Ministère de la Santé
et de l'Action Sociale

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE : LA PRISE EN CHARGE AU SÉNÉGAL


- Le Comité Thrombus-Sénégal
- Le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital Fann-Centre de référence COVID
- La Société Sénégalaise d'Anesthésie Réanimation et de Médecine d'Urgence
- La Société Sénégalaise de Cardiologie
- La Société Sénégalaise d'Hématologie
- La Société Sénégalaise de Médecine Interne
- La Société Sénégalaise de Pneumologie
- La Société Sénégalaise de Néphrologie

**Fiche technique en date du 30 Avril 2020 endossée par :**

- ***Le Comité Thrombus-Sénégal***
- ***Le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital Fann-Centre de référence COVID***
- ***La Société Sénégalaise d'Anesthésie Réanimation et de Médecine d'Urgence***
- ***La Société Sénégalaise de Cardiologie***
- ***La Société Sénégalaise d'Hématologie***
- ***La Société Sénégalaise de Médecine Interne***
- ***La Société Sénégalaise de Pneumologie***
- ***La Société Sénégalaise de Néphrologie***

Cette fiche technique tient compte des données scientifiques actuellement disponibles sur la pandémie au COVID-19 et du consensus d'experts de sociétés savantes sénégalaises.

Une mise à jour sera faite si de nouvelles données étaient disponibles.
Bien entendu, le jugement clinique et l'approche personnalisée et multidisciplinaire sont nécessaires pour adapter ces recommandations.

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Introduction

L'infection au COVID-19 est associée à un risque accru de maladie thromboembolique.

Il est reconnu que l'infection au SARS-COV2 expose à un risque accru de thrombose veineuse et artérielle (thrombose veineuse, embolie pulmonaire, syndromes coronariens, thromboses artérielles périphériques, accidents vasculaires cérébraux). En effet, l'infection au COVID-19 favorise un état pro-inflammatoire, d'hypercoagulabilité et la survenue de lésions de vascularite. L'hypoxémie, le sepsis, l'immobilisation et les autres facteurs de risque classiques contribuent également à la survenue d'une thrombose. Celle-ci constitue en outre un important facteur pronostique associé à une sévérité et à une mortalité accrues.

Les publications scientifiques actuellement disponibles montrent une prévalence plus élevée de thrombose artérielle et veineuse notamment dans les formes sévères même chez des patients bénéficiant d'une thromboprophylaxie à dose préventive usuelle. En effet, 1/3 à 2/3 des patients admis en unités de soins intensifs développent un accident thromboembolique malgré une prophylaxie aux doses habituellement recommandées.

Un traitement anticoagulant à doses adaptées peut, à l'inverse, améliorer le pronostic des patients atteints de formes sévères d'infection au COVID-19 avec coagulopathie.

Ceci souligne l'importance d'une identification des sujets à risque devant bénéficier d'un traitement précoce à des doses pouvant être plus importantes que les doses préventives habituellement utilisées compte tenu du risque thromboembolique significatif de l'infection au SARS-COV2.

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Facteurs de risque de thrombose

Le risque de thrombose peut être lié à plusieurs facteurs qu'il convient de rechercher.

Dans ce contexte d'infection à COVID-19, certaines situations apparaissent comme à risque très élevé :

- **obésité,**
- **sévérité de l'atteinte au COVID-19** (admission en soins intensifs, indication d'une oxygénothérapie à fort débit),
- **thrombose itérative de cathéter,**
- **existence d'un syndrome inflammatoire ou de marqueurs de la coagulation** (D-Dimères élevés, TP bas, allongement du TCA, lymphopénie, élévation de la CRP).

La présence d'une seule de ces situations peut amener à prescrire une thromboprophylaxie.

Ainsi par exemple, un poids supérieur à 100 kg nécessite une dose plus importante que les doses prophylactiques usuelles, tandis que l'admission en unités de soins intensifs doit amener à prescrire des doses curatives.
Des médicaments peuvent interférer avec le risque de thrombose. Il convient de les rechercher chez les patients infectés par le COVID-19 et d'interrompre ceux qui ne semblent pas indispensables à la prise en charge.

