



HAL
open science

COVID19 thromboprophylaxis practice survey in France

Rémi Hermann

► **To cite this version:**

Rémi Hermann. COVID19 thromboprophylaxis practice survey in France. Life Sciences [q-bio]. 2021. dumas-03363521

HAL Id: dumas-03363521

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03363521v1>

Submitted on 4 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3099

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par HERMANN, Rémi, Marie, Michel

Né(e) le 11/02/1993 à Saint Martin d'Hères (38)

Le vendredi 10 septembre 2021

**ENQUETE DE PRATIQUE SUR LA
THROMBOPROPHYLAXIE AU COURS DE L'INFECTION A
COVID19 EN FRANCE**

Sous la direction de : Joël CONSTANS

Membres du jury :

Mme BURA RIVIERE, Alessandra
Mme BOULON, Carine
Mme CHAMPION, Suzanne
M. DE BORTOLI, Marc
M. CONSTANS, Joël

Présidente
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur

Table des matières :

Introduction générale : -----p4
Introduction : -----p5
Matériel et méthodes : -----p7
Résultats : -----p7
Discussion : -----p11
Discussion générale : -----p12
Annexe 1 : protocole du CHU de Dijon -----p15
Annexe 2 : Recommandation du GIHP/GFHT -----p16

Tableau Except Non-ICU -----p8
Tableau Except ICU -----p9
Tableau de Synthèse -----p10

Introduction générale :

Depuis plus d'un an et demi la pandémie du coronavirus n'épargne pas la France. Cette maladie dû au Covid 19, bien que respiratoire au premier plan, se traduit également par une atteinte de la coagulation et, par la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Les patients hospitalisés atteints du coronavirus semblent avoir un taux de maladie thrombo-embolique veineuse plus élevé que les autres patients hospitalisés, d'autant plus en réanimation[1]. La potentielle gravité de ces évènements rendent leur prévention un enjeu majeur dans la prise en charge médicale globale de ces patients.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques tentent d'expliquer cette majoration de MTEV[2]. Des sociétés savantes internationales et françaises ont établi des recommandations portant sur la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en hospitalisation conventionnelle et en réanimation.

L'objet de ce travail est d'identifier les recommandations appliquées en pratique en France, en réanimation et en unités conventionnelles, les variables prises en compte, la recommandation officielle la plus suivie en France.

Nous avons demandé par mail aux membres de la SFMV et de L'AMEVAH de nous transmettre leur protocole utilisé en pratique. Ainsi les variables prises en compte dans ces protocoles ont pu être analysées.

Introduction:

An historic pandemic due to the coronavirus 19 is worsening for more than one year and is not sparing France. Although the predominant symptoms are respiratory, the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCOV2), seems to predispose patients to an increased risk of venous thromboembolism events (VTE).

A meta-analysis found that the risk of venous thromboembolism is high in COVID 19 and associated with a higher risk of mortality. This meta-analysis[1] was performed from 42 studies enrolling 8271 patients, none of which was randomized, and found that the overall VTE rate was 21% (95% CI:17–26%); 5% (95% CI: 3–8%) among non-intensive care unit (ICU) and 31% (95% CI: 23–39%) among intensive care (ICU) patients. These VTE rates are higher than what was expected for hospitalized patients with acute infections. Indeed, previous studies like MEDENOX [2] have shown that patients hospitalized for acute infections have an incidence of VTE by day 14 of 15.5% in a group without thromboprophylaxis and 6.4% in a group assigned to receive 40 mg of enoxaparin.

Moreover, these rates are higher compared to other pulmonary viral infection like H1N1 influenza in 2009 where a study found only 3.4% of VTE events in patients with thromboprophylaxis. [3, p. 1]

VTE rate was consistently higher among ICU versus non-ICU patients, which might suggest a relationship between disease severity and the risk of thromboembolism among SARS-CoV-2 infected patients (5% among non-ICU and 31% among ICU) [1]. Some explanations have been proposed for the increased risk of VTE in COVID-19 [4]:

- The virus enters cells using a membrane protein: the angiotensin conversion enzyme 2 (ACE2).[6] This virus, using ACE2, impairs the natural elimination of angiotensin 2. Angiotensin 2 accumulation may stimulate AT1R receptors on TCD8 lymphocytes, resulting in a massive cytokine liberation.

The virus infection of type II pneumocytes and endothelial cells lead to an increased permeability of the endothelial barrier and to inflammatory response: activation of T-cells, NPCs, macrophages and platelets, release of many cytokines, tissue factor derived from monocytes and PAI-1 (fibrinolysis inhibitor: fibrin accumulation). These inflammatory mechanisms promote the development of VTE [7].

- Development of micro and macrovascular thrombi composed of fibrin, platelets and NETS (extracellular neutrophils traps). NETs are DNA entanglements released by NPCs and composed of nuclear anti-microbial proteins that propagate intra-vascular thrombosis by activating the extrinsic pathway (increasing TF presentation) and intrinsic coagulation (activation of Factor XII) but also by activating platelets.[8].

