

2020. PREVENTION TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE ET SUIVI DANS LA MALADIE THROMBOTIQUE ET THROMBOEMBOLIQUE LIEE A LA COVID 19.

Synthèse du Comité recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV) d'après le texte "COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease : Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up,"

Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian CD, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Falavero EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McIntock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH. *Journal of the American College of Cardiology* (2020).

Approuvé par la Société internationale sur la thrombose et l'hémostase (ISTH), le Forum Nord Américain sur la thrombose (NATF), la Société européenne de médecine vasculaire (ESVM), et l'Union internationale d'angiologie (IUA). Soutenu par le groupe de travail sur la circulation pulmonaire et la fonction ventriculaire droite au sein de la Société Européenne de Cardiologie (ESC).

Lien : <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

Reference: JAC 27284 *Journal of the American College of Cardiology* 2020 04 15

Mots Clés : maladie à Coronavirus 2019 (la COVID-19), SARS-CoV-2, thrombose, thérapie antithrombotique, anticoagulant, antiplaquettaire.

Membres du comité : L. Bressollette, G. Gladu, M. Gras, FX Himpens, R. Jacquet, V. Jaquinandi, J Laffont (joy.laffont@wanadoo.fr), G. Mahé, S. Zuily.

RESUME.

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), une maladie respiratoire virale due au syndrome respiratoire sévère du coronavirus 2 (SARS- CoV-2), peut prédisposer les patients à des pathologies thrombotiques, à la fois veineuses et artérielles, causées par une inflammation excessive, une activation plaquettaire, une dysfonction endothéliale et la stase.

De plus, beaucoup de patients recevant des traitements antithrombotiques pour une pathologie thrombotique peuvent développer une COVID-19, qui peut avoir une incidence sur le choix, la posologie et la surveillance biologique de ces traitements antithrombotiques. Qui plus est, pendant cette période focalisée sur la COVID-19, il est essentiel d'optimiser la stratégie validée pour prendre soin des patients indemnes de COVID-19 mais qui présentent une maladie thrombotique.

Ici, nous passons en revue les connaissances courantes sur la pathogénèse, l'épidémiologie, la prise en charge et le devenir des patients COVID-19 qui développent une thrombose veineuse ou artérielle, et ceux qui ayant une maladie thrombotique pré-existante développent la COVID-19, ou ceux qui nécessitent une prévention ou un traitement de leur maladie thrombotique pendant la pandémie COVID-19.

ABBREVIATIONS.			
ACS	Acute coronary syndromes	Syndrome coronarien aigu	SCA
AF	Atrial fibrillation	Fibrillation auriculaire (atriale)	FA
APLS	Antiphospholipid syndrome,	Syndrome des antiphospholipides	SAPL
aPTT	activated partial thromboplastin time,	Temps de thromboplastine partielle activée	TTPa
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	Pneumopathie chronique obstructive	PCO
COVID-19	Coronavirus disease 2019	la Maladie à coronavirus 2019	la Covid 19
CRP	C reactive protein	Protéine C Réactive	PCR
CT	computed tomography	Tomodensitométrie	TDM
CTPA	computed tomography pulmonary angiography	Angiographie pulmonaire par tomodensitométrie TDM	angioTDM pulmonaire
DAPT	Dual antiplatelet therapy	Bithérapie antiplaquettaire	BTAP
DIC	Disseminated intravascular coagulation	Coagulation intravasculaire disséminée	CIVD
DOAC	Direct oral anticoagulant	Anticoagulant oral direct	AOD
DVT	Deep vein thrombosis	Thrombose veineuse profonde	TVP
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	Oxygénation par membrane extracorporelle (oxygénateur à membrane)	ECMO
FDP	Fibrin degradation product	Produits de dégradation de la fibrine	PDF
HF	Heart failure	Insuffisance cardiaque	IC
GDMT	guideline-directed medical therapy		
IL	interleukine		
INR	International normalized ration		INR
LDH	lactate dehydrogenase	Lactico-déshydrogénase	LDH
LMWH	Low-molecular-weight heparin	Héparine de bas poids moléculaire	HBPM
PCI	percutaneous coronary intervention	Intervention coronarienne percutanée	ICPc
PE	Pulmonary embolism	Embolie pulmonaire	EP
PERT	Pulmonary embolism response teams	Équipes d'intervention en cas d'embolie pulmonaire	
PPE	Personal protective equipment,	Équipement de protection individuelle	EPI
PT	Prothrombine time	Temps de prothrombine	TP
SARS-CoV2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2	SRAS-CoV2
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction	Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST	STEMI
TFPI	tissue factor pathway inhibitor	Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire	
TTE	Transthoracic echocardiogram.	Echocardiographie transthoracique	
UFH	Unfractionated heparin	Héparine non fractionnée	HNF
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Facteur de croissance endothélial vasculaire	
VKA	Vitamine K antagonist	Antagoniste de la vitamine K	AVK
VTE	venous thromboembolism	Thromboembolie veineuse	MTEV/TEV

(NB : les fiches suivantes de synthèse des recommandations correspondent au tableau n° 6 de l'article original).

