



COVID-19

COVID et maladie veineuse thrombo- embolique

Francis Couturaud
EA3878-GETBO
CHRU Brest

La SFC répond à vos questions



Dr. Couturaud reports having received:

Industrial

research grant support from Pfizer, Bristol-Myers Squibb and fees for board memberships or symposia from Bayer, Astra Zeneka, BMS, Daiichi Sankyo, Boehringer, GSK and having received travel support from Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, Bristol-Myers Squibb, MSD, GSK, Roche, Novartis and Actelion.

Foundations, public:

Fondation des maladies rares
PHRC nationaux, interrégionaux
Fond de dotation Archipel
Fond de dotation INNOVEO (CHRU Brest)



Quel mécanisme physiopath ?

Quel risque ?

en USI/réa

en service conventionnel

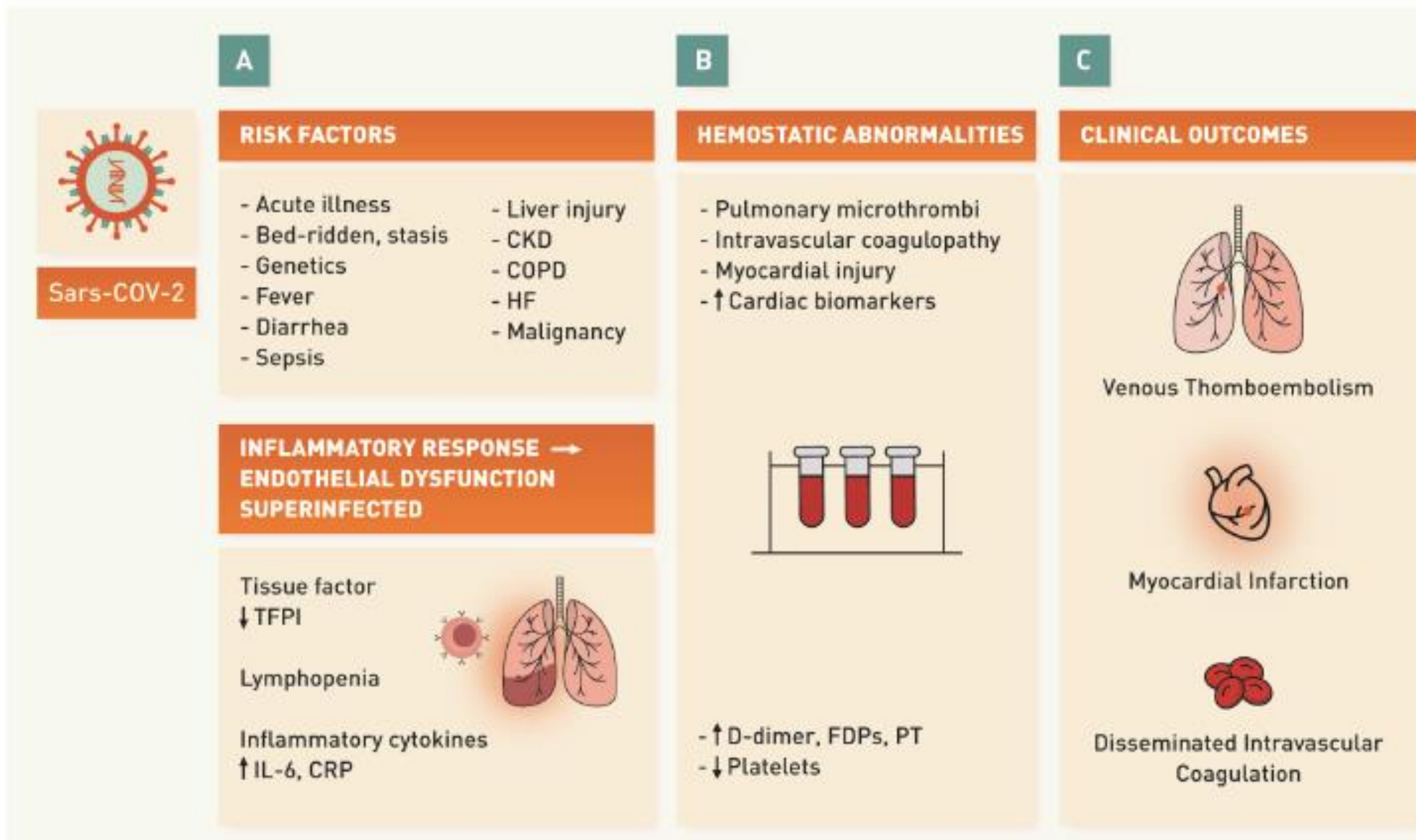
à l'admission

Comment diagnostiquer ?

Quel traitement préventif ?

