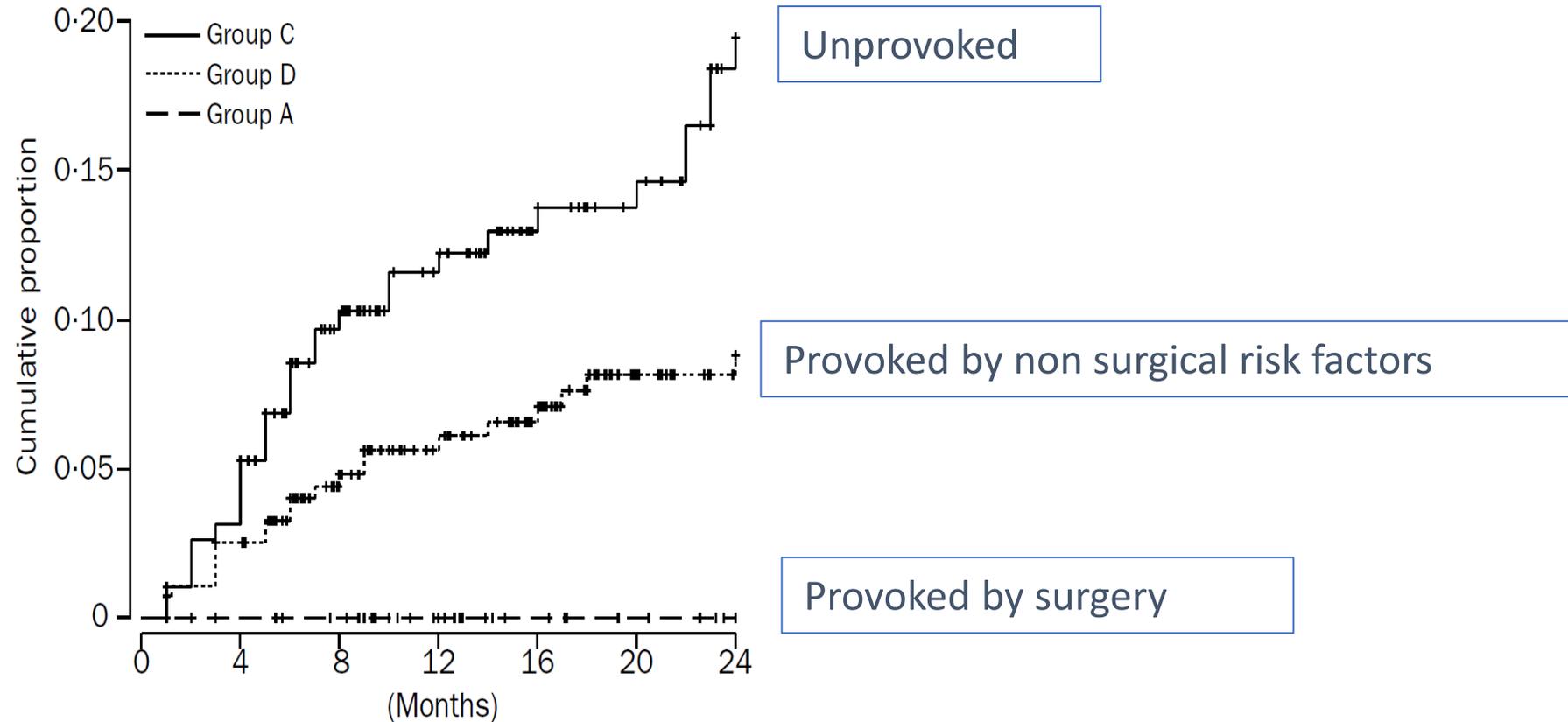
6 mois

Boutitie, BMJ 2011

R148 - Il est recommandé de traiter par anticoagulant au moins trois mois une EP ou une TVP proximale (Grade 1+).

Impact of clinical risk factors in VTE recurrence

- ◆ N=558
- ◆ Cumulative proportion of VTE recurrence after cessation of anticoagulant



Number at risk		0	4	8	12	16	20	24
Group C	193	184	153	133	110	98	81	
Group D	279	269	235	209	185	155	139	
Group A	86	82	79	71	61	58	53	

Facteurs de risque de récurrence: ESC 2019

Estimated risk for long-term recurrence ^a	Risk factor category for index PE ^b	Examples ^b
Low (<3% per year)	Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the index VTE event (compared to patients without the risk factor)	<ul style="list-style-type: none">• Surgery with general anaesthesia for >30 min• Confined to bed in hospital (only “bathroom privileges”) for ≥ 3 days due to an acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness• Trauma with fractures
High (>8% per year)		<ul style="list-style-type: none">• Active cancer• One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor• Antiphospholipid antibody syndrome

Durée de traitement anticoagulant



Risque de récurrence thromboembolique	Définition	Durée	Molécule, Dose
Faible	<p>MVTE provoquée par un facteur transitoire majeur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois • Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois • Immobilisation de plus de 3 jours en contexte médical aigu dans les 3 derniers mois • contraception œstro-progestative, grossesse, <i>post-partum</i>, traitement hormonal de la ménopause par voie orale 	3 mois	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)
	<p>Femmes avec un 1^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur et un score HERDOO2 ≤ 1</p> <p>Femmes ≤ 50 ans avec un 1^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur</p>	3-6 mois ¹ (Grade 2+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)