Recommandation consensuelle sur la thérapie antithrombotique pendant la pandémie de COVID-19	
Pour les PATIENTS ATTEINTS D'UNE FORME LEGERE DE LA COVID-19 (PATIENTS EXTERNES, AMBULATOIRE)	
1	<p>Une mobilité accrue doit être encouragée*</p> <p>Alors qu'une utilisation aveugle d'une thromboprophylaxie ne devrait pas être poursuivie, une évaluation du risque thrombotique et hémorragique est raisonnable. *</p> <p>Une prophylaxie pharmacologique pourrait être envisagée après une évaluation du risque au cas par cas pour les patients qui ont un risque élevé de MTEV sans risque hémorragique. *</p>
2	<p>Il n'y a aucun risque connu de développer une COVID-19 sévère en raison de la prise d'agents antithrombotiques (par ex. antiplaquettaires ou anticoagulants). Pour les patients traités par des antithrombotiques pour une maladie thrombotique précédemment connue, ils devraient les continuer comme recommandé. *</p>
3	<p>Pour les patients ambulatoires sous AVK qui n'ont pas d'INR stables récents et qui n'ont pas les moyens d'un dosage à domicile ou de drive in test, il est raisonnable de passer à un traitement par AOD en l'absence de contre-indications, et en l'absence de problèmes d'accès et de disponibilité des molécules. Si les AOD ne sont pas approuvés ou disponibles, une HBPM peut être considérée comme une alternative. *</p>

Recommandation consensuelle sur la thérapie antithrombotique pendant la pandémie de COVID-19	
Pour les PATIENTS ATTEINTS D'UNE FORME MODEREE OU SEVERE DE LA COVID-19 SANS CIVD (EN HOSPITALISATION)	
1.	<p>Les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 devraient bénéficier d'une stratification du risque pour une thromboprophylaxie de prophylaxie TEV.</p>
2.	<p>Les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 sans CIVD, des doses prophylactiques d'anticoagulants peuvent être administrées pour prévenir une MTEV. *‡†</p> <p>Si la thromboprophylaxie est contre-indiquée, il est raisonnable d'envisager une compression pneumatique intermittente.</p>
3.	<p>Pour les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 sans CIVD, les données sont insuffisantes pour envisager un traitement systématique ou une anticoagulation parentérale intermédiaire par HNF ou HBPM*‡.</p>
4.	<p>Le dépistage systématique de la MTEV (par exemple, échographie bilatérale des membres inférieurs) pour les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 avec des D-dimères élevés (> 1500 ng/ml) ne peut être recommandé à niveau. &</p>

Recommandation consensuelle sur la thérapie antithrombotique pendant la pandémie de COVID-19

Pour les PATIENTS ATTEINTS D'UNE FORME MODEREE OU SEVERE DE LA COVID-19 ET UNE CIVD SUSPECTEE OU CONFIRMEE (HOSPITALISES)

1.	Chez les patients atteints d'une forme modérée ou sévère de la COVID-19 ayant une CIVD mais sans saignement visible, une anticoagulation thromboprophylactique devrait être administrée *¥§
2.	Pour les patients COVID-19 hospitalisés ayant une CIVD suspectée ou confirmée, sans saignement clinique, il n'y a pas de données suffisantes pour envisager systématiquement une anticoagulation parentérale à dose thérapeutique ou intermédiaire par HNF ou HBPM. *β
3.	Chez les patients atteints d'une forme modérée ou sévère de la COVID-19 déjà traités par anticoagulant, qui développent une CIVD suspectée ou confirmée sans saignement manifeste, il est raisonnable d'envisager une anticoagulation et de peser le risque hémorragique lors de la prise des décisions cliniques concernant les ajustements de dose ou l'interruption. La plupart des auteurs de ce document recommande la réduction de l'intensité de l'anticoagulation dans ces circonstances cliniques, à moins que le risque thrombotique soit jugé excessivement élevé.
4.	<p>En l'absence de preuves, pour les patients atteints d'une forme modérée ou sévère de la COVID-19 traités par bithérapie antiplaquettaire (par ex. intervention coronarienne percutanée dans les 3 derniers mois, ou IDM récent) avec une CIVD suspectée ou confirmée sans saignement clinique, la décision de traitement antiplaquettaire doit être prise au cas par cas.</p> <p>En général il est raisonnable de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire si le taux de plaquettes est > 50 000/ml, de réduire à une monothérapie si le taux de plaquettes est compris entre 25 000/ml et 50 000/ml, de l'interrompre si le taux est < 25 000/ml.</p> <p>Cependant ces recommandations peuvent être revues à la hausse ou à la baisse selon le rapport entre le risque thrombotique et le risque hémorragique individuel.</p>
5.	<p>Pour les patients qui ont été hospitalisés pour la COVID-19 et sont prêts à sortir, il est raisonnable de dépister systématiquement le risque de MTEV afin d'envisager une thromboprophylaxie pendant les 45 jours qui suivent la sortie.</p> <p>Une prophylaxie pharmacologique doit être envisagée s'il existe un risque élevé d'événements thrombotiques, sans risque élevé d'hémorragies, *#</p> <p>La déambulation et l'activité physique doivent être encouragées.</p>

Recommandation consensuelle sur la thérapie antithrombotique pendant la pandémie de COVID-19

Pour les PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19 PRESENTANT UN SCA.

Pour les cas de STEMI et COVID-19, les praticiens doivent peser les risques et la sévérité du STEMI avec la sévérité potentielle du COVID-19 chez le patient, aussi bien que le risque de COVID-19 chez les praticiens et au système de santé en général.

Les décisions d'intervention coronarienne percutanée ou de traitement fibrinolytique de 1^{ère} intention devaient être prises à la lumière de cette évaluation*

Recommandation consensuelle sur la thérapie antithrombotique pendant la pandémie de COVID-19

Pour les PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19 AYANT UNE MALADIE THROMBOTIQUE PRE-EXISTANTE. .

1. Il n'y a aucun risque connu de développer une forme sévère de la COVID-19 en raison de la prise d'agents antithrombotiques.
Les patients doivent poursuivre leur traitement antithrombotique tel que recommandé.
2. Pour réduire les risques associés aux interactions entre le personnel soignant et le patient en personne, le suivi par consultation en ligne ou téléconsultation est préférable, dans la plupart des cas.

Recommandation consensuelle sur la thérapie antithrombotique pendant la pandémie de COVID-19

Pour les PATIENTS INDEMNES DE LA COVID-19 QUI PRESENTENT UN EPISODE DE MALADIE THROMBOIIEUE.

1. Pour réduire les risques associés aux interactions entre le personnel soignant et le patient en personne, le traitement ambulatoire ou une sortie précoce devraient être privilégiés.
2. Pour réduire les risques associés aux interactions entre le personnel soignant et le patient en personne, le suivi par consultation en ligne ou téléconsultation est préférable, dans la plupart des cas.