- Hemostatic abnormalities, including disseminated intravascular coagulation (DIC), occur in patients affected by COVID-19 [9].

- Furthermore, for some critically ill patients: the physiopathology of acute respiratory distress syndrome is also involved in SARS COV 2: [10] [11]. Thrombin generation is

increased by tissue factor coupled with an impaired fibrinolytic response due to elevation in PAI-1[5].

-Finally, these patients have reduced venous flow due to prolonged bed rest, prothrombotic changes, and endothelial damage: the three elements of the Virchow triad [12].

Heparin may alter the biology of the disease not only through its anticoagulant properties (inhibitor of factors Xa and IIa), but also due to its anti-inflammatory effects that promote a quiescent endothelium.[13]

That's why a more aggressive anticoagulation prevention has been proposed for patients with covid 19 than for other hospitalized patients.

In order to adequately prevent this over-risk of VTE disease, several international and French organizations have proposed different models of COVID thromboprophylaxis in ICU or non-ICU, such as the GIHP/GFHT [14], the ISTH [15], the ASH [16], The ESC[17], the American College of Chest Physicians (ACC)[18], the SFMV [19], chinese guidance[20], spanish guidance[21].

We performed a survey in order to answer the following questions:

- What variables are taken into account in local guidelines for the thromboembolism prevention in this respiratory virus?
- What are the differences between these recommendations in ICU or conventional units?
- Which official recommendation is mostly used in hospital services in France?
- Are these recommendations clear enough to be used consistently in practice?

Material and methods:

In order to receive these local protocols used for covid thromboprophylaxis in France, an email was sent to 2 Vascular Medicine Scholarly Societies: Société Française de Médecine Vasculaire: SFMV and AMEVAH: Association des Médecins Vasculaires Hospitaliers. These two vascular medicine societies include many vascular physicians working in hospitals in France and therefore have members who may have been involved in writing the covid thromboprophylaxis protocols used in their hospital service respectively.

This email recommended sending raw protocols concerning Intensive Care Unit or conventional hospitalization. No questionnaire was sent out to avoid investigative bias. The greater the number of protocols collected, the more we would have a clear vision of the practice of Covid thromboprophylaxis in France.

Once these protocols were received, they were analyzed in order to quantify the covid thromboprophylaxis data.

These data were coded in binary form in order to answer the following question: “Does the protocol of this service take this data into account: Yes or No?”

They included variables taken into account in ICU or non-ICU to choose which type of prophylaxis to use: weight, or oxygen as well as other data recommending, for example, an indication for mechanical compression etc.

This binary form was chosen to compare these data. It would not have been clear to detail each of the local recommendations on each data taken into account, as they depend on each other in each protocol and differ between protocols.

Results:

A total of 45 protocols were retrieved for COVID thromboprophylaxis in France (example annex 1). These protocols could involve either only reanimation (5), or only conventional inpatient services (14), or both (26). Of these 45 retrieved protocols, 20 came from CHU, the others from peripheral CH.

These protocols have been sorted into 2 main tables: the first table with protocols for common reanimation and conventional hospitalization units, as well as protocols for reanimation only: table “except non-ICU”. The other table with protocols for common resuscitation and conventional inpatient units and protocols for non-resuscitative services only is “except ICU” table. Protocols from 31 institutions were reported in “except non-ICU”, and from 40 institutions in “except ICU”.

Except non-ICU Institution	Variables for Covid-19 VTE prophylaxis taken into account					ICU variables			Other data				
	Weight /BMI	Oxygen	Risk factor VTE*	Biological parameter	ICU hospitalization	Mechanical ventilation	ECMO	Major inflammation	Enhanced prophylaxis	Anticoagulant monitoring	Mechanical prophylaxis	Post discharge	Recommendation followed ?
CHU Amiens	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	No	No	Yes	SFMV
CHU Dijon, CHU Grenoble	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	GIHP/GIFHT
CHU de Guyanne, CH Carpentras, Dieppe, Narbonne, Perpignan, polynésie Française,	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	GIHP/GIFHT : table
CHU Limoges	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	GIHP/GIFHT
CHU Nice Hôpital Pasteur	Yes	No	No	No	Na	No	No	No	Yes	Yes	No	No	
CHU Poitiers	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	
CHU Reims	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	GIHP/GIFHT
CHU Rennes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
CHU Strasbourg	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	HCSP et COREB
CHU Toulouse	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	No	Yes	
HEGP: AP-HP	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	
Hospices Civils de Lyon	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	GEMMAT
Hôpital Saint André (Réa)	Yes	Yes	Yes	Yes	Na	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	
Hôpital Saint Joseph	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
CH Agen	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	GIHP/GIFHT
CH Chalon sur Saone	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	GIHP/GIFHT
CH Lyon Villeurbanne	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	GEMMAT, GIHP/GIFHT
CH Mulhouse	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	
CH Rodez	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	GIHP/GIFHT, SFMV
CH Saint Nazaire	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	CEMV, GIHP
CH Roanne	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
Clinique de la Sauvegarde Lyon	Yes	No	Yes	Yes	Na	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	ISTH, Thromb heamost
HIA Percy	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	
Hôpital Archet Nice	Yes	No	No	No	Na	No	No	No	Yes	No	No	No	
Réanimation médipole Lyon	Yes	No	No	No	Na	No	No	No	No	No	No	No	
TOTAL : 31 : %	100%	61%	74%	81%	42%	52%	48%	71%	94%	74%	19%	48%	