Durée de traitement anticoagulant



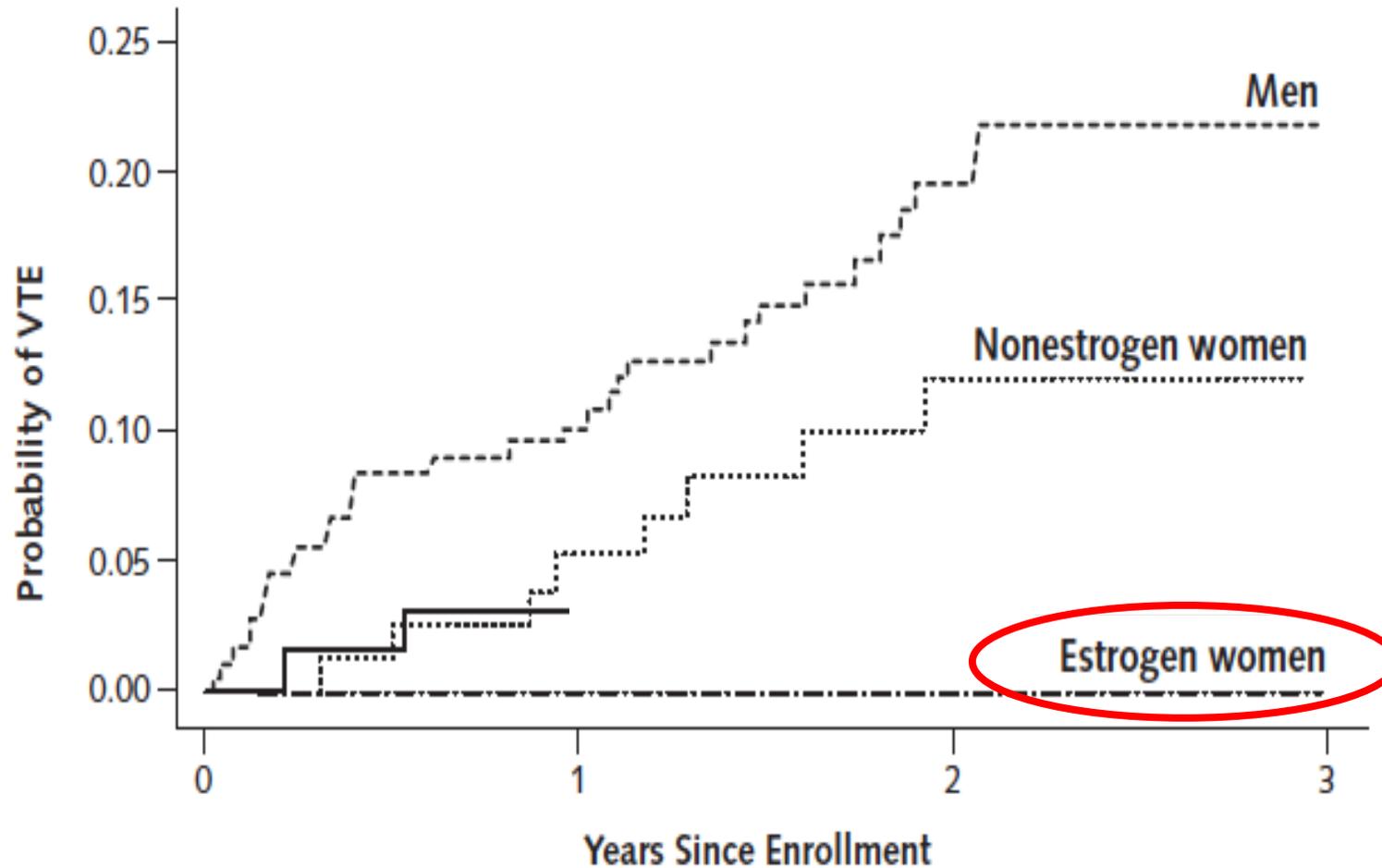
Elevé	<p>Cancer actif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présence d'une maladie tumorale détectable (y compris par l'existence d'un biomarqueur) et • poursuite d'un traitement anti-tumoral (y compris hormonothérapie) dans les six mois, ou • récurrence thromboembolique pendant les six premiers mois de traitement 	Non limitée ² (Grade 1+)	<p><u>6 premiers mois</u> HBPM (Grade 1+) AOD (Grade 2+) si intolérance aux HBPM⁴ <u>Après le 6^{ème} mois</u> HBPM (Grade 2+) ou AVK (Grade 2+) ou AOD pleine dose (Grade 2+)</p>
	SAPL		AVK (INR (2-3)) (Grade 1+)
	<p>MVTE récidivante non provoquée par un facteur transitoire majeur</p> <p>1^{er} épisode de MVTE non provoquée par un facteur transitoire majeur avec une thrombophilie sévère (déficit en AT)</p>		<p>AVK (INR 2-3) (Grade 1+) AOD pleine dose (Grade 1+)</p>
	1 ^{er} épisode d'EP à haut risque non provoquée par un facteur transitoire majeur	Non limitée ² (Grade 2+)	

Facteurs de risque de récurrence TE : ESC 2019

Estimated risk for long-term recurrence ^a	Risk factor category for index PE ^b	Examples ^b
Low (<3% per year)	Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the index VTE event (compared to patients without the risk factor)	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery with general anaesthesia for >30 min • Confined to bed in hospital (only “bathroom privileges”) for ≥3 days due to an acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness • Trauma with fractures
Intermediate (3–8% per year)	Transient or reversible factors associated with ≤10-fold increased risk for first (index) VTE	<ul style="list-style-type: none"> • Minor surgery (general anaesthesia for <30 min) • Admission to hospital for <3 days with an acute illness • Oestrogen therapy/contraception • Pregnancy or puerperium • Confined to bed out of hospital for ≥3 days with an acute illness • Leg injury (without fracture) associated with reduced mobility for ≥3 days • Long-haul flight
	Non-malignant persistent risk factors	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory bowel disease • Active autoimmune disease
	No identifiable risk factor	
High (>8% per year)		<ul style="list-style-type: none"> • Active cancer • One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor • Antiphospholipid antibody syndrome

ESC 2019

Récidives MVTE à l'arrêt du traitement chez les femmes ayant thrombosé sous pilule



Facteurs de risque de récurrence de MVTE

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif Thrombophilies sévères ^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides
Mineur ^d	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite \geq 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Thrombophilie non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.