Quel traitement curatif, et aussi durée de traitement

COVID et MVTE



Sepsis Associated with Coagulopathy

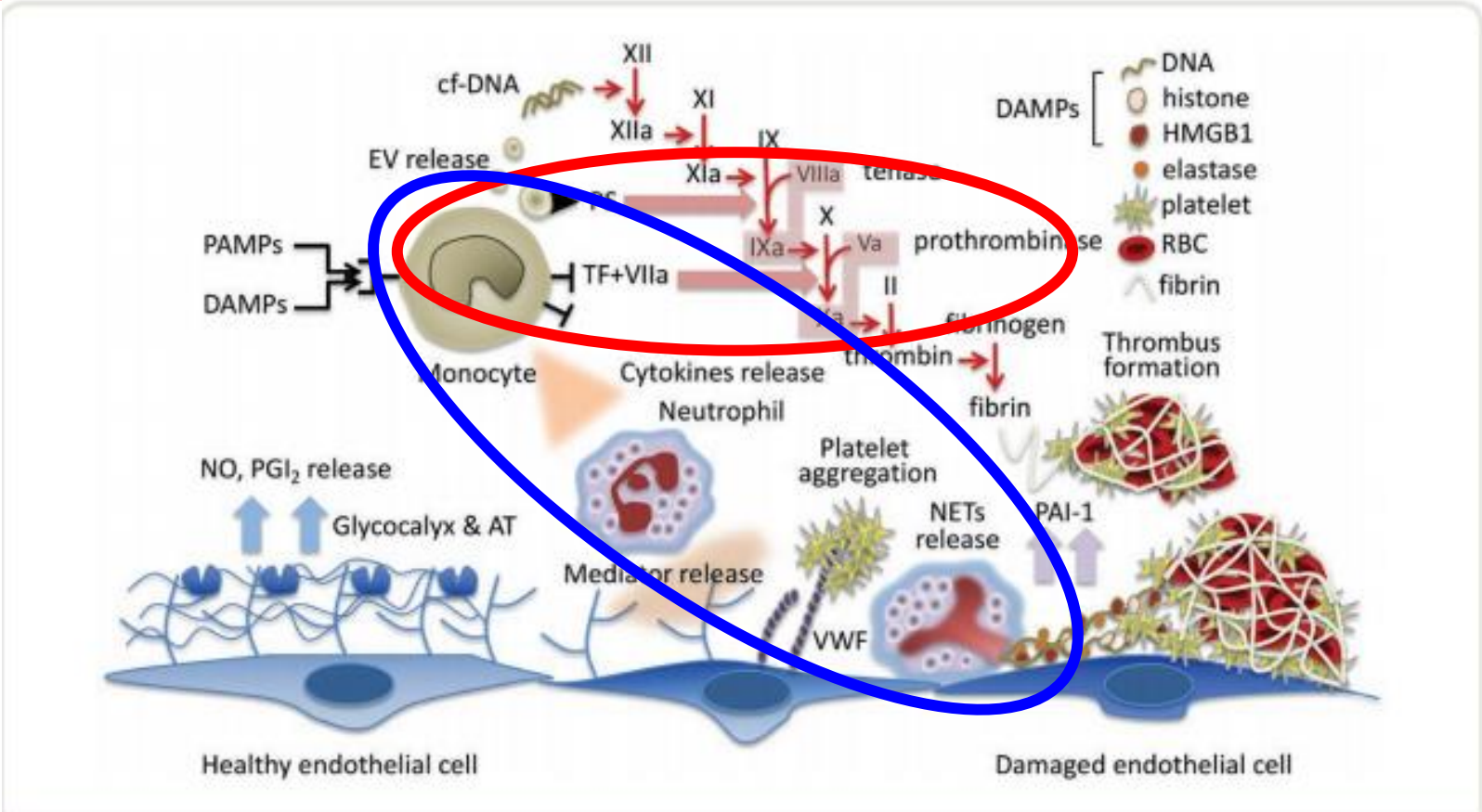
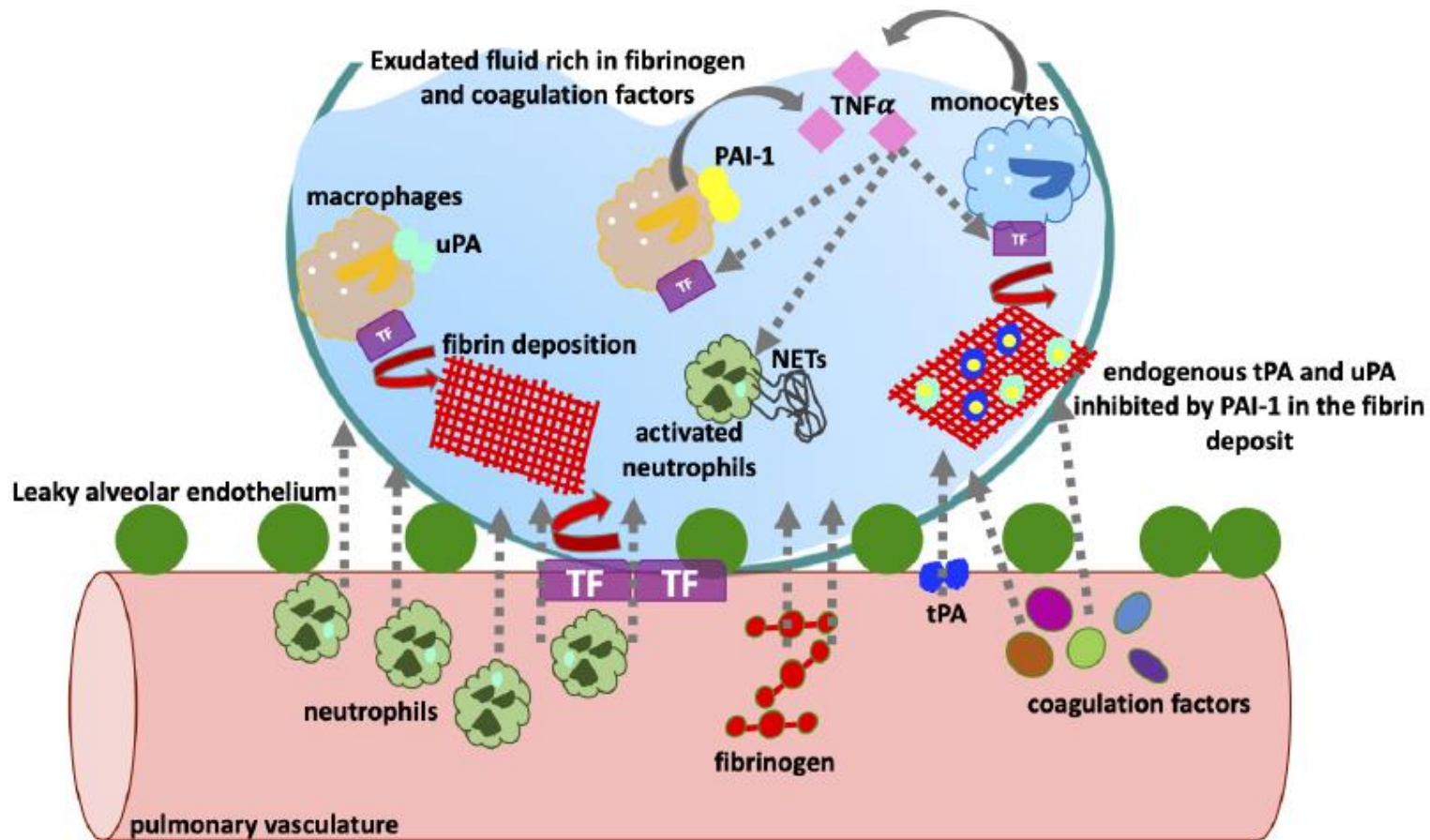