Except ICU	Variables for Covid-19 VTE prophylaxis taken into account					ICU variables				Other data			
Institution	Weight/ BMI	Oxygen	Risk factor VTE*	Biological parameter	ICU hospitalization	Mechanical ventilation	ECMO	Major inflammation**	Enhanced prophylaxis	Anticoagulant monitoring	Mechanical prophylaxis	Post discharge	Recommendation followed?
CHU Amiens	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	No	No	Yes	SFMV
CHU Caen	Yes	No	No	Yes	Na	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	
CHU Dijon, CHU Grenoble	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	GIHP/GIFHT
CHU de Guyanne, CH Carpentras, Dieppe, Narbonne, Perpignan, Polynésie française	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	GIHP/GIFHT : table
CHU Limoges	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	GIHP/GIFHT
CHU de Martinique, CHRO	Yes	Yes	Yes	Yes	Na	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	GIHP/GIFHT
CHRU Nancy	Yes	No	No	Yes	Na	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	
CHU Poitiers	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	
CHU Reims	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	GIHP/GIFHT
CHU Rennes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
CHU Saint Etienne	Yes	No	No	No	Na	No	No	No	No	No	No	No	
CHU Strasbourg	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	HCSP et COREB
CHU Toulouse	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	No	Yes	
HEGP : AP-HP	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	
Hopital Saint Joseph	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
Hospices Civils de Lyon	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	GEMMAT
CH Agen	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	GIHP/GIFHT
CH Auch	Yes	Yes	Yes	No	Na	No	No	No	Yes	No	No	Yes	ECDC
CH Chalon sur Saone	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	GIHP/GIFHT
CH Le Mans	Yes	No	Yes	No	Na	No	No	No	No	No	Yes	Yes	
CH Les sables d'Olonne	Yes	Yes	Yes	Yes	Na	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	
CH Libourne	Yes	No	No	Yes	Na	No	No	No	Yes	No	No	No	
CH Lyon Villeurbanne	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	GEMMAT, GIHP/GIFHT
CH Memorial saint-Lo	Yes	No	Yes	No	Na	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	
CH Mulhouse	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	
CH Roanne	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
CH Rodez	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	GIHP/GIFHT, SFMV
CH Saint Nazaire	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	CEMV, GIHP
CH Tourcoing	Yes	No	No	No	Na	No	No	No	No	Yes	No	No	
CH Versailles	Yes	No	No	Yes	Na	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	GIHP/GIFHT
Clinique de la Sauvegarde Lyon	Yes	No	Yes	Yes	Na	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	ISTH, Thromb heamost
HIA Percy	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	
Hôpital Suisse Issy les Moulineaux	Yes	Yes	No	Yes	Na	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	
TOTAL : 40 : %	100%	58%	70%	80%	42%	40%	38%	68%	90%	73%	25%	43%	

Synthesis	Variables for Covid-19 VTE prophylaxis taken into account				ICU variables				Other data			
	Weight/BMI	Oxygen	Risk factor VTE*	Biological parameter	ICU hospitalization	Mechanical ventilation	ECMO	Major inflammation**	Enhanced prophylaxis	Anticoagulant monitoring	Mechanical prophylaxis	Post discharge
Hospitalization and common : except ICU : 31	100%	58%	70%	80%	42%	40%	38%	68%	90%	73%	25%	43%
ICU and common : except non-ICU: 40	100%	61%	74%	81%	42%	52%	48%	71%	94%	74%	19%	48%

*active cancer or thrombophilia or TVE history or Age

**elevated fibrinogen or CRP

Of the 31 “except non-ICU” protocols 25 were different and of the 40 “except ICU” protocols 33 were different from the different data considered in the recommendations.

In both tables, all the retrieved protocols included a weight recommendation. 80% of “except ICU” protocols and 81% of “except ICU” protocols considered biological parameters such as d-dimers in their recommendation for COVID thromboprophylaxis, 40% and 52% for mechanical ventilation, 38% and 48% for ECMO. 90% and 94% referred to enhanced thromboprophylaxis.

Only 25% and 19% protocols respectively had recommendations on the place of mechanical compression and 43% and 48% on thromboprophylaxis when leaving the hospital structure.

Of the 24 protocols referring to an official recommendation, 18 referred to the recommendation of GIHP/GFHT (75% of these protocols, recommendation in annex.