^c Certains déficits en protéine C ou S avec des taux inférieurs à 30 % pourraient être considérés comme thrombophilie majeure.

^d Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).

Faut-il allonger la durée du traitement anticoagulant?

Récidive de MVTE dans l'étude **PADIS-PE**

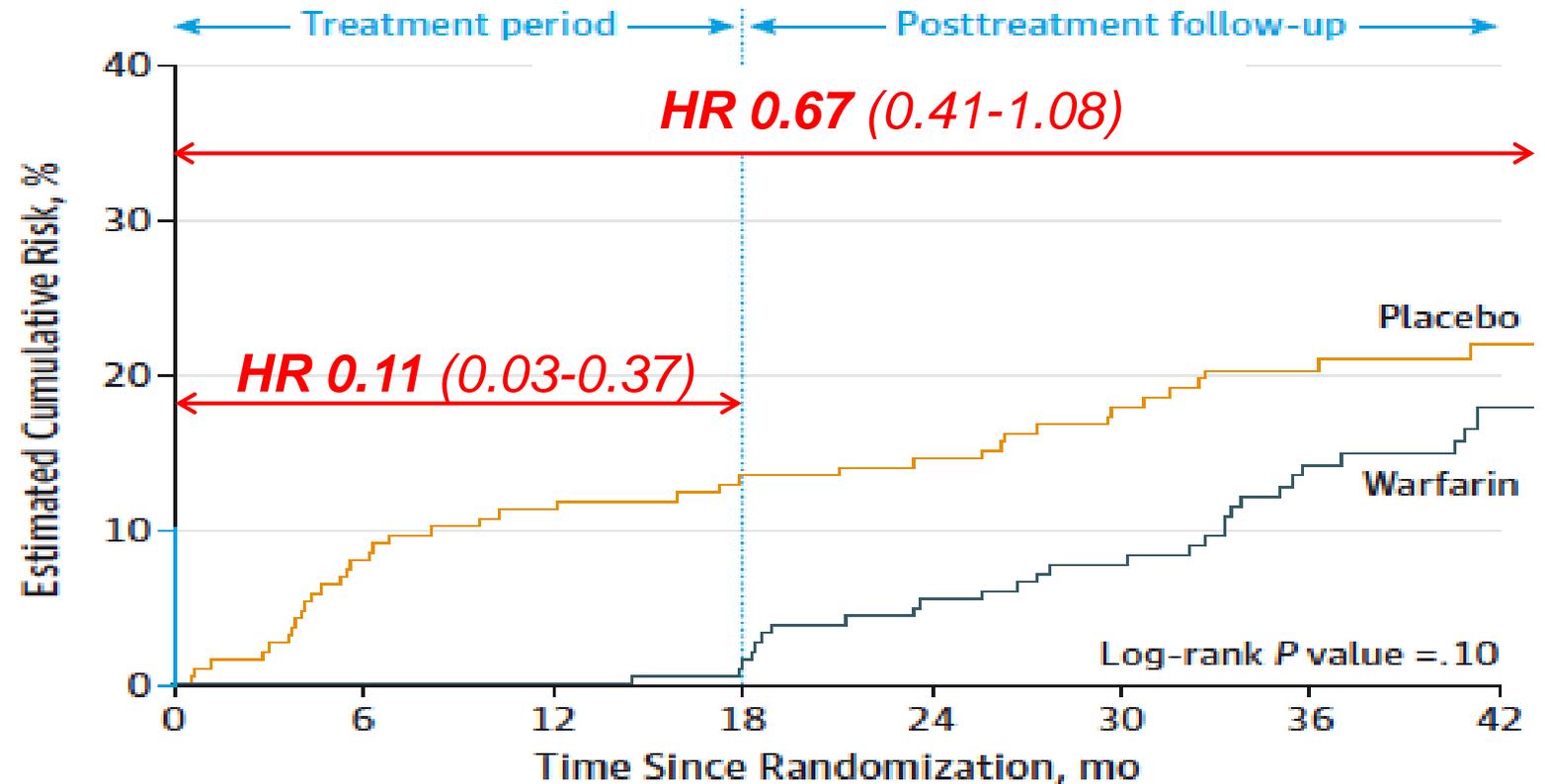
EP non provoquée
anticoagulée 6 mois

Puis
randomisation

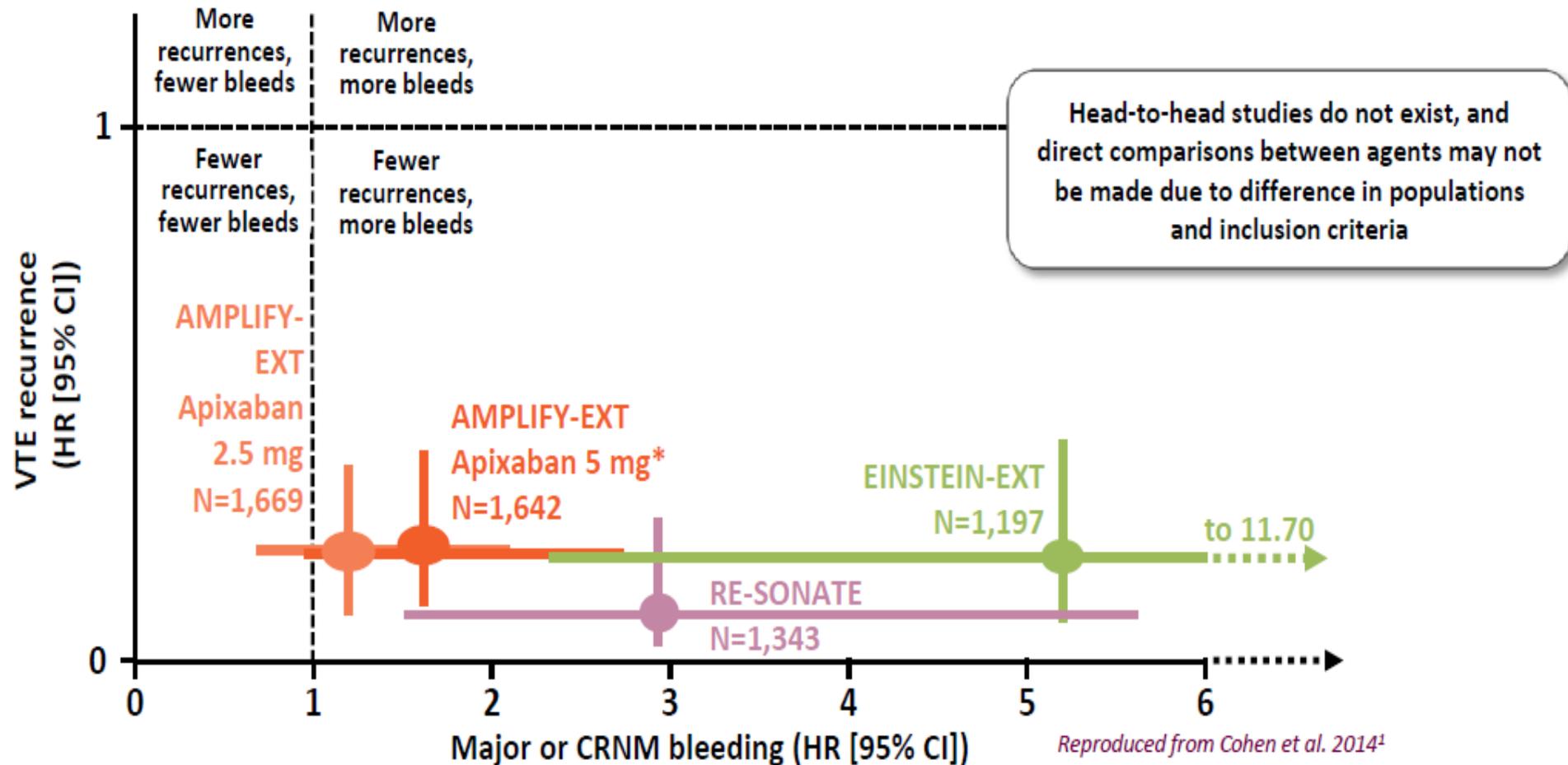
18 mois warfarine

vs.

18 mois placebo



AOD vs placebo en prophylaxie secondaire



Durée de traitement anticoagulant



Modéré	Hommes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur et en l'absence de facteur persistant majeur ³	6 mois ou Non limitée ² (Grade 1+)	<u>6 premiers mois</u> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)
	Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur, en l'absence de facteur persistant majeur et un score HERDOO2 ≥ 2 ³		<u>Après le 6^{ème} mois</u> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose AOD ½ dose (Grade 1+)

Actualités à l'ère du COVID-19

- Traitement anticoagulant des EP hors COVID-19: recommandations 2019
 - Quelle molécule?
 - Cancer
 - Quelle durée?
- Traitement anticoagulant des EP au cours du COVID-19
 - **Quelle molécule?**
 - **Quelle durée?**
 - Quelle prophylaxie?

Traitement curatif

- **ESC 2019, Recos. Françaises 2019**
- EP à risque faible/risque intermédiaire faible: AOD
- EP à risque intermédiaire élevé: HBPM
- EP à haut risque: thrombolyse + HNF
- **Attention Interactions +++++**
- **AOD et anti-viral: lopinavir, ritonavir ou darunavir (taux circulants ↗)**
- **=> Privilégier HBPM à la phase aiguë et AOD si pas de contre-indication et si stabilisé**

Thrombolyse

- Si EP confirmée objectivement +++++
- Etat de choc
- rtPA 100 mg sur 2h ou 0,6 mg/kg sur 15' (max 50 mg)

Quelle durée?

Risque de récurrence thromboembolique	Définition	Durée	Molécule, Dose