Fig. 1. Mechanisms of inflammatory thrombus formation in sepsis. Both pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs) can stimulate monocytes through specific pattern-recognizing receptors expressed on the cell surface. Activated monocytes release cytokines and chemokines that activate platelets, neutrophils, and endothelial cells. Monocytes and other cells release extracellular vesicles (EVs) that express procoagulant tissue factor (TF) and phosphatidylserine (PS) on their surfaces. Healthy endothelial cells maintain their antithrombogenicity by producing nitric oxide (NO) and prostacyclin (PGI₂) and expressing glycocalyx and its binding protein antithrombin (AT). Damaged endothelial cells change their properties to procoagulant after disruption of the glycocalyx, with expression of ultra-large von Willebrand factor (VWF). Neutrophils play pivotal roles in the activation of coagulation by expressing tissue factor and releasing granule proteins and chemical mediators. Neutrophils also activate coagulation by expelling neutrophil extracellular traps (NETosis). NETs are composed of procoagulant DNA, histones, and other DAMPs. cf-DNA, cell-free deoxyribonucleic acid; HMGB1, high-mobility group box; RBC, erythrocyte (red blood cell); PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1.



- Inflammation alvéolaire = neutrophiles/macrophages
- Altération de la membrane alvéolo-capillaire
- Dépôts facteurs de coagulation / fibrine
- **Agression endothéliale** des artères pulmonaires \rightarrow Facteur tissulaire exposé sur l'endothélium et les macrophages \rightarrow Cascade prothrombotique

Rôle IL6

Rôle du complément (C5)

Formation de NETs

Baisse de la fibrinolyse (PAI \uparrow)





COVID: quel risque de MVTE ?

