 Hôpitaux Universitaires Genève	Service d'Angiologie et d'Hémostase	Date création V 1.0: 07.04.2020	Version 3.0
		Date version actuelle: 01.07.2021	
Rédacteurs : M. Blondon, A Casini, P Fontana, M Righini, H Robert-Ebadi		Approuvé par : groupe Guidelines COVID	
Thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients COVID-19 hospitalisés aux HUG			

Les complications thrombotiques sont un trait distinctif des infections sévères liées au COVID-19. En particulier, le risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est au premier plan, avec des thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP), mais la maladie COVID-19 a aussi été associée à des événements thrombotiques artériels.

Le risque de MTEV est surtout élevé chez les patients avec COVID-19 aux soins intensifs. Ainsi, une méta-analyse récente estime ce risque à 22.7% (95%CI 18.1-27.6) aux soins intensifs et à 7.9% (95%CI 5.1-11.2) en médecine [Nopp S et al, RPTH 2020]. Bien que ces estimations prennent en compte des événements hétérogènes, y compris des TVP distales et des TVP des membres supérieurs sur cathéter, une thromboprophylaxie chez tous les patients hospitalisés pour un COVID-19 nous apparaît justifiée. Le risque de MTEV après retour à domicile est par contre bas, ne justifiant pas la poursuite de la thromboprophylaxie à la sortie de l'hôpital.

Dès la 1^{ère} vague COVID-19 au printemps 2020, nous avons suggéré l'utilisation d'une thromboprophylaxie « augmentée » à dose intermédiaire » aux HUG, sur la base d'un consensus local entre les Services d'angiologie et d'hémostase, des soins intensifs et de médecine interne générale. Basé sur les évidences désormais à disposition, présentées plus bas, nous estimons que cette thromboprophylaxie « augmentée » n'est plus justifiée de routine.

Des premières données d'essais cliniques sur l'anticoagulation chez les patients COVID-19 hospitalisés sont apparues depuis le printemps 2021 :

(1) Etude INSPIRATION [INSPIRATION investigators, JAMA 2021]

Essai clinique randomisé ouvert, n=562 patients avec COVID-19 prouvé admis dans 10 hôpitaux Iraniens aux soins intensifs.

Absence de supériorité d'une thromboprophylaxie à dose intermédiaire (~enoxaparine 1mg/kg/j) pendant 30j, comparée à une thromboprophylaxie à dose classique (~enoxaparine 40mg 1x/j), sur :

- le critère de jugement composite combinant la mortalité toute cause + MTEV + thromboses artérielle + ECMO (45.7% vs. 44.1%, OR 1.06, 95%CI 0.76-1.48)
- les critères secondaires de MTEV et de mortalité
- le risque hémorragique (hémorragie majeure 2.5% vs. 1.4%)

(2) Etude ACTION [Lopes RD, Lancet 2021]


Essai clinique randomisé ouvert, n=615 patients dans des hôpitaux essentiellement Brésiliens, 93% patients médicaux et 7% patients aux soins intensifs / intermédiaires.

Absence de supériorité d'une anticoagulation thérapeutique par rivaroxaban 20mg 1x/j (ou HBPM thérapeutique si patient instable) pdt 30j, comparée à une thromboprophylaxie dite standard, sur

- le critère de jugement combiné hiérarchique de mortalité, durée d'hospitalisation, durée d'oxygénation
- les critères secondaires de mortalité (11% vs. 8%), de MTEV (4% vs. 6%), et de thromboses artérielles (5% vs. 5%)

Augmentation par contre du risque hémorragique

- épisode hémorragique majeur ou mineur cliniquement relevant (8% vs. 2%)

 Hôpitaux Universitaires Genève	Service d'Angiologie et d'Hémostase	Date création V 1.0: 07.04.2020	Version 3.0
		Date version actuelle: 01.07.2021	
Rédacteurs : M. Blondon, A Casini, P Fontana, M Righini, H Robert-Ebadi		Approuvé par : groupe Guidelines COVID	
Thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients COVID-19 hospitalisés aux HUG			

(3) Etude multiplateforme REMAP-CAP, ACTIV-4a et ATTACC [manuscrits pré-peer review]

Essais cliniques randomisés internationaux, ouverts, avec analyses bayésiennes, comparant une AC thérapeutique (héparine) à une thromboprophylaxie standard (définie dans chaque centre)

Parmi les patients de soins intensifs (n=1089) :

- absence d'amélioration d'un critère de jugement de jours vivant sans soutien d'organe jusqu'à J21 (OR 0.87, 95%CI 0.70-1.08)
- absence d'amélioration de la survie (64.3% vs. 65.3%)
- diminution des événements thrombotiques majeurs (5.7% vs. 10.3%) avec risque hémorragique non différent (3.1% vs. 2.4%)