Faible	MVTE provoquée par un facteur transitoire majeur: <ul style="list-style-type: none">Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers moisFracture des membres inférieurs dans les 3 derniers moisImmobilisation de plus de 3 jours en contexte médical aigu dans les 3 derniers moiscontraception œstro-progestative, grossesse, <i>post-partum</i>, traitement hormonal de la ménopause par voie orale	3 mois	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)
	Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur et un score HERDOO2 ≤ 1 Femmes ≤ 50 ans avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur	3-6 mois ¹ (Grade 2+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)

Scientific and Standardization Committee communication:
Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment
of venous thromboembolism in hospitalized patients with
COVID-19
J Thromb Haemost. 2020;18:1859–1865.

Alex C. Spyropoulos¹   | Jerrold H. Levy² | Walter Ageno³ | Jean Marie Connors⁴ 

7.1 | Guidance statement 5

VTE treatment in hospitalized COVID-19 patients:

1. Established guidelines should be used to treat patients with confirmed VTE, with advantages of LMWH in the inpatient setting and DOACs in the post-hospital discharge setting. A change from treatment-dose DOAC or vitamin K antagonists (VKA) to in-hospital LMWH should be considered especially for patients in critical care settings or with relevant concomitant medications, and dependent on renal function and platelet counts. Anticoagulant regimens should not change based solely on D-dimer levels.
2. A change of anticoagulant regimen (ie, from prophylactic or intermediate-dose to treatment-dose regimen) can be considered in patients without established VTE but deteriorating pulmonary status or ARDS (50% of respondents).
3. The duration of treatment should be at least 3 months (50% of respondents).