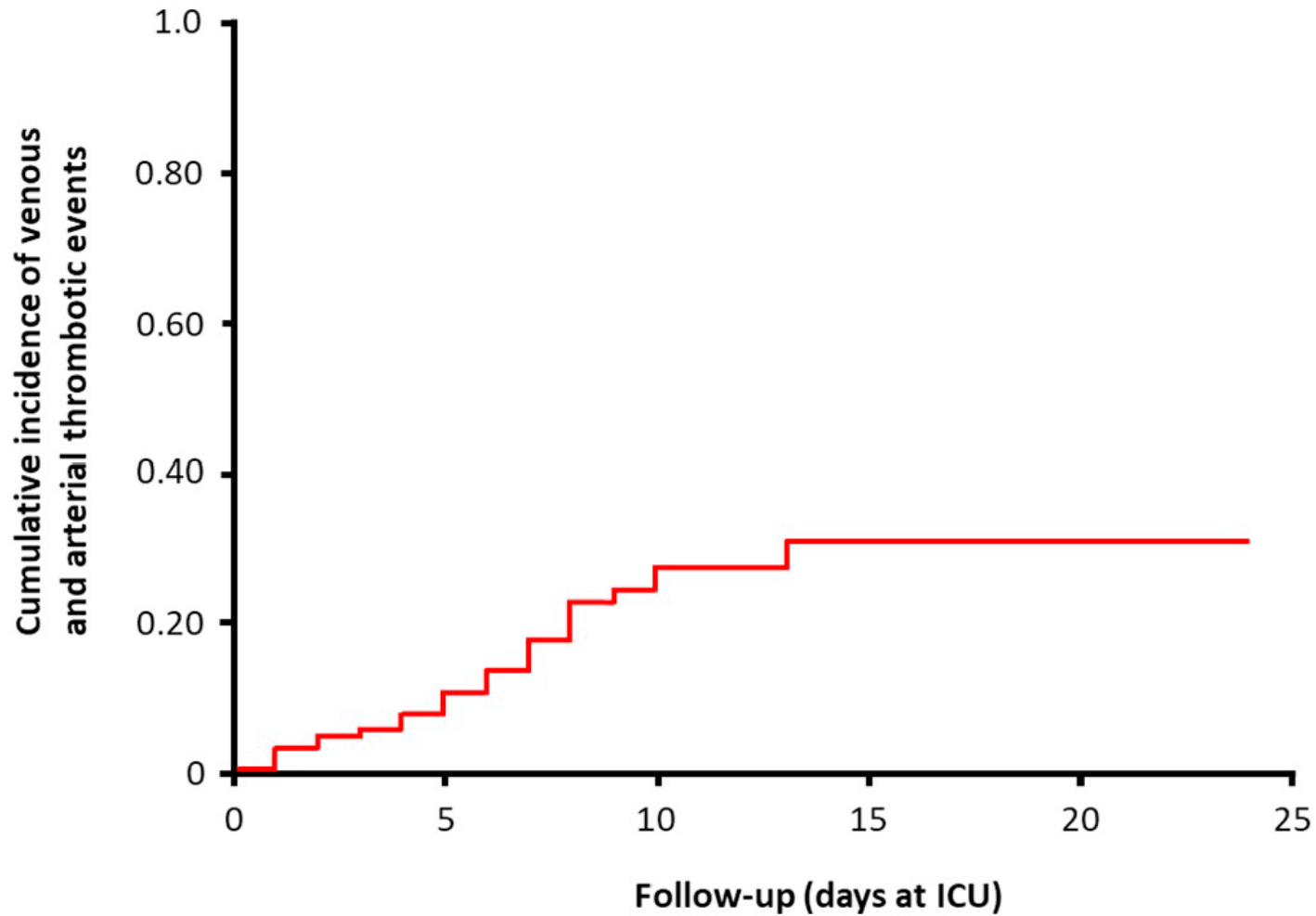


	Thrombose veineuse (EP)	Thrombose artérielle
Secteur conventionnel	6% (Grillet, Besançon) 14% (Leonard-Lorant, Strasbourg)	AVC 2,5% et SCA/IdM 1,1% (Lodigiani, Italie)
Soins continus-réa	17% (Grillet, Besançon) 20% (Poissy, Lille) 23% (Middelorp, Pays-Bas) 23% (Litjos, Saint-Lô et Alençon) 25% (Cui, Chine) 27% (Klok, Pays-Bas) 40% (Chen, Chine) 50% (Leonard-Lorant, Strasbourg)	AVC 3,7% (Klok, Pays-Bas) AVC 5% (Li, Wuhan)

Aucun groupe contrôle



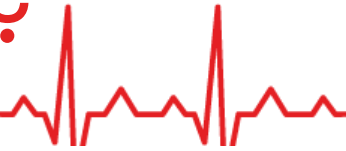
COVID: quel risque de MVTE ?