Discussion:

The data in both tables were substantially the same as many protocols were common for both reanimation and non- reanimation units. The main differences concerned the presence of a recommendation on mechanical ventilation: 52% vs 40%, a difference of 12% in favor of non-UIC except; ECMO: 38% vs 48%: difference of 10% in favor of non-UIC except. These differences were expected given that mechanical ventilation or ECMO are problems of the reanimation unit.

Seven parameters were taken into account in more than 50% of Covid thromboprophylaxis recommendations in France (weight, oxygen, risk factor VTE, biological parameter, major inflammation, enhanced prophylaxis, anticoagulant monitoring). Use of a large number of parameters could also be criticized because it complicates the practical implementation of a treatment as basic as VTE prevention, while only bed rest, MTEV risk factors and acute disease are usually considered in other pathologies.

Whether in ICU or not, the mostly used official recommendation was GIHP/GFHT (75%). This is in part explained by the resumption of this recommendation by the SFAR (the French anesthesia- reanimation society, which has a considerable influence in medicine in France, particularly for pathologies often needing reanimation such as SARS CoV2.

Moreover, these data highlight that some parameters of major importance in the practical prevention of VTE are taken into account in less than 50% of protocols in France. Indeed, the action to be taken after hospitalization appears in only 43% of the protocols of except ICU and in 48% of the protocols of except non-ICU. However, post-hospitalization strategy is the objective of the SFMV recommendation and is mentioned by GIHP/GFHT.

The main hypothesis of this lack of post-hospitalization recommendation probably comes from the mostly used recommendation of the GIHP/GFHT (annex 2). Indeed, this very comprehensive recommendation is of a text specifying the actions to be taken in thromboprophylaxis covid for many variables and situations, and including post hospital thromboprophylaxis. This recommendation concludes with a very complete and functional table, but which cannot include all the textual recommendations upstream. Unfortunately, for the sake of practical simplification, many of the protocols we received were based only on this final table, which specified, for example, what to do in the case of ECMO or mechanical ventilation but not what to do when leaving hospital, while this is an important course of action to guide city medicine in the overall management of Covid-19 patients.

Finally, this collection of data highlighted a very great diversity in the protocols used between the different hospitals, although sometimes involving minimal changes:

among the 31 protocols “except non-ICU”, 25 were different, and of the 40 “except ICU” protocols 33 were different. This underlines a lack of uniformity between the different hospital centers and may be partly explained by the fact that there are many formal recommendations written by national and international scholarly societies with significantly different protocols. The protocols used in practice are most often a mix of some of these official recommendations.

In our study, we found that the use of advanced prophylaxis was mentioned in more than 90% of protocols. A study [22], in critically ill patients, found that therapeutic anticoagulation did not improve hospital survival or days free of organ support compared to usual care pharmacological thromboprophylaxis. Another study described the prevalence and safety of enhanced thromboprophylaxis in Intensive Care Unit: enhanced thromboprophylaxis was independently associated with significant reduction in ICU mortality, but not an increased risk of critical hemorrhage.[23]. Another study [24] also found that intermediate dosage appears to have a positive impact on COVID-19 inpatients' prognosis by inhibiting both coagulation and inflammatory cascades.

It should be noted that less than a quarter of the practical protocols collected (25% and 19%) gave recommendations on the place of mechanical compression. The latter is used when the risk of bleeding is higher than the risk of thrombosis in a patient. In fact, it seems in studies that the risk of hemorrhages is major in covid patients: in this multicentric study the overall bleeding rates were 4.8% (95% CI, 2.9-7.3) and the radiographically confirmed VTE rate was also 4.8% (95% confidence interval [CI], 2.9-7.3) in ICU and Non-ICU patients treated with preventive anticoagulation [25]. Thus, it might be interesting to give more prominence to recommendations on the place of mechanical compression in these patients. In view of these results, it is mandatory to perform randomized clinical trials such as the study started in Nancy by professor Stephane Zuily because there are plenty of recommendations but no evidence-based data in the field.

Discussion générale :

Cette enquête de pratique de la thromboprophylaxie Covid en France a identifié différents paramètres que nous pouvons prendre en compte afin d'optimiser la prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez ces patients atteints.

-Nous notons un besoin de standardiser les recommandations entre les hôpitaux français.

-Il y a un possible intérêt à réduire le nombre de paramètres à prendre en compte pour la prévention des MTEV dans le but d'une meilleure prise en charge pratique.

-Il serait intéressant d'ajouter des recommandations locales portant sur la conduite à tenir en sortant d'hospitalisation et sur la place de la compression mécanique.

Des essais cliniques randomisés sont nécessaires afin d'étudier le réel impact de ces protocoles de thromboprophylaxie.