Actualités à l'ère du COVID-19

- Traitement anticoagulant des EP hors COVID-19: recommandations 2019
 - Quelle molécule?
 - Cancer
 - Quelle durée?
- Traitement anticoagulant des EP au cours du COVID-19
 - Quelle molécule?
 - Quelle durée?
 - **Quelle prophylaxie?**

Efficacité de la thromboprophylaxie en réa hors COVID-19

Author (Year)	Population	Number of patients	Diagnosis method	Control	Intervention	DVT (%)			PE (%)		
						Control	Intervention	P-value	Control	Intervention	P-value
Cade 1982 [5]	General ICU patients	119	125Habeled fibrinogen leg scanning for 4-10 days	Placebo	UFH 5,000 UI SC twice daily	NR/NR (29 %)	NR/NR (13 %)	<0.05			
Kapoor et al. 1999 [6]	Medical ICU patients	791	CUS at admission and every 3 days	Placebo	UFH 5,000 UI SC twice daily	122/390 (31 %)	44/401 (11 %)	0.001			
Fraisse et al. 2000 [7]	Exacerbated COPD patients with MV >48 hours	223	CUS weekly and venography before day 21	Placebo	Nadroparin 70 UI anti-factor Xa/kg once daily	24/85 (28 %)	13/84 (15.5 %)	<0.045			
PROTECT 2011 [8]	Medico-surgical ICU patients	3764	CUS at admission, twice weekly, and in case of clinical suspicion	5,000 UI SC UFH twice daily	Dalteparin 5,000 UI SC once daily plus placebo	96/1,873 (5.1 %)	109/1,873 (5.8 %)	0.57	43/1,873 (2.3 %)	24/1,873 (1.3 %)	0.01

ENVIRON 50% DE RÉDUCTION DE RISQUE DE MVTE
(comme en secteur médical conventionnel)

Quelles propositions de thromboprophylaxie?

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle
IMC <30 kg/m ²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux <i>(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)</i>		
IMC ≥30 kg/m ² <u>sans</u> 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 <u>avec</u> 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)			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
ECMO			Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.
Traitement anticoagulant au long cours			
Risque intermédiaire Risque élevé Risque très élevé			<i>*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose... Clcr : Claiance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids m</i>
NB: le risque faible n'est pas représenté			

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

Quelles propositions?

COVID-19 ⁺	Coagulation tests	Standard-dose VTE PPX	Escalated-dose* VTE PPX	Therap. dose anti-coagulation
Outpatient		Consider†		
Inpatient	X			
Ward	X	X		
ICU	X		X	
Confirmed VTE	X			X
Presumed PE‡	X			X
ARDS	X		X	

Suggested approach to COVID-19 patients and coagulopathy. All admitted patients should have baseline PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer, and platelet count. Following these values can give important information regarding status of the coagulation system and safety of using anticoagulation.

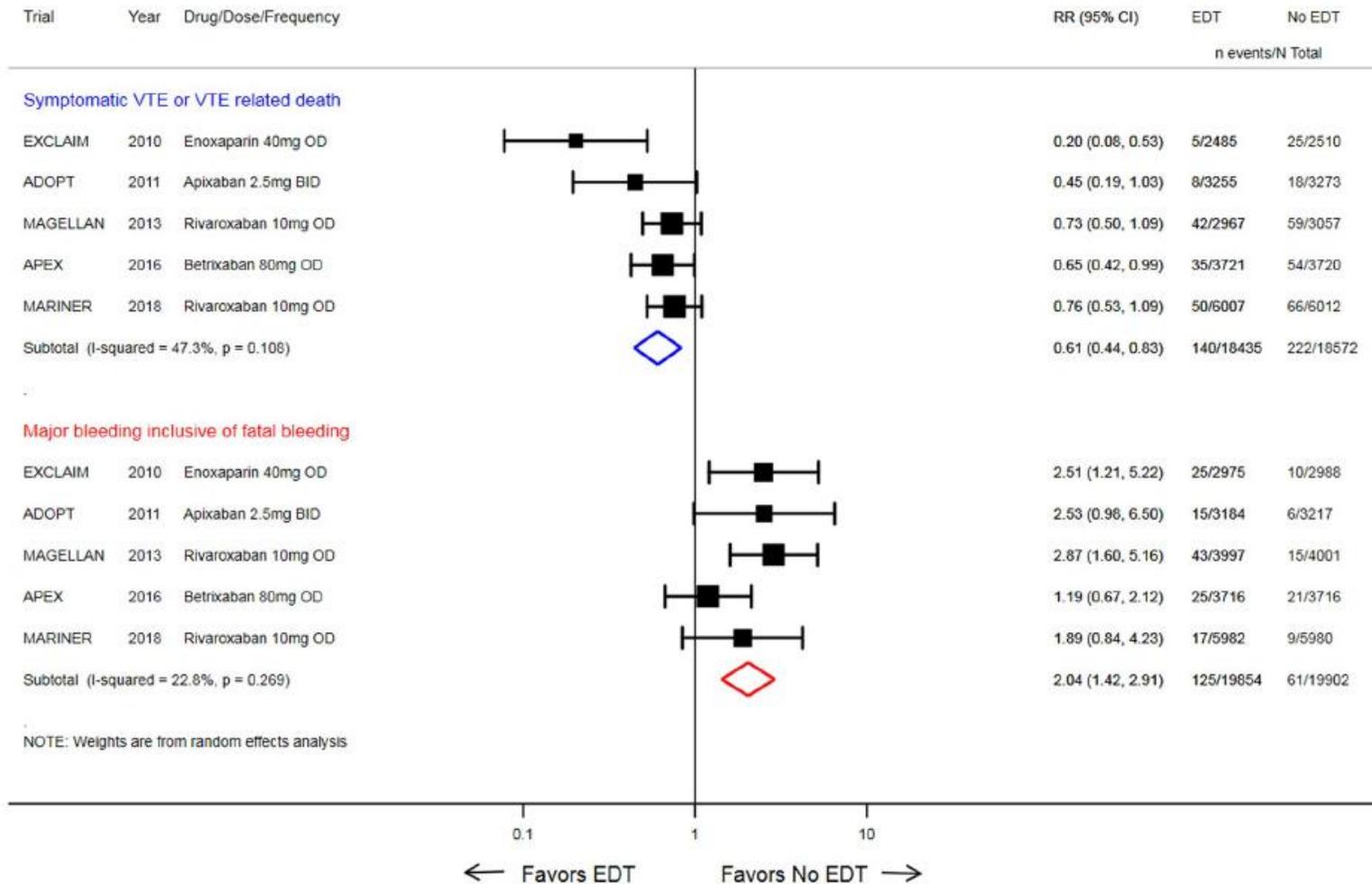
PPX, prophylaxis; Therap., therapeutic.