Recommandation consensuelle sur la thérapie antithrombotique pendant la pandémie de COVID-19

Pour les PATIENTS INDEMNES DE LA COVID-19 MAIS QUI PRESENTENT DES CO-MORBIDITES (par ex. antécédent de MTEV cancer actif, maladie cardiopulmonaire sévère) et qui sont CONFINES A DOMICILE PENDANT LA PANDEMIE.

- | | |
|----|---|
| 1. | Les recommandations incluent avec raison, la mobilité accrue et l'évaluation du risque thrombotique et du risque hémorragique.
Pour les patients présentant un risque élevé d'événements thrombotiques, sans risque élevé de saignement, l'administration d'une prophylaxie pharmacologique devrait être envisagée après évaluation du risque au cas par cas |
|----|---|

*les recommandations ont été obtenues par un consensus d'au moins 66% des auteurs selon la méthode Delphi.

¥ Bien que des données de haute qualité fassent défaut, certains membres du panel (55%) ont jugé raisonnable d'utiliser la compression intermittente pneumatique chez les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19, en plus de la prophylaxie pharmacologique. Les sujets de préoccupations spécifiques comprenaient des données limitées sur l'utilisation de la position couchée ainsi que l'incidence élevée de TVP asymptomatiques pré-existantes.

†Si une prévention de la MTEV est envisagée, un schéma posologique d'HBPM de 40 mg d'énoxaparine par jour ou équivalente (par ex. daltéparine 5000 UI jour) peut être administrée. L'héparine sous cutanée (5000 U deux à trois fois/jour) peut être envisagée pour les patients ayant une dysfonction rénale (par ex. clearance créatinine < 30 ml/min)

‡ Alors que la majorité du groupe a fait cette recommandation, 31,6% du groupe était en faveur d'une anticoagulation à dose intermédiaire (par ex. enoxaparine 1 mg/kg/jour ou enoxaparine 40 mg x 2/jour ou HNF avec une cible pour le TTPa à 50-70) et 5,2% était pour une anticoagulation à dose thérapeutique.

& La majorité des auteurs ont déconseillé le dépistage systématique de la MTEV (68%) ; cependant le reste du groupe (32%) ont recommandé d'envisager de tels tests.

§ La majorité des auteurs a recommandé une anticoagulation prophylactique (54%). Une minorité d'auteurs (29,7%) a voté pour une anticoagulation à dose intermédiaire dans ce contexte, et 16,2% ont envisagé une anticoagulation thérapeutique.

|| Alors que la majorité des auteurs a voté pour réduire l'intensité de l'anticoagulation si l'indication n'était pas aigue (62%), cette question du consensus n'a pas respecté le seuil prédéterminé de 66%.

La majorité du groupe de rédaction a recommandé une prophylaxie avec les AOD (51%) et une minorité (24%) a recommandé les HBPM si elles sont disponibles et appropriées.

2020. PREVENTION TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE ET SUIVI DANS LA MALADIE THROMBOTIQUE ET THROMBOEMBOLIQUE LIEE A LA COVID 19.

Synthèse du Comité recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV) d'après le texte "COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease : Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up," Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian CD, Agno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favoloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH. *Journal of the American College of Cardiology* (2020).

Approuvé par la Société internationale sur la thrombose et l'hémostase (ISTH), le Forum Nord Américain sur la thrombose (NATF), la Société européenne de médecine vasculaire (ESVM), et l'Union internationale d'angiologie (IUA). Soutenu par le groupe de travail sur la circulation pulmonaire et la fonction ventriculaire droite au sein de la Société Européenne de Cardiologie (ESC).

Lien : <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

Reference: JAC 27284 *Journal of the American College of Cardiology* 2020 04 15

Mots Clés : maladie à Coronavirus 2019 (la COVID-19), SARS-CoV-2, thrombose, thérapie antithrombotique, anticoagulant, antiplaquettaire.

Membres du comité : L. Bressollette, G. Gladu, M. Gras, FX Himpens, R. Jacquet, V. Jaquinandi, J Laffont (joy.laffont@wanado.fr), G. Mahé, S. Zuily.

Annexes Tableaux et Figures.

ABBREVIATIONS.			
ACS	Acute coronary syndromes	Syndrome coronarien aigu	SCA
AF	Atrial fibrillation	Fibrillation auriculaire (atriale)	FA
APLS	Antiphospholipid syndrome,	Syndrome des antiphospholipides	SAPL
aPTT	activated partial thromboplastin time,	Temps de thromboplastine partielle activée	TTPa
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	Pneumopathie chronique obstructive	PCO
COVID-19	Coronavirus disease 2019	la Maladie à coronavirus 2019	la Covid 19
CRP	C reactive protein	Protéine C Réactive	PCR
CT	computed tomography	Tomodensitométrie	TDM
CTPA	computed tomography pulmonary angiography	Angiographie pulmonaire par tomodensitométrie TDM	angioTDM pulmonaire
DAPT	Dual antiplatelet therapy	Bithérapie antiplaquettaire	BTAP
DIC	Disseminated intravascular coagulation	Coagulation intravasculaire disséminée	CIVD
DOAC	Direct oral anticoagulant	Anticoagulant oral direct	AOD
DVT	Deep vein thrombosis	Thrombose veineuse profonde	TVP
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	Oxygénation par membrane extracorporelle (oxygénateur à membrane)	ECMO
FDP	Fibrin degradation product	Produits de dégradation de la fibrine	PDF
HF	Heart failure	Insuffisance cardiaque	IC
GDMT	guideline-directed medical therapy		
IL	interleukine		
INR	International normalized ration		INR
LDH	lactate dehydrogenase	Lactico-déshydrogénase	LDH
LMWH	Low-molecular-weight heparin	Héparine de bas poids moléculaire	HBPM
PCI	percutaneous coronary intervention	Intervention coronarienne percutanée	ICPc
PE	Pulmonary embolism	Embolie pulmonaire	EP
PERT	Pulmonary embolism response teams	Équipes d'intervention en cas d'embolie pulmonaire	
PPE	Personal protective equipment,	Équipement de protection individuelle	EPI
PT	Prothrombine time	Temps de prothrombine	TP
SARS-CoV2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2	SRAS-CoV2
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction	Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST	STEMI
TFPI	tissue factor pathway inhibitor	Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire	
TTE	Transthoracic echocardiogram.	Echocardiographie transthoracique	
UFH	Unfractionated heparin	Héparine non fractionnée	HNF
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Facteur de croissance endothélial vasculaire	
VKA	Vitamine K antagonist	Antagoniste de la vitamine K	AVK
VTE	venous thromboembolism	Thromboembolie veineuse	MTEV/TEV