40% ?



COVID: quel risque de MVTE ?



Venous and arterial thromboembolic events in hospitalized COVID-19 patients.

Thromboembolic events	Intensive care unit			General ward			Total		
	n	% of closed cases (n = 48)	% of imaging tests performed*	n	% of closed cases (n = 314)	% of imaging tests performed*	n	% of closed cases (n = 362)	% of imaging tests performed
At least one thromboembolic event	8	16.7% (95%CI 8.7%–29.6%)	–	20	6.4% (95%CI 4.2%–9.6%)	–	28	7.7% (95%CI 5.4%–11.0%)	–
VTE	4	8.3%	22%	12	3.8%	46%	16	4.4%	36%
PE (± DVT)	2	4.2%	25%	8	2.5%	36%	10	2.8%	33%
Isolated pDVT	1	2.1%	7%	3	1.0%	44%	4	1.1%	21%
Isolated dDVT	0	–	–	1	0.3%	13%	1	0.3%	13%
Catheter-related DVT	1	2.1%	50%	0	–	–	1	0.3%	50%
Ischemic stroke	3	6.3%	–	6	1.9%	–	9	2.5%	–
ACS/MI	1	2.1%	–	3	1.0%	–	4	1.1%	–

**La moitié des épisodes diagnostiqués à l'admission!
+ d'EP que de TVP**

D-dimères:

- mauvais pronostic
- Pas de preuve d'un seuil qui justifierait une thromboprophylaxie augmentée

ICU hors covid: quel risque ?

Table 1 Rate of deep venous thrombosis in critically ill patients without thromboprophylaxis (control groups in randomized clinical trials versus groups with thromboprophylaxis)

Study	Study design	Population	DVT screening method	Number of patients	DVT (%)
Moser et al. 1981 [4]	Prospective cohort	Respiratory ICU	I-labeled fibrinogen leg scanning for 3-6 days	23	13
Cade 1982 [5]	Blinded RCT	General ICU patients	¹²⁵ I-labeled fibrinogen leg scanning for 4-10 days	59	29
Kapoor et al. 1999 [6]	Blinded RCT	Medical ICU patients	CUS at admission and every 3 days	390	31
Fraisse et al. 2000 [7]	Blinded RCT	Exacerbated COPD patients with mechanical ventilation >48 hours	CUS (weekly) and venography (before day 21)	85	28

COPD chronic obstructive pulmonary disease; CUS compression ultrasonography; DVT deep vein thrombosis; RCT randomized clinical trial

Table 2 Rates of deep vein thrombosis in critically ill patients with thromboprophylaxis

Author (Year)	Study design	Population	DVT screening method	Thromboprophylaxis	Number of patients	DVT (%)
Ibrahim et al. 2002 [10]	Prospective study	Medical ICU patients; MV >7 days	Serial CUS (weekly)	Twice daily SC UFH 5,000 UI	110	23.6
Cook et al. 2005 [9]	Prospective study	Medical-surgical ICU	CUS 48 hours after admission, twice weekly and in case of clinical suspicion	Twice daily SC UFH 5,000 UI	261	9.6
PROTECT 2011 [8]	Blinded RCT	Medical-surgical ICU	CUS 48 hours after admission, twice weekly and in case of clinical suspicion	SC UFH 5,000 UI/ dalteparin 5,000 UI plus placebo	3,764	5.4

CUS compression ultrasonography; DVT deep vein thrombosis; MV mechanical ventilation; RCT randomized clinical trial; SC subcutaneous; UFH unfractionated heparin

ICU hors covid: quelle prévention ?



Table 4 Thromboprophylaxis in ICU (blinded randomized controlled trials)

Author (Year)	Population	Number of patients	Diagnosis method	Control	Intervention	DVT (%)		P-value
						Control	Intervention	
Cade 1982 [5]	General ICU patients	119	125I-labeled 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

COPD chronic obstructive pulmonary disease; CUS, compression ultrasonography; DVT deep vein thrombosis; MV mechanical ventilation; NR not reported; PE pulmonary embolism; UFH unfractionated heparin



Quel risque pendant ?



MEDENOX STUDY (Samama, *NEJM* 1999)

**Results according to age group at day 14
(evaluation by systematic venography)**

Age	Placebo	ENOX 20	ENOX 40
40-49 years	0/5 (0 %)	0/7 (0 %)	0/10 (0 %)
50-59 years	1/25 (4 %)	0/20 (0 %)	0/22 (0 %)
60-69 years	3/47 (6.4 %)	7/68 (10.3 %)	6/69 (8.7 %)
70-79 years	20/110 (18.2 %)	18/117 (15.4 %)	8/105 (7.6 %)
> 80 years	19/101 (18.8 %)	18/75 (24 %)	2/85 (2.3 %)



Quel risque avant ?