*There are no data to support the use of an increased anticoagulant dose for prophylaxis, except in small studies in obese patients. Given the increased rates of VTE reported in COVID-19–infected ICU patients, many centers are using increased doses such as one-half the therapeutic dose for these patients. Anticoagulant options include LMWH, UFH, and fondaparinux. Direct oral anticoagulants (DOACs) can also be considered, but intermediate-intensity doses are not clear. Both fondaparinux and DOACs should be used with caution in patients with renal insufficiency due to their longer half-lives.

†Consideration for use of standard-dose VTE prophylaxis in infected patients with morbid obesity or past history of VTE. Although routine use in outpatients is not recommended, use in immobile infected outpatients, especially with other increased risks for VTE, can be considered on a case-by-case basis based on severity of illness or as incorporated into local practice.

‡Presumed PE is based on clinical findings of change in respiratory status, evidence of right-heart strain on echocardiogram, and the inability to obtain imaging.

Extension de la prophylaxie?



+ 4 à 6 semaines
d'HBPM ou AOD

➡ **MVTE**

↗ **saignements**

Quelle durée de prévention ?



SFMV

Société Française
de Médecine Vasculaire

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

Khider L. & Soudet S. et al. J Med Vasc 2020

Si hospitalisés : poursuite de la thrombo-prophylaxie pendant la durée de l'hospitalisation

Si retour à domicile : si pas de signes cliniques et déambulation normale: pas de raison de prolonger

Variation importante du risque : Type d'hospitalisation/caractéristiques du patient

Pour les patients non hospitalisés (SFMV) : HBPM si réduction mobilité

+ un FdR parmi **IMC>30, âge>70, cancer, antécédent MTEV, chir majeure<3 mois**

En sortie d'hospitalisation (Consensus intl JACC) :

- Echographie doppler veineuse raisonnable pour guider la durée de traitement, ????
- Evaluation de la balance bénéfique/risque avant toute prescription,
- Encourager la reprise d'une déambulation / activité physique

Scientific and Standardization Committee communication:
Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment
of venous thromboembolism in hospitalized patients with
COVID-19

J Thromb Haemost. 2020;18:1859–1865.



Alex C. Spyropoulos¹   | Jerrold H. Levy² | Walter Ageno³ | Jean Marie Connors⁴ 

4.1 | Guidance statement 2

VTE prophylaxis in non-ICU hospitalized COVID-19 patients:

1. A universal strategy of routine thromboprophylaxis with standard-dose UFH or LMWH should be used after careful assessment of bleed risk, with LMWH as the preferred agent. Intermediate-dose LMWH may also be considered (30% of respondents).
2. VTE prophylaxis recommendations should be modified based on extremes of body weight, severe thrombocytopenia (ie platelet counts of $50\,000 \times 10^9$ per liter or $25\,000 \times 10^9$ per liter) or deteriorating renal function.

Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19

J Thromb Haemost. 2020;18:1859–1865.



Alex C. Spyropoulos¹   | Jerrold H. Levy² | Walter Ageno³ | Jean Marie Connors⁴ 

5.1 | Guidance statement 3

VTE prophylaxis in sick ICU hospitalized COVID-19 patients:

1. Routine thromboprophylaxis with prophylactic-dose UFH or LMWH should be used after careful assessment of bleed risk. Intermediate-dose LMWH (50% of respondents) can also be considered in high risk patients. Patients with obesity as defined by actual body weight or BMI should be considered for a 50% increase in the dose of thromboprophylaxis. Treatment-dose heparin should not be considered for primary prevention until the results of randomized controlled trials are available.
2. Multi-modal thromboprophylaxis with mechanical methods (ie, intermittent pneumatic compression devices) should be considered (60% of respondents).

Scientific and Standardization Committee communication:
Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment
of venous thromboembolism in hospitalized patients with
COVID-19

J Thromb Haemost. 2020;18:1859–1865.



Alex C. Spyropoulos¹   | Jerrold H. Levy² | Walter Ageno³ | Jean Marie Connors⁴ 

6.1 | Guidance statement 4

Duration of VTE prophylaxis for hospitalized COVID-19 patients:

1. Either LMWH (30%) or a DOAC (ie, rivaroxaban or betrixaban; 30% of respondents) can be used for extended-duration thromboprophylaxis.
2. Extended post-discharge thromboprophylaxis should be considered for all hospitalized patients with COVID-19 that meet high VTE risk criteria. The duration of post-discharge thromboprophylaxis can be approximately 14 days at least (50% of respondents), and up to 30 days (20% of respondents).

Plusieurs essais en cours...