Tableau 1.		
Sélection d'un résumé des événements thrombotiques et thromboemboliques lors d'épidémies virales.		
Mécanismes proposés.	Types d'événement.	Données épidémiologiques.
SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE (SRAS).		
<ul style="list-style-type: none"> • Libération inflammatoire des cytokines • Maladie critique • Facteurs de risque thérapeutiques. (144) 	Thromboembolie Veineuse.	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse rétrospective de 46 patients gravement malades atteints de SRAS a montré 11 TVP et 7 EP (145). - Série de cas de 8 patients SRAS+ en unités de soins intensifs. L'autopsie a identifié une EP chez 4 d'entre eux, et 3 TVP (144). Artériel
	Événements Thrombotiques artériels.	<ul style="list-style-type: none"> - Dans une série prospective de 75 patients, 2 patients sont décédés d'un IDM aigu (dans une période de 3 semaines) (146). - Un Case report d'un patient à NSTEMI qui a bénéficié d'une ICPC mais qui développe un STEMI quelques heures plus tard (l'instabilité de la plaque à médiation immunitaire). (147)
	Autres.	<ul style="list-style-type: none"> - Dans une série de cas de 206 patients atteints du SRAS, 5 ont développé un AVC avec une CIVD présente pour 2 sur 5 (148) - Dans une analyse rétrospective de 157 patients atteints du SRAS, une élévation isolée infraclinique du TTPa, a été notée chez 96 patients et une CIVD développée chez 4 patients. (149)
SYNDROME RESPIRATOIRE DU MOYEN-ORIENT (MERS-CoV).		
<ul style="list-style-type: none"> • Mécanisme non spécifique ; potentiellement semblable au SRAS. Les modèles suggèrent des taux élevés de cytokines inflammatoires (150) • Des modèles murins transgéniques montrent des preuves de thrombose microvasculaire. (151) 	Autres	Dans une série de 161 cas de MERS (confirmés et probables), au moins 2 ont été rapportés pour avoir une coagulopathie par consommation. (152)
GRIPPE.		
<ul style="list-style-type: none"> • Possibilités d'embolies pulmonaires de novo dans certains cas. (153) • Inflammation aiguë et diminution de la mobilité des patients hospitalisés. (154) • Thrombose possible due à la rupture de plaques existantes à haut risque. (99) 	Thromboembolie Veineuse.	<ul style="list-style-type: none"> - Une étude rétrospective de 119 patients a montré 4 événements MTEV chez des patients recevant une anticoagulation prophylactique (154). - Une série de cas décrit 7 EP chez des patients atteints de pneumonie grippale. Pour 6 sur 7 il n'y avait pas de preuve de TVP (153). - Une étude observationnelle multicentrique de cas-témoins (n = 1454) suggère des taux plus bas de MTEV liés à une vaccination antigrippale (OR: 0,74; IC à 95%: 0,57-0,97). (156) - <i>Il s'agit d'une liste représentative mais non exhaustive des études associées.</i>

<ul style="list-style-type: none"> Agrégation plaquettaire sur des plaques athéroscléreuses inflammatoires notées dans le modèle animal. (155) 	Événements Thrombotiques artériels.	<ul style="list-style-type: none"> Une étude autocontrôlée de 364 patients hospitalisés pour infarctus myocardique aigu a trouvé une incidence accrue (IR = 6,05, intervalle de confiance à 95%: 3,86 à 9,50) d'IDM pendant la période qui suit la grippe comparée aux témoins. (157) Des preuves similaires existent dans des études antérieures (158, 159). Une étude de cohorte rétrospective de 119 patients rapporte 3 événements thrombotiques artériels.
	Autres.	<ul style="list-style-type: none"> La CIVD a été décrite avec l'infection grippale dans un nombre de case-reports et de petites séries de cas (160-162).
COVID-19.		
<ul style="list-style-type: none"> La compréhension du mécanisme continue d'évoluer. Les facteurs peuvent inclure la libération des cytokines inflammatoires et des maladies critiques/ facteurs de risque thérapeutiques. Le SRAS-CoV-2 lie les cellules exprimant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (163) et cela peut servir de médiateur à d'autres mécanismes lésionnels. (164) 	Thromboembolie Veineuse.	<ul style="list-style-type: none"> Dans une étude rétrospective préimprimée, 10/25 patients qui ont bénéficié d'une angioTDM pulmonaire avaient une EP aigüe (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3548771) Deux séries de cas d'embolie pulmonaire aiguë ont été décrites chez des patients hospitalisés COVID-19+.(83) Dans une étude issue de 3 hôpitaux des Pays-Bas, 31% des 184 patients COVID-19+ en état critique avaient une MTEV.
	Événements Thrombotiques artériels.	<ul style="list-style-type: none"> Les preuves concernant le SCA avec une infection concomitante COVID-19 se limitent à des rapports anecdotiques. Une étude préimprimée, rétrospective sur un seul centre a signalé 11 cas d'AVC ischémique parmi les 221 patients COVID-19+. (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3550025) <i>Des données continuent d'émerger concernant le risque d'événements thrombotiques associés au COVID-19 et un registre international pour le SCA est prévu. Veuillez consulter le texte pour plus de détails.</i>
	Autres	<p>Une analyse rétrospective de 183 patients a révélé que les morts avaient des taux de D-dimères et TP significativement plus élevés, comparés à ceux des survivants. De plus, 15/21 (71,4%) des morts répondaient aux critères de la CIVD contre 1/162 (0,6%) parmi les survivants.(7).</p> <p>Une revue systématique de la littérature publiée avant le 24 février 2020 suggère que des taux élevés de TP et D-dimères étaient associés à un mauvais pronostic chez les patients atteints de COVID-19 (165)</p>