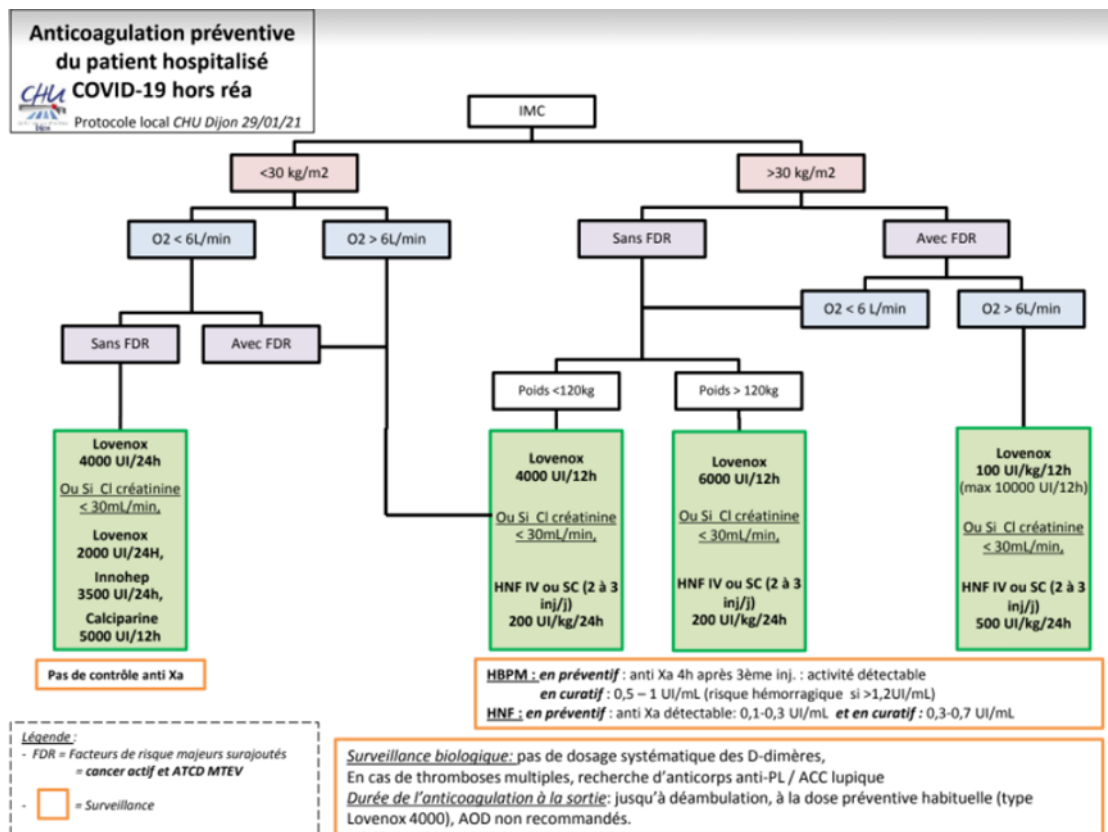
Bibliography:

- [1] M. B. Malas, I. N. Naazie, N. Elsayed, A. Mathlouthi, R. Marmor, et B. Clary, « Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis », *EClinicalMedicine*, vol. 29, déc. 2020, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
- [2] R. Alikhan *et al.*, « Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Acute Medical Illness: Analysis of the MEDENOX Study », *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, n° 9, p. 963, mai 2004, doi: 10.1001/archinte.164.9.963.
- [3] P. E. Bunce, S. M. High, M. Nadjafi, K. Stanley, W. C. Liles, et M. D. Christian, « Pandemic H1N1 Influenza Infection and Vascular Thrombosis », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 52, n° 2, p. e14-e17, janv. 2011, doi: 10.1093/cid/ciq125.
- [4] H. K. Siddiqi, P. Libby, et P. M. Ridker, « COVID-19 – A vascular disease », *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 31, n° 1, p. 1-5, janv. 2021, doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
- [5] M. E. Colling et Y. Kanthi, « COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms », *Vasc. Med.*, vol. 25, n° 5, p. 471-478, oct. 2020, doi: 10.1177/1358863X20932640.
- [6] R. Yan, Y. Zhang, Y. Li, L. Xia, Y. Guo, et Q. Zhou, « Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 », *Science*, vol. 367, n° 6485, p. 1444-1448, mars 2020, doi: 10.1126/science.abb2762.
- [7] T. Iba et J. H. Levy, « Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 16, n° 2, p. 231-241, 2018, doi: 10.1111/jth.13911.
- [8] B. J. Barnes *et al.*, « Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps », *J. Exp. Med.*, vol. 217, n° 6, p. e20200652, avr. 2020, doi: 10.1084/jem.20200652.
- [9] N. Tang, D. Li, X. Wang, et Z. Sun, « Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 4, p. 844-847, avr. 2020, doi: 10.1111/jth.14768.
- [10] Z. Xu *et al.*, « Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 4, p. 420-422, avr. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [11] R. Blondonnet, J.-M. Constantin, V. Sapin, et M. Jabaudon, « A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome », *Dis. Markers*, vol. 2016, p. 3501373, 2016, doi: 10.1155/2016/3501373.
- [12] S. Ahmed, O. Zimba, et A. Y. Gasparyan, « Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad », *Clin. Rheumatol.*, p. 1-15, juill. 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05275-1.
- [13] T. J. Poterucha, P. Libby, et S. Z. Goldhaber, « More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? », *Thromb. Haemost.*, vol. 117, n° 3, p. 437-444, févr. 2017, doi: 10.1160/TH16-08-0620.
- [14] « Propositions du GFHT/GIHP pour le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 – Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose ». <https://site.geht.org/actu/propositions-du-gfht-gihp-pour-le-traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19/> (consulté le juill. 21, 2021).
- [15] J. Thachil *et al.*, « ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, n° 5, p. 1023-1026, 2020, doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
- [16] « COVID-19 and VTE-Anticoagulation - Hematology.org ». <https://www.hematology.org:443/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> (consulté le avr. 01, 2021).
- [17] « ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic ». <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC->