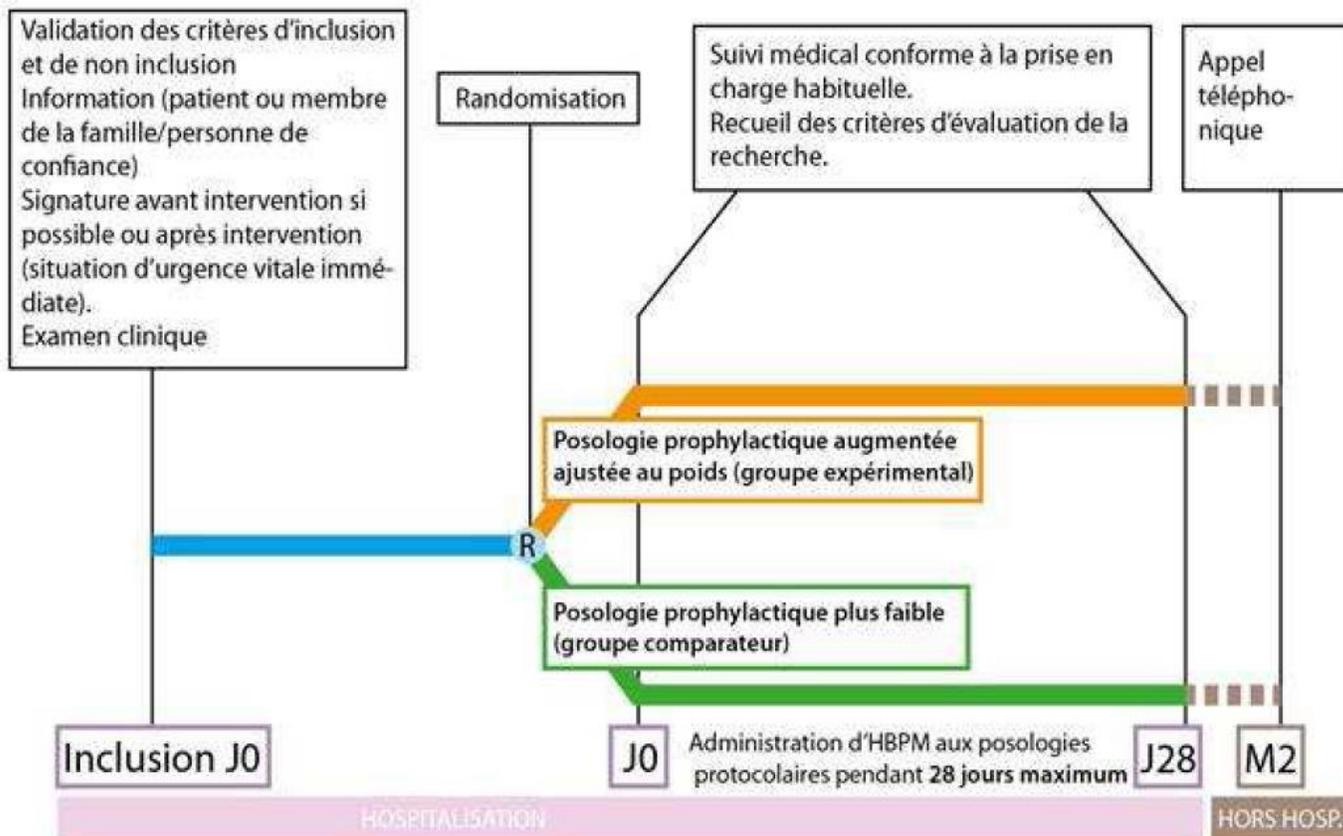
Study acronym or PI	Trial ID	Source registry	Countries	Date of registration	Estimated study completion date
COVID-HEP	NCT04345848	ClinicalTrials.gov	Switzerland	7 April 2020	March 2021
COVIMUNO	NCT04044756	ClinicalTrials.gov	France	7 April 2020	September 2020
COAG					
RAPID COVID COAG	NCT04362085	ClinicalTrials.gov	Canada, Ireland, Saudi Arabia, United States	20 April 2020	December 2020
HeSAcovid	RBR-949z6v	REBEC	Brazil	6 May 2020	July 2020
COALIZAO ACTION	NCT04394377	ClinicalTrials.gov	Brazil	8 May 2020	December 2020
COVID PACT	NCT04409834	ClinicalTrials.gov	United States	28 May 2020	May 2021
Berger et al.	NCT04359277	ClinicalTrials.gov	United States	20 April 2020	April 2021
REMAP-CAP	NCT02735707	ClinicalTrials.gov	Australia, Belgium, Canada, Croatia, France, Germany, Hungary, Ireland, Netherlands, New Zealand, Portugal, Romania, Saudi Arabia, Spain, United Kingdom, United States	20 April 2020 ^b	December 2021
ATTACC	NCT04372589	ClinicalTrials.gov	Brazil, Canada, Mexico, United States	24 April 2020	January 2021
Albaghdadi et al.	NCT04377997	ClinicalTrials.gov	United States	1 May 2020	January 2021
HEP-COVID	NCT04401293	ClinicalTrials.gov	United States	20 May 2020	April 2021
IMPACT	NCT04406389	ClinicalTrials.gov	United States	26 May 2020	June 2021
COVID-19 HD	NCT04408235	ClinicalTrials.gov	Italy	26 May 2020	June 2021
COVI-DOSE	NCT04373707	ClinicalTrials.gov	France	1 May 2020	October 2020 ^a
X-Covid 19	NCT04366960	ClinicalTrials.gov	Italy	24 April 2020	November 2020
Heparin-SARS-CoV2	EUCTR2020-001891-14-ES	EU Clinical Trials Register	Spain	5 May 2020	Not provided
Perepu et al	NCT04360824	ClinicalTrials.gov	United States	13 April 2020	April 2021
IMPROVE-COVID	NCT04367831	ClinicalTrials.gov	United States	27 April 2020	April 2021
COVID-PREVENT	NCT04416048	ClinicalTrials.gov	Germany	2 June 2020	May 2021
ACOVACT	NCT04351724	ClinicalTrials.gov	Austria	10 April 2020	December 2020