Tableau 3.					
Interactions médicamenteuses potentielles entre les agents antiplaquettaires * et les médicaments expérimentés pour traiter la COVID-19					
		INHIBITEURS DU RECEPTEUR PLAQUETTAIRE P2Y12			INHIBITEUR DE LA PHOSPHO DIESTERASE III
Thérapies expérimentales dans la COVID-19	Mécanisme d'action des médicaments testés dans le traitement de la COVID-19	Clopidogrel ^{1 2}	Prasugrel ²	Ticagrelor ^{3,4}	Cilostazol
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir est un inhibiteur de protéase. Ritonavir inhibe le métabolisme du CYP3A4 augmentant les taux de lopinavir	Inhibiteur du CYP 3A4 (voie mineure) Réduction du métabolite actif du clopidogrel Ne pas co-administrer ou si disponibles utiliser les tests de fonction plaquettaire P2Y12 pour la surveillance. † En raison de données limitées, Prasugrel peut être considéré comme une alternative en l'absence de CI.	Inhibiteur du CYP 3A4 : Diminution du métabolite actif mais maintien de l'inhibition plaquettaire. Peut être administré avec prudence.	Inhibiteur du CYP 3A4 : Augmente les effets du Ticagrelor. Ne pas co-administrer ou si disponibles utiliser les tests de fonction plaquettaire P2Y12 pour la surveillance ou envisager une réduction de posologie du Ticagrelor.*.	Inhibiteur du CYP 3A4 : Il est recommandé une dose décroissante à un maximum de 50 mg deux fois/jour.
Remdesivir	Inhibiteur nucléotidique d'ARN polymérase dépendant de l'ARN.	Inducteur du CYP3A4 (voie mineure) Pas d'ajustement de dose recommandé.	Inducteur du CYP3A4 (voie principale) Pas d'ajustement de dose recommandé.	Inducteur du CYP3A4 (voie principale) Pas d'ajustement de dose recommandé.	Inducteur du CYP3A4 (voie principale) Pas d'ajustement de dose recommandé.

Tocilizumab	Inhibe le récepteur de l'IL-6: peut potentiellement atténuer le syndrome de libération de cytokines chez les patients sévèrement atteints.	Inducteur de l'expression du 2C19 (voie principale) et du 1A2, 2B6, et 3A4 (voies mineures) : Pas d'ajustement de dose recommandé.	Inducteur de l'expression du 3A4 (voie principale) et du 2C9 et 2C19 (voie mineure) Pas d'ajustement de dose recommandé.	Inducteur de l'expression du 3A4 (voie principale) Pas d'ajustement de dose recommandé.	Inducteur de l'expression du 3A4 (voie principale) Pas d'ajustement de dose recommandé.
Sarilumab	Se lie spécifiquement aux IL-6R solubles et ceux liés à la membrane (sIL-6Ra et mIL-6Ra) et il a été démontré qu'il inhibe la réaction médiée par l'IL-6 : peut potentiellement atténuer les symptômes du syndrome de libération de cytokines chez les patients sévèrement atteints.	Inducteur de l'expression du 3A4 (voie mineure) Pas d'ajustement de dose recommandé.	Induction de l'expression du 3A4 (voie principale) Pas d'ajustement de dose recommandé.	Inducteur de l'expression du CYP3A4 (voie principale) Pas d'ajustement de dose recommandé.	Inducteur de l'expression du 3A4 (voie principale) Pas d'ajustement de dose recommandé.

Les autres médicaments étudiés pour traiter COVID-19 comprennent l'azithromycine, le bevacizumab, la chloroquine / hydroxychloroquine, l'éculizumab, le fingolimod, l'interféron, le losartan, la méthylprednisolone, la pirfenidone, and la ribavirine. Les interactions médicamenteuses entre ces médicaments et les agents antiplaquetaires doivent encore être identifiées.

*Cangrelor, aspirine, dipyridamole, et les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban, abciximab) sont connus pour interagir avec les médicaments expérimentés dans le traitement de la COVID-19.

† La surveillance des niveaux de P2Y12 peut être évaluée par le test VerifyNow ou d'autres. L'évaluation de l'effet des inhibiteurs de protéase sur les inhibiteurs du P2Y12 n'a pas fait l'objet d'études suffisamment approfondies. Les recommandations de réduction de dose pour les inhibiteurs du P2Y12 ou de surveillance de la fonction plaquettaire P2Y12 ne sont pas couramment pratiquées.