Asymptomatic DVT in patients admitted for another reason than suspected VTE

TADEUS Project

Within the 48 hours following admission, leg ultrasound was systematically performed in 234 patients

Age group	Number of patients	DVT prevalence
< 55 y	56	0
55 – 69 y	60	3.3 (0.6 – 12.5)
70 – 80 y	73	4.1 (1.1 – 12.3)
> 80 y	45	17.8 (8.5 – 32.6)
Total	234	5.5 (3.1 – 9.5)

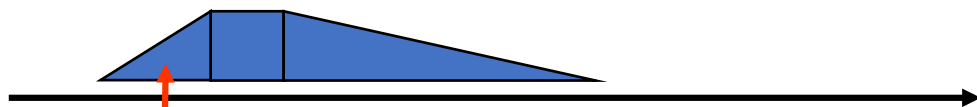
Oger et al. *Thromb Haemost*, 2002

Prévention: quand débiter ? Et combien de temps ?



HOW LONG ?

MEDICAL SETTING



HOW LONG ?

WHEN STARTING PREVENTION ?


18% of DVT at the admission :

- 1/3 due to previous hospitalization (Heit, 2001)
- Role of lower mobility ?
- Risk associated with acute medical illness starting



Prévention en France, GIHP



	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 a</i> <i>Clcr : Clairance 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 thro*
Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fra

Quelle prévention ?



Risque de saignement des patients COVID

	Padua Prediction Score <4 (n=619)	Padua Prediction Score ≥4 (n=407)	OR (95% CI)*	p value*
High bleeding risk†	7 (1%)	44 (11%)	8.51 (3.74–19.35)	<0.0001
Intensive care unit admission	5 (1%)	47 (12%)	12.82 (5.00–32.91)	<0.0001
Mechanical ventilation	6 (1%)	57 (14%)	13.17 (5.56–31.19)	<0.0001
Mortality	0 (0%)	14 (3%)
Age, years	42 (33–55)	52 (40–64)	..	<0.0001
≥70‡	19 (3%) of 559	56 (15%) of 384	4.85 (2.83–8.31)	<0.0001

Data are n (%) or median (IQR). *Adjusted by age. †Bleeding risk was evaluated according to a previous study.⁷ ‡A threshold of 70 years was selected on the basis of the Padua Prediction Score and age data were not available for all patients.

Table: Bleeding score, outcomes, and age of patients with COVID-19 with high and low risk of venous thromboembolism according to the Padua Prediction Score

Quelle prévention ?



HBPM dose de prévention classique ou doublée

COVID-19 positive	Coagulation tests	Standard dose VTE prophylaxis	Escalated ¹ dose VTE prophylaxis	Therapeutic dose anticoagulation
Outpatient		Consider ²		
Inpatient	X			
Ward	X	X		
ICU	X		X	
Confirmed VTE	X			X
Presumed PE ³	X			X
ARDS	X		X	

1- pas de données pour justifier des doses majorées. Au cas par cas: 50% d'une dose curative.

2- Ambulatoire: si alité, obèse, antécédent de MVTE

Surveillance des paramètres coag (TP, TCP, fibrine, plaquettes, DD)

9 Durée prévention ???



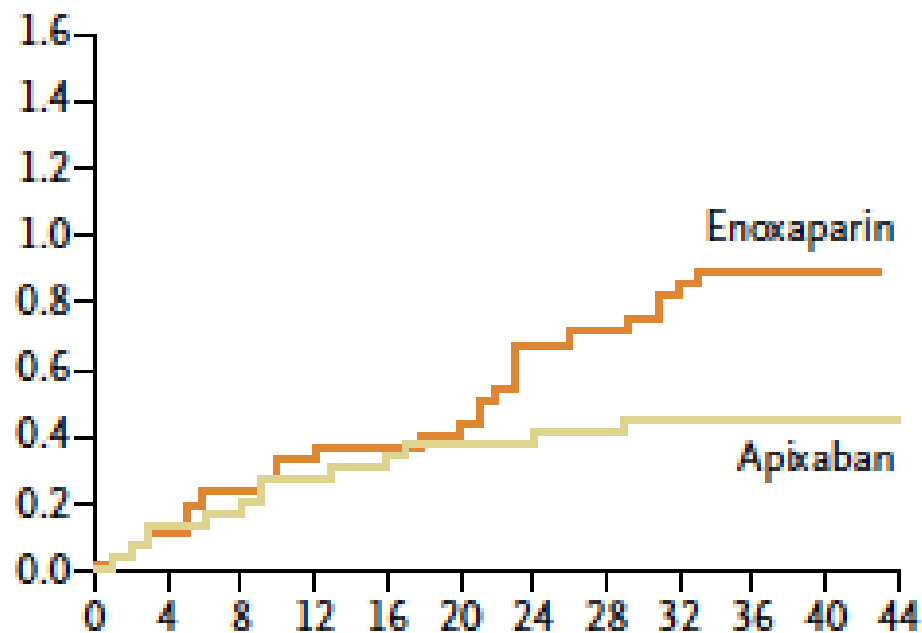
Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients

NEJM 2011

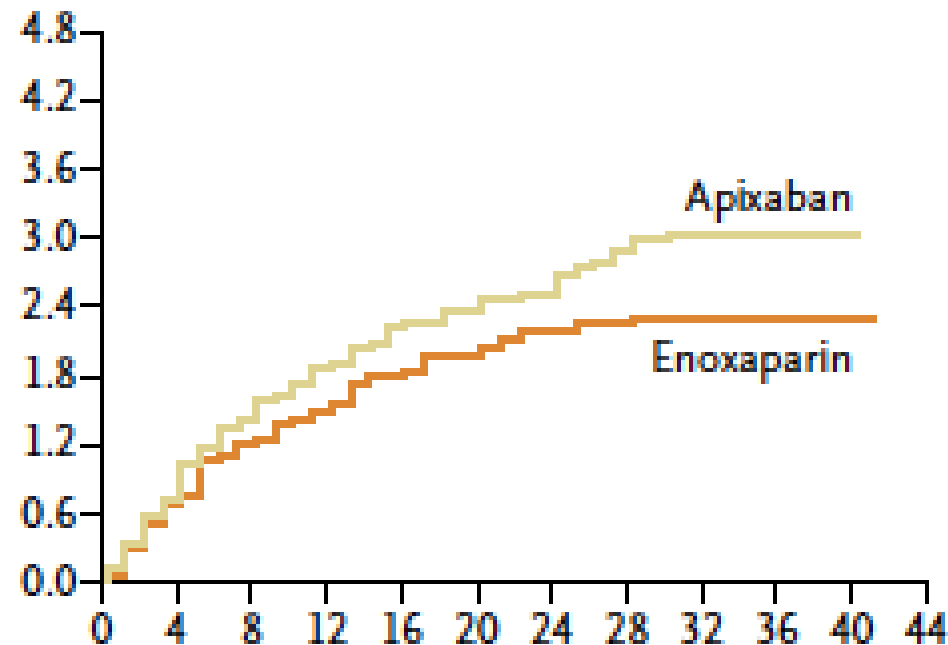
Samuel Z. Goldhaber, M.D., Alain Leizorovicz, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Ph.D.,
Sylvia K. Haas, M.D., Ph.D., Geno Merli, M.D., Robert M. Knabb, Ph.D.,
and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the ADOPT Trial Investigators*

HBPM pendant hospitalisation (6-14 jours)
versus **AOD pendant hospitalisation + ambulatoire (30 jours)**

Incidence **MVTE** ↘



Incidence **saignements** ↗



Durée prévention ???



Si hospitalisés : poursuite de la thromboprophylaxie à la dose prescrite pendant la durée de l'hospitalisation