- COVID-19-Guidance, <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> (consulté le juill. 25, 2021).
- [18] « Recent Trials of Antithrombotic Therapy for COVID-19 Patients », *American College of Cardiology*. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2021/04/13/19/05/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2ften-points-to-remember%2f2021%2f04%2f13%2f19%2f05%2frecent-randomized-trials-of-antithrombotic> (consulté le juill. 25, 2021).
- [19] L. Khider *et al.*, « 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 », p. 4.
- [20] Z. Zhai *et al.*, « Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines », *Thromb. Haemost.*, vol. 120, n° 06, p. 937-948, juin 2020, doi: 10.1055/s-0040-1710019.
- [21] D. Vivas *et al.*, « Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology », *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.*, vol. 73, n° 9, p. 749-757, sept. 2020, doi: 10.1016/j.rec.2020.04.025.
- [22] T. Remap-Cap, ACTIV-4a, A. Investigators, et R. Zarychanski, « Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report », *medRxiv*, p. 2021.03.10.21252749, mars 2021, doi: 10.1101/2021.03.10.21252749.
- [23] A. Lavinio *et al.*, « Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units », *Crit. Care*, vol. 25, p. 155, avr. 2021, doi: 10.1186/s13054-021-03543-3.
- [24] G. Poulakou *et al.*, « Beneficial Effects of Intermediate Dosage of Anticoagulation Treatment on the Prognosis of Hospitalized COVID-19 Patients: The ETHRA Study », *Vivo Athens Greece*, vol. 35, n° 1, p. 653-661, févr. 2021, doi: 10.21873/invivo.12305.
- [25] H. Al-Samkari *et al.*, « COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection », *Blood*, vol. 136, n° 4, p. 489-500, juill. 2020, doi: 10.1182/blood.2020006520.

Annexes :

1/ Exemple of protocol : CHU Dijon :



2/ Recommendation of the GIHP/GFHT:

TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT

Version courte (3 avril 2020)

Sophie Susen¹, Charles Ambroise Tacquard², Alexandre Godon³, Alexandre Mansour⁴, Delphine Garrigue⁵, Philippe Nguyen⁶, Anne Godier⁷, Sophie Testa⁸, Pierre Albaladejo⁹, Yves Gruel¹⁰, au nom du GIHP et du GFHT.

¹CHU Lille, ²CHU Strasbourg, ³CHU Grenoble, ⁴CHU Rennes, ⁵CHU Strasbourg, ⁶CHU Reims, ⁷HEGP, Paris, ⁸CHU Strasbourg, ⁹AO Istituti Ospitalieri, Cremona, Italie, ¹⁰CHU Grenoble, ¹¹CHU Tours.

PREAMBULE

Chez les patients hospitalisés avec COVID-19, la prévention de la maladie thromboembolique par une HBPM est l'option de choix, mais il est vraisemblable que les posologies validées en médecine soient fréquemment insuffisantes, et notamment dans les formes sévères et en cas d'obésité.

De plus, plusieurs observations récentes en France et en Italie soutiennent qu'une embolie pulmonaire sévère est très fréquente chez les patients covid-19 hospitalisés, avec une incidence d'événements supérieure à 10% en réanimation (données non publiées, Strasbourg, Lille, Grenoble, Cremona-Italie).

La surveillance biologique, en particulier des paramètres de l'hémostase, est une aide pour le traitement des patients, puisque certaines anomalies (notamment l'augmentation de la concentration des D-Dimères) sont associées aux formes cliniques les plus sévères et à un risque thrombotique majoré. Le dépistage précoce de ces anomalies potentiellement prédictives peut donc contribuer à une prescription optimisée du traitement anticoagulant.

Dans ce contexte, et malgré l'absence de données probantes publiées, le GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périnopératoire) et le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose), ont rédigé des propositions sur la prévention de la maladie thromboembolique et les modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients avec COVID-19 hospitalisés afin d'apporter rapidement une aide à la décision.