Tableau 4.
Interactions médicamenteuses potentielles entre les anticoagulants * et les thérapies expérimentales pour COVID-19

	ANTICOAGULANTS ORAUX					
Thérapies expérimentales dans la COVID-19	AVK	Dabigatran	Apixaban	Betrixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Lopinavir / Ritonavir	Inducteur du CYP2C9 : Peut diminuer la concentration plasmatique. Dose ajustée sur l'INR.	Inhibiteur de la P-gp : Peut augmenter la concentration plasmatique. Pas d'ajustement de dose recommandée.	Inhibiteur CYP3A4 et de la P-gp : Administrer à 50% de la dose (ne pas administrer si la dose initiale est de 2,5 mg 2 fois/jour. †	Inhibiteur de la P-gp et de ABCB1 : Diminuer la dose à 80 mg une fois suivie de 40 mg une fois/jour.	Inhibiteur de la P-gp : Ne pas co-administrer.	Inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp : Ne pas co-administrer.
Tocilizumab	-	-	Rapporté une augmentation de l'expression du 3A4 (voie principale) : Pas d'ajustement de dose recommandé.	-	-	Rapporté une augmentation de l'expression du 3A4 (voie principale) : Pas d'ajustement de dose recommandé.
Interféron‡	Mécanisme inconnu : Une diminution de dose peut être nécessaire.	-	-	-	-	-
Ribavirine	Mécanisme peu connu : Diminution possible de l'absorption de la warfarine en présence de ribavirine (166). Une dose plus élevée peut être nécessaire.	-	-	-	-	-
Methylprednisolone	Mécanisme inconnu Une diminution de dose peut être nécessaire.	-	-	-	-	-

Sarilumab§			Rapportée une augmentation de l'expression du CYP3A4 (voie principale) : Pas d'ajustement de dose recommandé.			Rapportée une augmentation de l'expression du CYP3A4 (voie principale) : Pas d'ajustement de dose recommandé.
Azithromycine	Mécanisme inconnu Une diminution de dose peut être nécessaire.	Inhibition de la P-gp Peut augmenter la concentration plasmatique. Pas d'ajustement de dose recommandé.		Inhibition de la P-gp Diminuer la dose à 80 mg une fois suivie de 40 mg une fois/jour.	Inhibition de la P-gp MTEV limiter la dose à 30 mg/jour. FA non valvulaire pas de recommandation de dose.	

Les autres médicaments à l'étude pour traiter la COVID-19 comprennent le bevacizumab, la chloroquine / hydroxychloroquine, l'éculizumab, le fingolimod, le losartan et la pirfenidone.

Les interactions médicamenteuses entre ces médicaments et les anticoagulants oraux n'ont pas encore été identifiées.

Il a été rapporté que le bevacizumab provoque une thrombose veineuse profonde (9%), une thrombose artérielle (5%) et une embolie pulmonaire (1%). Il serait également à l'origine d'une thrombocytopenie (58%).

*les anticoagulants parentéraux incluant l'HNF ou les HBPM, la bivalirudine, l'argatroban et le fondaparinux) ne sont pas métabolisés par le CYP et n'interagissent avec aucun des agents expérimentaux.

Signalé avec l'interféron alpha.

†ces recommandations sont basées sur la notice d'emballage des USA « the U.S. package insert ». La notice du Canada considère que la combinaison de ces agents est contre-indiquée.

‡ Il a été rapporté que l'interféron provoque une embolie pulmonaire (<5%), une thrombose (<5%), une diminution du nombre de plaquettes (1-15% avec la formule d'Alpha2b) et un AVC ischémique (5%).

§ il a été rapporté que le sarilumab provoque une diminution du nombre des plaquettes, avec des diminutions à moins de 100 000 mm³ chez 1% et 0,7% des patients aux doses de 200 mg et 150 mg, respectivement.

Tableau 5. DOMAINES NECESSITANT UNE ENQUETE PLUS APPROFONDIE

	Patients COVID- 19 léger (ambulatoire)	
1.	Déterminer la méthode optimale d'évaluation des risques pour les patients ambulatoires atteints de COVID-19 léger qui sont à risque de MTEV.	Les options incluent le score Caprini et le score IMPROVE, le score de Padua et d'autres pour l'évaluation du risque de MTEV. Ceux-ci doivent être mis en balance avec le risque hémorragique.
2.	Déterminer l'incidence des syndromes coronariens aigus dans les études dans les populations étudiées.	
Patients COVID-19 modéré ou sévère sans CIVD (hospitalisés)		
3.	Déterminer l'incidence et les facteurs prédictifs de MTEV chez les patients atteints de COVID-19 qui présentent insuffisance respiratoire et / ou instabilité hémodynamique. Ce qui inclue les TVP des MI, cathéter central dans la TVP des extrémités supérieures ou inférieures, et aussi l'EP.	Des données à partir de cohorte observationnelle prospective multicentrique ; ces protocoles ne devraient pas interférer et pourraient se dérouler en parallèle avec des essais interventionnels prévus ou déjà en cours ;
4.	Développer un algorithme approprié pour le diagnostic de MTEV incidente chez les patients COVID-19.	Les D-dimères sont élevés chez la majorité de patients COVID-19., quoique des valeurs négatives demeurent encore utiles. Dans quelques cas de COVID-19 avec une hypoxémie péjorative, une angioTDM pulmonaire peut être envisagée au lieu d'une CT sans contraste (qui évalue uniquement le parenchyme pulmonaire). Les points non résolus incluent les tests diagnostiques pour les patients critiques, y compris ceux en position couchée sur le ventre, avec des options limitées pour une AngioTDM pulmonaire ou US.
5.	Déterminer la durée totale optimale de l'anticoagulation prophylactique.	Un dépistage par US/échographique des patients sélectionnés, nécessite d'être étudié.
6.	Déterminer la posologie optimale de l'anticoagulation prophylactique pour des populations spécifiques (par ex. obésité, insuffisance rénale avancée)	Une posologie prophylactique ajustée au poids chez les obèses ou sur la clearance à la créatinine chez les insuffisants rénaux, demande de plus amples études.
7.	Déterminer si les HBPM représentent la méthode préférentielle pour la prophylaxie pharmacologique	
8.	Déterminer le moyen optimal pour stratifier le risque et la thromboprophylaxie après la sortie de l'hôpital.	Options possibles incluant le score de Caprini, le score IMPROVE, et le score de Padua et d'autres pour évaluer le risque de MTEV. Ceux-ci devraient être mis en balance avec le risque hémorragique.
9.	Déterminer si l'utilisation systématique de plus hautes doses d'anticoagulants (per ex. plus élevées que les doses prophylactiques décrites dans les recommandations internationales) apportent un réel bénéfice.	Une question importante serait de savoir si la surveillance de l'activité anti-Xa est supérieure à celle de l'TTPa.