Parmi les patients hospitalisés hors des soins intensifs (service de médecine) (n=2219):

- possible amélioration d'un critère de jugement de jours vivant sans soutien d'organe jusqu'à J21 (OR 1.29, 95%CI 1.04-1.61), correspondant à une amélioration d'environ 5% de la proportion de survie sans soutien d'organe à J21 dans le bras d'AC thérapeutique
- absence d'amélioration de la survie
- absence de différence d'événements thrombotiques majeurs (8.0 vs. 9.9%) et de risque hémorragique (1.9% vs. 0.9%)

Les guidelines de l'ACCP suggèrent une thromboprophylaxie classique pour les patients hospitalisés [Moore LK, Chest 2020], et les guidelines de l'ASH font de même y compris dans leur révision attendue en été 2021.

Les suggestions suivantes ne s'appliquent pas aux patients sous anticoagulation thérapeutique chronique qui doit être poursuivie en intra-hospitalier. Au vu d'interactions entre certains médicaments contre le SARS-CoV2 (dexaméthasone, tocilizumab) et les anticoagulants oraux directs nous suggérons chez ces patients un relais par HBPM en intra-hospitalier, en tout cas si ces médicaments sont utilisés.

Ces recommandations de thromboprophylaxie COVID-19 aux HUG seront réévaluées régulièrement, à la lumière des évidences disponibles.


 Hôpitaux Universitaires Genève	Service d'Angiologie et d'Hémostase	Date création V 1.0: 07.04.2020	Version 3.0
		Date version actuelle: 01.07.2021	
Rédacteurs : M. Blondon, A Casini, P Fontana, M Righini, H Robert-Ebadi		Approuvé par : groupe Guidelines COVID	
Thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients COVID-19 hospitalisés aux HUG			

Suggestions de thromboprophylaxie pour les patients avec COVID-19 hospitalisés en médecine (unité de soins standards)

- 1. Une thromboprophylaxie standard est indiquée chez tous les patients avec COVID-19 hospitalisés**, sans nécessité de stratification du risque. Nous recommandons une thromboprophylaxie pharmacologique, hormis en cas de risque hémorragique considéré comme élevé, où une thromboprophylaxie par bottes de compression intermittente seule est à privilégier tant que le risque hémorragique perdure.
- 2. Médicaments et doses, en fonction du poids et du GFR.**
 La dose d'héparine ne doit PAS être ajustée de routine en fonction du taux de D-dimères ou du fibrinogène. Il n'y a PAS d'indication à un dosage de l'activité anti-Xa de routine pour ces doses.

GFR selon Cockroft	Poids < 50 kg	Poids 50-99.9 kg	Poids ≥ 100 kg
≥ 30ml/min	Enoxaparine 20mg 1x/j s.c	Enoxaparine 40mg 1x/j s.c.	Enoxaparine 60 mg 1x/j s.c.
< 30ml/min	HNF 5000UI 2x/j s.c.	HNF 5000 UI 2x/j s.c.	HNF sc 5000 UI 3x/j s.c.

- 3. Une anticoagulation à dose thérapeutique en prévention n'est à ce jour pas justifiée.** Une diminution du besoin de soutien d'organe a été suggérée par des données non publiées. Nous jugeons que ce potentiel bénéfique doit être clairement établi, eu égard du risque hémorragique inhérent d'une anticoagulation thérapeutique intra-hospitalière.
- 4. La thromboprophylaxie doit débuter dans les 24h de l'admission, et continuer jusqu'au retour à domicile ou reprise de la mobilité en cas de transfert en réadaptation.** La thromboprophylaxie n'est pas poursuivie après le retour à domicile, mais ceci peut être évalué de cas en cas pour les patients avec FR majeur surajouté (ex. antécédent de MTEV, cancer).
- 5. Une surveillance du compte plaquettaire minimum 2x/semaine est nécessaire et une thrombopénie induite à l'héparine doit être suspectée selon les critères habituels (score des 4T).**
- 6. Les situations inhabituelles peuvent être discutées par téléphone avec les consultants du Service d'angiologie et d'hémostase.**


 Hôpitaux Universitaires Genève	Service d'Angiologie et d'Hémostase	Date création V 1.0: 07.04.2020	Version 3.0
		Date version actuelle: 01.07.2021	
Rédacteurs : M. Blondon, A Casini, P Fontana, M Righini, H Robert-Ebadi		Approuvé par : groupe Guidelines COVID	
Thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients COVID-19 hospitalisés aux HUG			

Suggestions de thromboprophylaxie pour les patients avec COVID-19 hospitalisés aux Soins intensifs ou Soins intermédiaires