Ces propositions regroupées en 4 objectifs, résumées dans le tableau joint, seront révisées 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) thromboemboliques majeurs surajoutés**, et notamment : un **cancer actif** (traitement au cours des 6 derniers mois), **des antécédents personnels récents (< 2 ans) d'événement thromboembolique**. D'autres facteurs de risque peuvent être considérés (âge >70 ans, allitement prolongé, post-partum, contraception orale combinée...).

1

UI/24h SC pour une Clr entre 15 et 30 ml/min ou tinzaparine 3500 UI/24h SC pour une Clr entre 20 et 30 ml/min.

3. **Chez les patients traités par HBPM à dose prophylactique standard**, il est recommandé de NE PAS surveiller l'activité anti-Xa.

4. **En cas de risque thrombotique élevé**, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000 UI/12h SC ou 6000 UI/12h SC si poids > 120 kg. En cas d'insuffisance rénale (Clr < 30ml/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24h.

5. **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, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage (valeur seuil variable selon l'HBPM) exposant à un risque hémorragique plus élevé.

6. **En cas de risque thrombotique très élevé, il est proposé de prescrire une héparinothérapie curative** par une HBPM, par exemple enoxaparine à la dose de 100 UI/kg/12h SC, ou par HNF à la dose de 500 UI/kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère.

7. **Chez tous les patients obèses (IMC > 30 kg/m²)**, le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine proposées sont:
 - a. enoxaparine 4000 UI/12h ou 6000 UI/12h si poids > 120 kg.
 - b. avec un FDR surajouté et ONHD ou ventilation artificielle : enoxaparine 100 UI/kg (poids réel)/12h SC sans dépasser 10 000 UI/12h ou HNF 500 UI/kg/24 h.

8. **Chez tous les patients sous HNF**, 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 lors d'un traitement prophylactique renforcé (dose de départ 200 UI/kg/24h), et entre 0,5 et 0,7 UI/ml lors d'un traitement curatif (dose de départ 500 UI/kg/24h).

9. **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 HNF dès l'initiation de l'ECMO (indépendamment du débit d'ECMO), pour un objectif d'anti-Xa entre 0,5 et 0,7 UI/mL.

10. **En cas de syndrome inflammatoire ou d'hypercoagulabilité marqués** (par exemple : fibrinogène > 8 g/L ou D-dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml) ou d'augmentation rapide de la concentration des D-Dimères, une héparinothérapie curative est proposée même en l'absence de thrombose clinique en tenant compte du risque hémorragique.

11. **Sous HNF**, il est recommandé de surveiller au moins toutes les 48 heures la numération plaquettaire. Une diminution de celle-ci de plus de 40% entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour de traitement impose un bilan de CIVD et la recherche d'une thrombopénie induite par l'héparine.

12. **En cas de défaillance multiviscérale, ou de coagulopathie de consommation** avec diminution brutale de la concentration en fibrinogène, de la numération plaquettaire et du

3

2. **Définir et caractériser les facteurs de risque thrombotiques qui paraissent déterminants lors d'un COVID-19**

- La sévérité du COVID-19 reflétée par l'intensité du traitement : absence d'oxygénothérapie (O₂), oxygénothérapie, oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD) ou ventilation artificielle.

- L'indice de masse corporelle (IMC)

3. **En déduire 4 niveaux de risque thromboembolique (tableau):**

- a. **Risque faible** : patient non hospitalisé avec IMC < 30 kg/m² sans FDR surajouté.
- b. **Risque intermédiaire** : IMC < 30 kg/m² avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'ONHD ni de ventilation artificielle.

- c. **Risque élevé** :

- IMC < 30 kg/m² avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle

- IMC > 30 kg/m² sans FDR surajouté

- IMC > 30 kg/m² avec FDR surajouté, sans nécessité d'ONHD ni de ventilation artificielle

- d. **Risque très élevé** :

- IMC > 30 kg/m² avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle

- ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle)

- Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles

- Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale

- Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité

(par ex : fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml)

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

1. Contrôler au minimum toutes les 48h les paramètres d'hémostase suivants : numération plaquettaire, temps de Quick (TQ ou 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 pour le diagnostic d'une CIVD la concentration des monomères de fibrine (si dosage disponible), des facteurs II et V, et de l'antithrombine.

OBJECTIF # 3 PRESCRIRE UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LES PATIENTS AVEC COVID-19

1. **Chez tous les patients hospitalisés**, il est proposé de relayer les traitements anticoagulants oraux, AVK ou AOD (risque d'instabilité et interactions médicamenteuses), par une héparinothérapie curative.