10.	Déterminer l'incidence et les facteurs prédictifs d'IDM de type I chez les patients COVID-19 et comparer leurs mesures de processus et leurs résultats avec des patients non infectés.	
11.	Déterminer le rôle potentiel des molécules telles que Danaparoïde, fondaparinux, sulodexide, chez les patients à COVID-19 modéré ou sévère.	
Patients COVID-19 modéré ou sévère avec CIVD suspectée ou confirmée (hospitalisés).		
12.	Déterminer si l'utilisation systématique d'une thromboprophylaxie pharmacologique ou d'une dose faible ou standard de HNF ou HBPM est garantie (en l'absence de saignement visible).	La question pertinente est de savoir si la dose prophylactique ou autre, d'anticoagulant devrait être administrée aux patients ayant une CIVD qui ne saigne pas, même sans immobilisation.
13.	Déterminer si les caractéristiques cliniques et les variables supplémentaires dans le cadre de la CIVD (par ex. lymphopénie) doit être considérée pour aider à la stratification du risque et l'évaluation du pronostic.	
14.	Déterminer l'utilité d'autres interventions, y compris les concentrés d'antithrombine.	
Patients sans COVID-19 avec des comorbidités et confinés à domicile pendant la pandémie.		
15.	Déterminer la méthode optimale pour le dépistage la stratification du risque pour envisager une thromboprophylaxie.	Les options incluant le score de Caprini, le score IMPROVE, et le score de Padua et d'autres pour évaluer le risque de MTEV. Ceux-ci devraient être mis en balance avec le risque hémorragique.
16.	Mener des études à l'échelle de la population pour déterminer les tendances de l'incidence et du devenir de la maladie thrombotique pendant les périodes où les visites au bureau sont réduites.	Bien que la télémédecine soit raisonnable pour le suivi de la pandémie COVID-19, les conséquences néfastes sur les maladies non transmissibles y compris les maladies thrombotiques méritent une enquête.