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



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

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

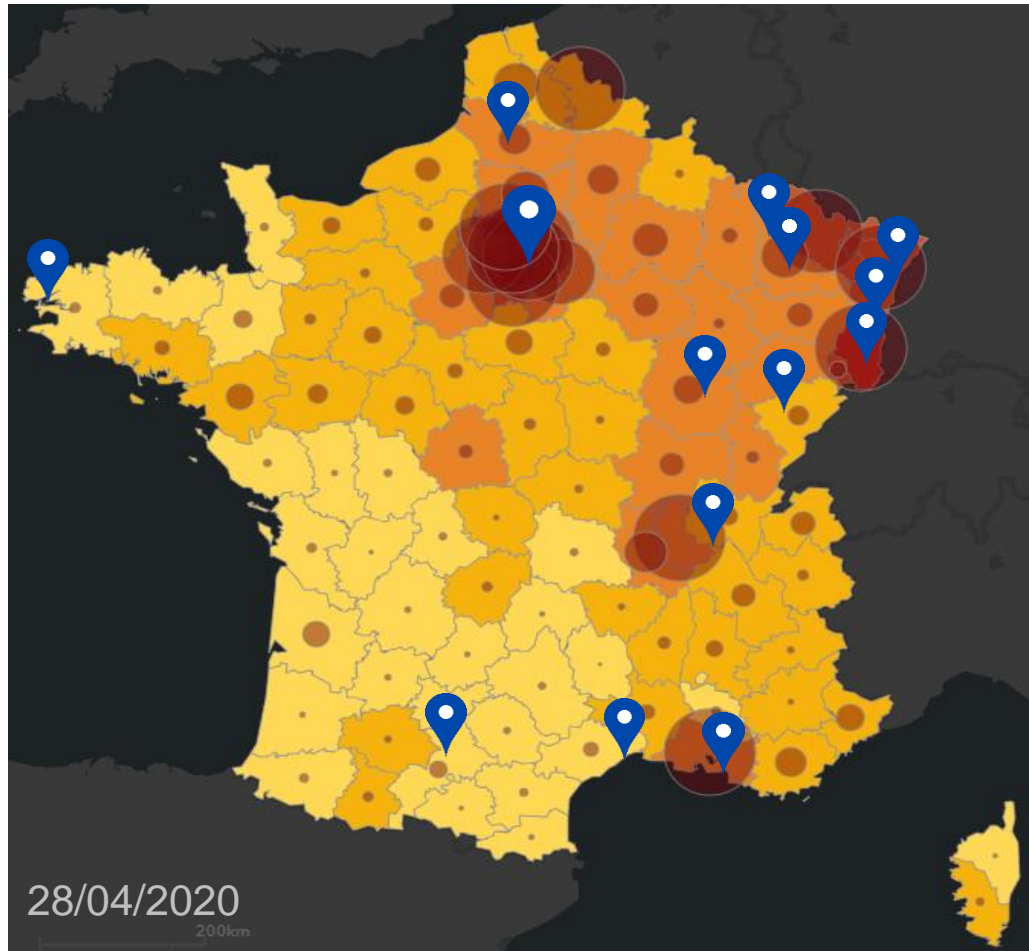
Pour les patients non hospitalisés (SFMV) : HBPM si réduction mobilité

+ 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

PHRC COVIDOSE - France



Promoteur : CHRU de Nancy
Réseaux d'excellence F-CRIN INNOVTE & INI-CRCT

Coordonnateurs :

G. Meyer (Paris) & P. Mismetti (St Etienne)
P. Rossignol (Nancy)

14 centres recruteurs (11 CHU) :

Amiens, Besançon, Brest, Colmar, Dijon, Metz-Thionville, Paris (HEGP), Marseille, Montpellier, Mulhouse, Nancy, St Etienne, Strasbourg, Toulouse

Financement PHRC-I Flash COVID-19

Contact : s.zuily@chru-nancy.fr



Quand suspecter une EP ?

Si hospitalisé: Quand aggravation clinique (SpO₂, PA, Fc) malgré la stabilité du COVID-19
Si dysfonction VD ou TVP

A l'admission : ANGIOSCANNER POUR TOUS ? ALGORITHMES DIAGNOSTIQUES USUELS?

D-dimères pour l'exclusion de l'EP ?

Augmentation significative des D-dimères due à l'inflammation systémique

Intérêt algorithmes « YEARS » et « PEGED »: algorithmes avec DD ajustés sur la probabilité clinique

Quelle pertinence pour les examens d'imagerie ?

Intérêt majeur de **l'angioscanner** pour détecter une EP associée

Limites de la scintigraphie V/P car souvent ventilation pathologique / et problème des aérosols

Sens clinique +++



Suivre les recommandations classiques

ESC 2019, Reco. Françaises 2019

- EP à risque faible/risque intermédiaire faible: AOD
- EP à risque intermédiaire élevé: HBPM
- EP à haut risque: thrombolyse

Interactions

AOD et anti-viral: lopinavir, ritonavir ou darunavir (taux circulants )

Durée ? = facteur provoquant majeur transitoire = 3 à 6 mois

- 3 mois si EP non à haut risque
- 6 mois si haut risque
- *Aucun intérêt de suivi du taux de D-dimères !!!*

Durées de traitement anticoagulant



Risque de récurrence TEV	Définition	Durée	Dose
Faible	<p>MVTE provoquée par un facteur transitoire majeur:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Chirurgie avec anesthésie générale 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 oestro-progestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause 	<p>3 – 6 mois maximum¹ (Grade 1+)</p>	<p>AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)</p>
	<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>	<p>6 mois maximum¹ (Grade 2+)</p>	<p>AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)</p>

¹ Durée raccourcie à 3 mois en cas de risque hémorragique élevé



Le COVID rend fou !

- Mais les malades sont très graves
- Risque de sous- et de sur-traitement
- RECHERCHE CLINIQUE ++++
- Approche multi-composante:
 - Certes optimiser l'anticoagulation préventive
 - Mais combinaison avec les traitements anti-inflammatoires: impact potentiellement majeur (anti-IL6, anti-C5, autres)
- Dans l'attente: sens clinique +++
- Pour le traitement curatif: pas de modification, traitement de 3 à 6 mois au total – place des AOD lorsque la phase grave est passée