2. **En cas de risque thrombotique intermédiaire**, il est proposé de prescrire une prophylaxie par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : par exemple, enoxaparine 4000 UI/24h SC ou tinzaparine 3500 UI/24h SC. Le fondaparinux 2,5 mg/24h SC est une alternative si la clairance de la créatinine (Clcr) est supérieure à 50 ml/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère, on peut proposer comme alternative à la calciparine : enoxaparine 2000

1

2

taux de facteur V, il est proposé de réévaluer la posologie de l'héparinothérapie, ces événements étant associés à une majoration du risque hémorragique.

13. **La durée et l'intensité de la thromboprophylaxie** seront réévaluées en fonction de la sévérité de l'infection et des facteurs de risque.

OBJECTIF # 4 APPLIQUER D'AUTRES MESURES QUE LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE

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 : numération plaquettaire, fibrinogène, D-Dimères et activité anti-Xa) pour une adaptation posologique rapide de l'héparinothérapie.

3. Suspecter une embolie pulmonaire chez tout patient présentant brutalement une aggravation respiratoire ou hémodynamique notamment en cas de dysfonction cardiaque droite.

4. Un echo-doppler veineux des membres inférieurs est à considérer lors de toute aggravation clinique inexpliquée, 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. La compression pneumatique intermittente (CPI) est une option à discuter.

7. En cas de thrombose chez un patient jeune et sans facteur de risque surajouté, un bilan de thrombophilie constitutionnelle pourra être envisagé après guérison. Un syndrome des anticorps antiphospholipides pourra être recherché, plus tôt, et quel que soit l'âge en cas de forte suspicion (thromboses itératives, survenant sous héparinothérapie curative, ou allongement inexpliqué du TCA).

4

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

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
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>			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m ² sans 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			- HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30kg/m ² avec 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) ECMO	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 Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

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

NB: le risque faible n'est pas représenté

Titre : Enquête de pratique sur la thromboprophylaxie au cours de l'infection à covid19 en France

Résumé :

Introduction : Les patients hospitalisés atteints du coronavirus semblent avoir un taux de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) plus élevé que les autres patients hospitalisés.

Des sociétés savantes ont établi des recommandations portant sur la prévention de la MTEV chez ces patients. L'objet de ce travail est d'identifier les recommandations appliquées en pratique en France, en réanimation et en unités conventionnelles, les variables prises en compte, la recommandation officielle la plus suivie en France.

Matériel et méthodes : Nous avons récupéré des protocoles utilisés en pratique par des membres de la SFMV et de L'AMEVAH. Les variables prises en compte dans ces protocoles ont été mises sous forme de tableau, pour la réanimation et pour les unités non réanimatoire, avec réponse binaires « oui/non » à la question suivante **“Est-ce que le protocole prend en compte cette donnée relative à la thromboprophylaxie covid ?”**

Résultats : Plus de 90% des protocoles récupérés donnaient une recommandation à une thromboprophylaxie majorée. Moins de 25% des protocoles avaient des recommandations sur la place de la compression mécanique et, moins de 48% sur la conduite à tenir en sortie d'hospitalisation. Sept paramètres avaient une recommandation dans plus de 50% des protocoles.

Discussion : Nous pourrions suggérer de donner plus de recommandations sur la conduite à tenir en sortie d'hospitalisation, et bien sûr de réaliser des essais cliniques pour apporter des données factuelles qui manquent aujourd'hui.

La recommandation la plus utilisée est celle de la GIHP/GFHT, reprise par la SFAR. Cette recommandation a souvent été reprise de manière plus simplifiée (tableau récapitulatif uniquement)

Il existe de nombreuses différences dans les recommandations officielles, responsables d'une grande hétérogénéité dans les protocoles utilisés.

Mots clés : [Thromboprophylaxie], [Covid19], [enquête de pratique], [prévention MTEV]

Title : COVID19 thromboprophylaxis practice survey in France

Abstract :

Introduction: Hospitalized patients with coronavirus seems to have a higher rate of venous thromboembolism event (VTE) than other hospitalized patients.

Scientific societies proposed different models of COVID thromboprophylaxis.

The aim of this work is to identify the recommendations applied in practice in France, in intensive care unit (ICU) and in hospitalization, the variables taken into account, the official recommendation most followed.

Material and methods: We recovered protocols used in practice from SFMV and AMEVAH members. Formatting of the recovered data into tables adapted to the practice of ICU or Non-ICU, answering the question: **“Does the protocol of this service take this data into account: Yes or No?”**

Results: More than 90% of protocols recovered gave a recommendation for increased thromboprophylaxis. Less than 25% of protocols had recommendations on the place of mechanical compression and, less than 48% had post hospital strategy. Seven parameters had a recommendation in more than 50% of protocols.

Discussion: We suggest to add local recommendations on post hospitalization strategy.

The mostly used official recommendation was GIHP/GFHT, taken up by the SFAR. This recommendation has often been more simplified (summary table only).

Many differences in official recommendations, responsible for a great heterogeneity in the protocols used in practice.

Keywords : [Thromboprophylaxis], [Covid19], [practice survey], [VTE prevention]

MEDECINE VASCULAIRE
UNIVERSITE DE BORDEAUX