- Une thromboprophylaxie est indiquée chez tous les patients avec COVID-19 hospitalisés aux soins intensifs.** Nous recommandons une thromboprophylaxie pharmacologique standard chez tous, hormis en cas de risque hémorragique très élevé, où une thromboprophylaxie par bottes de compression intermittente seule est à privilégier tant que le risque hémorragique perdure. En cas de très haut risque de MTEV, par exemple chez des patients avec antécédents de MTEV, une thromboprophylaxie « augmentée » peut être envisagée.
- Médicaments et doses, en fonction du poids et du GFR.**
 La dose d'héparine ne doit PAS être ajustée en fonction du taux de D-dimères ou du fibrinogène. Il n'y a PAS d'indication à un dosage de l'activité anti-Xa de routine pour ces doses.

GFR selon Cockroft	Poids < 50 kg	Poids 50-99.9 kg	Poids ≥ 100 kg
≥ 30ml/min	Enoxaparine 20mg 1x/j s.c	Enoxaparine 40mg 1x/j s.c.	Enoxaparine 60 mg 1x/j s.c.
< 30ml/min	HNF 5000UI 2x/j s.c. ou 10000UI /24h iv	HNF 5000 UI 2x/j s.c. ou 10000UI /24h iv	HNF sc 5000 UI 3x/j s.c. ou 15000UI /24hiv

- Il n'y a PAS d'indication à un dépistage systématique des TVP par échographie de compression veineuse des MI, quel que soit le taux de D-dimères.
- Une anticoagulation à dose thérapeutique ou intermédiaire en prévention n'est pas justifiée de routine.
- Une surveillance du compte plaquettaire minimum 2x/semaine est nécessaire et une thrombopénie induite à l'héparine doit être suspectée selon les critères habituels (score des 4T).
- En cas d'hospitalisation d'une femme enceinte, une thromboprophylaxie par HNF iv serait privilégiée si risque d'accouchement rapide.
- Les situations inhabituelles peuvent être discutées par téléphone avec les consultants du Service d'angiologie et d'hémostase.

 Hôpitaux Universitaires Genève	Service d'Angiologie et d'Hémostase	Date création V 1.0: 07.04.2020	Version 3.0
		Date version actuelle: 01.07.2021	
Rédacteurs : M. Blondon, A Casini, P Fontana, M Righini, H Robert-Ebadi		Approuvé par : groupe Guidelines COVID	
Thromboprophylaxie pharmacologique chez les patients COVID-19 hospitalisés aux HUG			

Suggestions de prise en charge de la thromboprophylaxie pour les patientes avec COVID-19 hospitalisées en Obstétrique

- Une thromboprophylaxie est indiquée chez toutes les patientes avec COVID-19 hospitalisées en obstétrique (antepartum et postpartum).** Nous recommandons une thromboprophylaxie pharmacologique chez toutes, hormis en cas de risque hémorragique élevé, où une thromboprophylaxie par bottes de compression intermittente seule est à privilégier tant que le risque hémorragique perdure.
- Médicaments et doses, en fonction du poids et du GFR.**
 La dose d'héparine ne doit PAS être ajustée en fonction du taux de D-dimères.
 Il n'y a PAS d'indication à un dosage de l'activité anti-Xa de routine pour ces doses.

GFR selon Cockroft	Poids < 50 kg	Poids 50-99.9 kg	Poids ≥ 100 kg
≥ 30ml/min	Enoxaparine 20mg 1x/j s.c	Enoxaparine 40mg 1x/j s.c.	Enoxaparine 60 mg 1x/j s.c.
< 30ml/min	HNF 5000UI 2x/j s.c.	HNF 5000 UI 2x/j s.c.	HNF sc 5000 UI 3x/j s.c.

- La thromboprophylaxie doit débuter dans les 24h de l'admission, et continuer jusqu'à la fin de l'hospitalisation. La thromboprophylaxie ne doit pas, en général, être poursuivie après le retour à domicile.
- Spécifiquement pour le péripartum :
 La mise en place d'un éventuel cathéter d'anesthésie péridurale ne pourra se faire qu'au minimum 12 heures (si possible 24 heures) après la dernière injection d'héparine ou si l'anti-Xa(HBPM) est <0.1UI/mL. En cas de prolongement de l'accouchement au-delà de 48 heures après la dernière dose d'HBPM, nous recommandons la mise en place de bottes de compression intermittente, sans traitement anticoagulant par héparine. La prophylaxie pharmacologique doit être reprise 6h post-partum.
- Une surveillance du compte plaquettaire est nécessaire.
- Les situations inhabituelles (ex. patientes avec FR de MTEV surajoutés) peuvent être discutées par téléphone avec les consultants du Service d'angiologie et d'hémostase.