COVI-DOSE

Prophylaxie augmentée ajustée au poids

SCHÉMA DE L'ÉTUDE



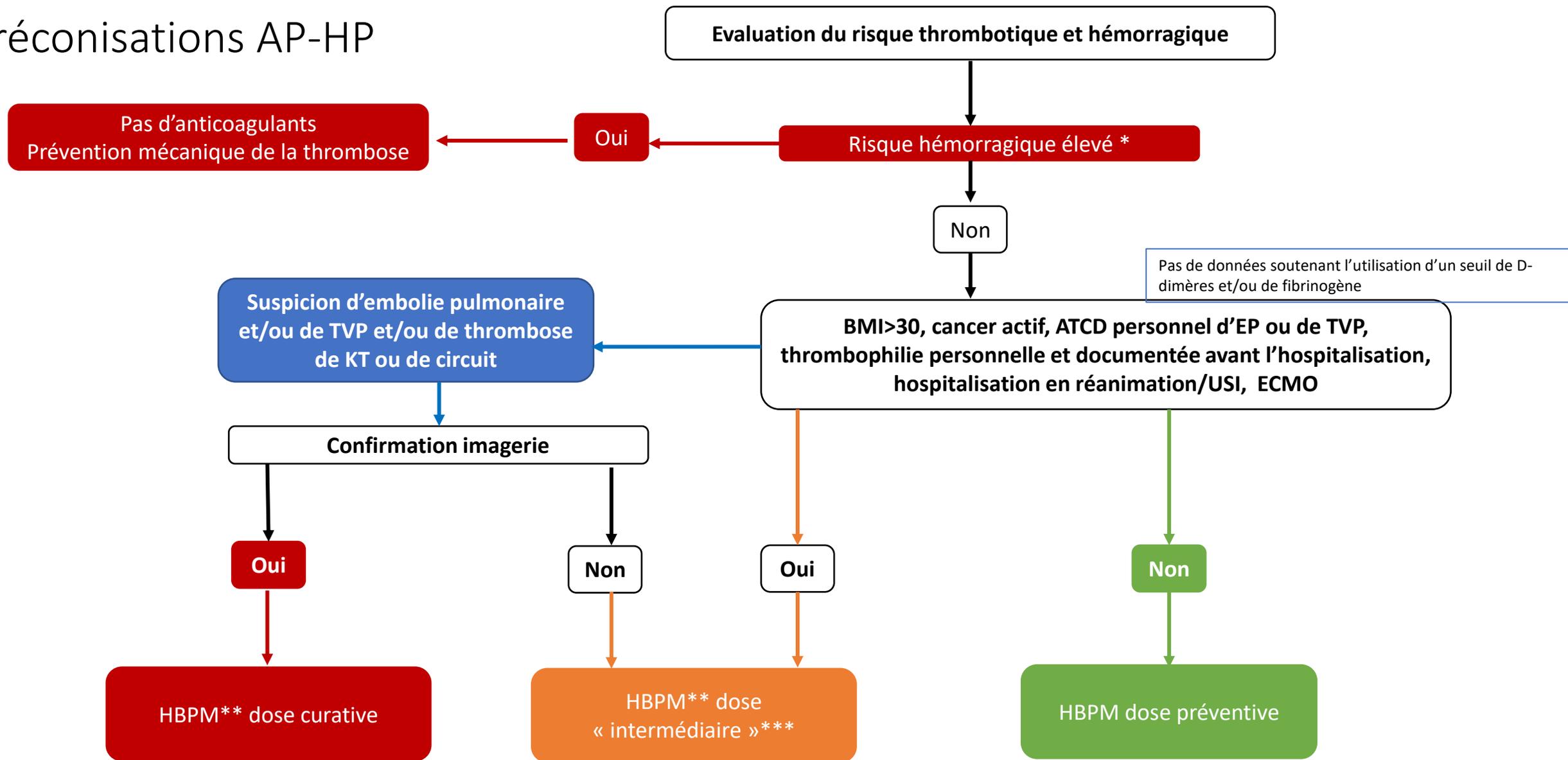
DFG*	POIDS RÉEL	POSOLOGIES AJUSTÉES AU POIDS : TOUS LES PATIENTS
> 30	< 50 kg	4000 UI (0.4 mL) 2x/j
	50 à < 70 kg	5000 UI (0.5 mL) 2x/j
	70 à < 100 kg	6000 UI (0.6 mL) 2x/j
	≥ 100 kg	7000 UI (0.7 mL) 2x/j
15 à 30	Tous les poids	3000 UI (0.3 mL) 2x/j

Prophylaxie faible (Comparateur)

DFG*	POSOLOGIES STANDARDS : SECTEUR DE MÉDECINE	POSOLOGIES INTERMÉDIAIRES : SOINS INTENSIFS/CONTINUUS-RÉANIMATION
> 50	4000 UI (0.4 mL) 1x/j	4000 UI (0.4 mL) 2x/j
30 à 50		
15 à 30	2000 UI (0.2 mL) 1x/j	2000 UI (0.2 mL) 2x/j

602 malades prévus

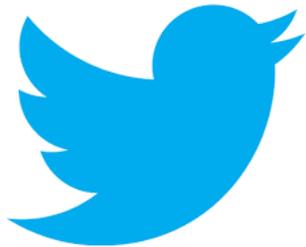
Préconisations AP-HP



- HTA non contrôlée (> 180/110) malgré un traitement anti-HTA iv, hémorragie majeure < 7j ou non résolue, thrombopénie < 75 G/L, anomalies de l'hémostase, INR > 2, autres facteurs de risque
- ** en l'absence de CI aux HBPM
- ***: dose intermédiaire: entre une dose préventive et thérapeutique, le plus souvent dans la littérature, la dose préventive administrée matin et soir



Suivez le CNCH sur le Social Média!
#CNCHcongres



@CNCHcollege



shutterstock.com • 278925056

@CNCHcollege

Si vous voulez devenir Ambassadeur social média CNCH adressez-nous un email à cnch@sfcario.fr