Figure 1

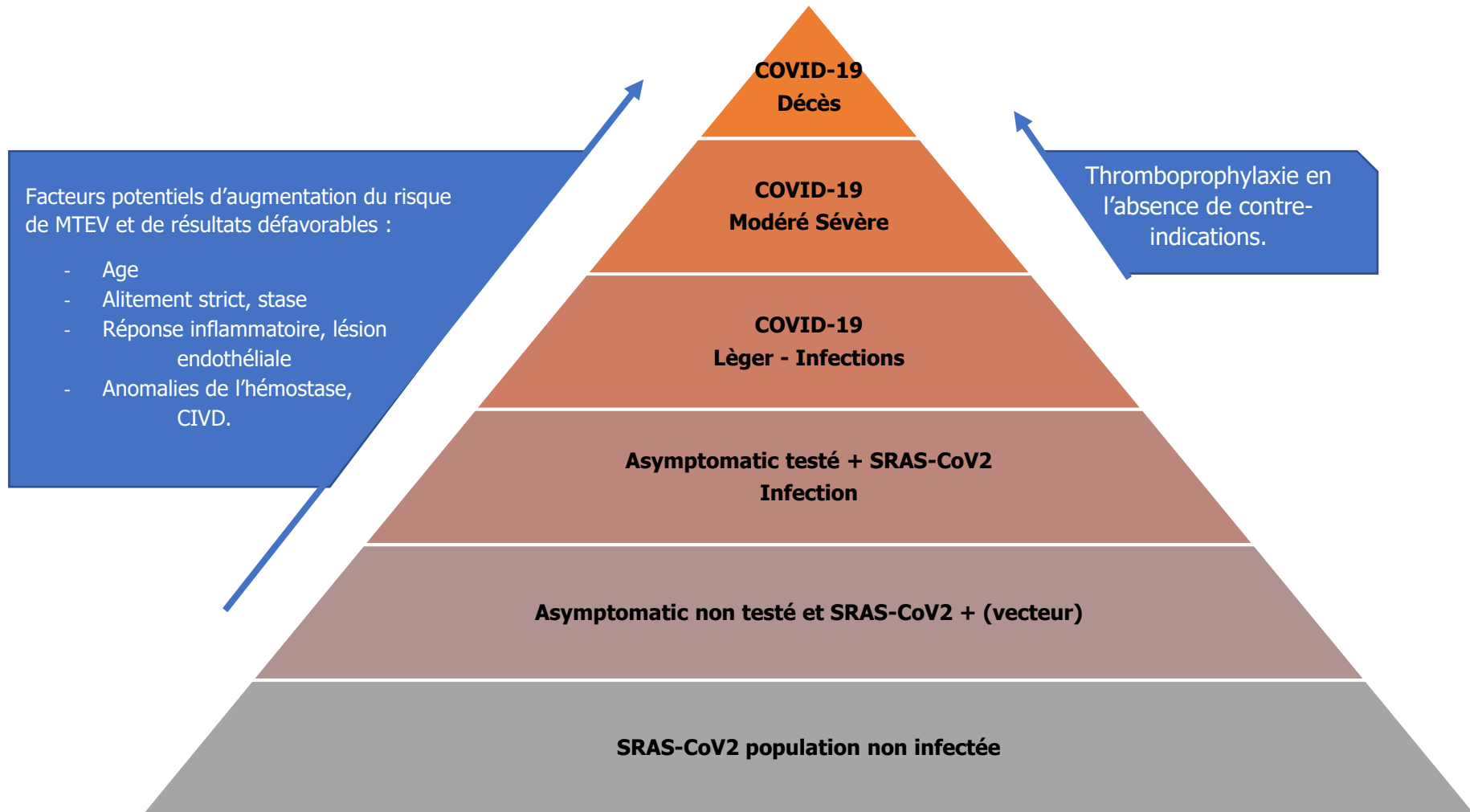


FIGURE 2

	RISQUE FAIBLE DE COVID-19	RISQUE ELEVE DE COVID-19
RISQUE ELEVE DE SCA OU MTEV *	POUR LE SCA <ul style="list-style-type: none"> - GDMT par algorithme SCA - Angiographie en urgence et intervention - Envisager la nécessité et la sécurité d'un système hémodynamique et la surveillance. 	POUR LE SCA <ul style="list-style-type: none"> - GDMT par algorithme SCA - Envisager une « émergente » TTE - Angiographie en urgence et intervention versus fibrinolyse systémique - Envisager la nécessité et la sécurité d'un système hémodynamique et la surveillance chez les patients sélectionnés.
	POUR LA MTEV <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulation - Si les symptômes récidivent ou s'aggravent, envisager la thrombolyse systémique ou un traitement potentiel sur cathéter comme une alternative - Envisager la nécessité et la sécurité d'un système hémodynamique et la surveillance. 	POUR LA MTEV <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulation - Envisager la fibrinolyse systémique - Traitements par cathéter ou chirurgicaux pour les cas où la fibrinolyse systémique ne convient pas - Envisager la nécessité et la sécurité d'un système hémodynamique et la surveillance.
RISQUE FAIBLE OU INTERMEDIAIRE DE SCA OU MTEV	POUR LE SCA <ul style="list-style-type: none"> - GDMT par algorithme SCA - Angiographie et intervention seulement en cas de symptômes récurrent/persistant ou de décompensation. 	POUR LE SCA <ul style="list-style-type: none"> - GDMT par algorithme SCA - Autres thérapies réservées à des cas sélectionnés comme ceux avec des symptômes significatifs récurrent/persistant ou une décompensation.
	POUR LA MTEV <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulation - Traitements par cathéter ou chirurgicaux seulement en cas de symptômes récurrent/persistant ou une décompensation. 	POUR LA MTEV. <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulation - Autres thérapies réservées à des cas sélectionnés comme ceux avec des symptômes significatifs récurrent/persistant ou une décompensation.

FIGURE 3

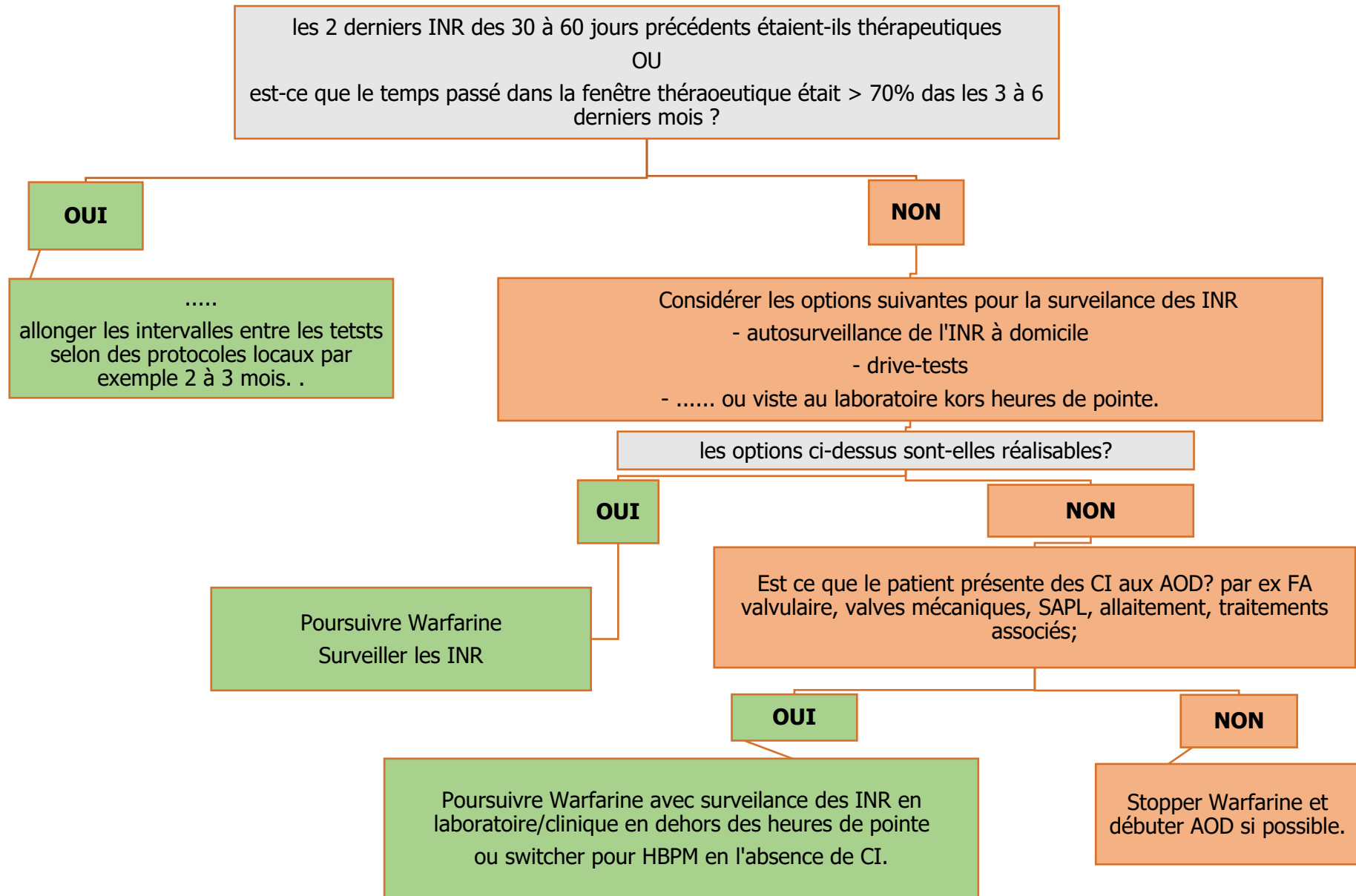


FIGURE 4