**On peut distinguer 4 groupes de facteurs de risque :**

### 1- Obésité (IMC > 30 kg/m2)

### 2- Autres facteurs de risque

- Age > 65 ans (surtout si mobilité réduite)
- Infection/syndrome inflammatoire
- Alitement prolongé

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Facteurs de risque de thrombose

- Insuffisance respiratoire
- Insuffisance cardiaque
- Fibrillation atriale, flutter atrial
- Syndrome néphrotique (une albuminémie inférieure à 25 mg/l et une protéinurie supérieure à 10 g/24 heures constituent un risque élevé à très élevé relevant d'une anticoagulation à dose curative)
- Cancer actif ou récent (< 12 mois)
- Chirurgie majeure (notamment orthopédique ou carcinologique) datant de moins de 3 mois
- Antécédents de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle
- Post-partum
- Ventilation mécanique
- Cathéter veineux
- Traitement hormonal comportant des œstrogènes ou autres médicaments à risque thrombogène.

## 3- Sévérité de l'atteinte liée au COVID-19

**a- Légère** : pas de pneumonie

- Fébricule < 37°8 C
- Infection des voies respiratoires supérieures : toux sèche, congestion nasale, mal de gorge
- Céphalées, myalgies, asthénie légère lors des activités courantes
- Absence de symptômes sérieux comme une dyspnée
- Pas d'oxygénothérapie.

**b- Modérée :** pneumonie légère

- Toux, fièvre, asthénie importante
- Dyspnée au repos, tachypnée FR= 20-30 c/mn
- Spo2 < 96% pour FiO2 50% ou désaturation à l'effort
- Pas de symptômes d'une forme sévère
- Le traitement requiert une oxygénothérapie modérée : aux lunettes ou masque simple, ou masque à haute concentration, débit < 7 l/min.

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Facteurs de risque de thrombose

**c- Sévère à critique :** Pneumonie sévère hypoxémiante
- Dyspnée sévère : tachypnée > 30/minute
- Tachycardie > 100/min
- SDRA : SPO2 < 93% ; PaO2/FiO2 ≤ 200mmHg, et/ou plus de 50% d'infiltrations pulmonaires dans les 24 à 48 heures
- Complications cardiaques, cérébrales (AVC, troubles de la conscience), Sepsis, choc septique, défaillances multi viscérales
- Le traitement requiert une hospitalisation en réanimation pour une oxygénothérapie à haut débit ou ventilation artificielle non invasive ou invasive.

## 4- Syndrome inflammatoire ou marqueurs de la coagulation

- **D-Dimères** > 1000 ng/l, à interpréter selon le contexte comme l'âge ou la grossesse (des taux x 3 ou supérieurs à 3000 ng/l sont très fortement corrélés au risque de thrombose et de décès)
- **CRP** > 40 mg/l (des taux supérieurs à 100 mg/l sont très fortement corrélés au risque de thrombose et de décès)

**On peut définir 4 niveaux de risque :**

**a- Risque faible :** IMC < 30 kg/m2 sans FDR surajoutés, sans O2, sans syndrome inflammatoire ou anomalie des marqueurs de la coagulation (CRP normal et D-Dimères normaux).

**b- Risque intermédiaire :** IMC < 30 kg/m2 + 1 ou 2 FDR surajoutés, sans O2, avec syndrome inflammatoire normal ou modéré (CRP entre 10 et 40 mg/l), D-Dimères > 500 mg/l et inférieurs à 1000 mg/l.

**c- Risque élevé :**
- IMC < 30 kg/m2 + FDR surajoutés, avec oxygéno-dépendance modérée et/ou syndrome inflammatoire significativement perturbé (CRP entre 40 et 99 mg/l), D-Dimères entre 1000 et 3000 ng/l.

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Facteurs de risque de thrombose

- IMC > 30 kg/m2 sans autre FDR, avec oxygéno-dépendance modérée et/ou syndrome inflammatoire significativement perturbé (CRP entre 40 et 99 mg/l), D-Dimères entre 1000 et 3000 ng/l.

**c- Risque très élevé :**
- Tout patient sous **O2 à haut débit ou ventilation assistée**
- **Thromboses de cathéter** itératives ou inhabituelles
- Tout **syndrome inflammatoire marqué et ou hypercoagulabilité** (CRP >100 mg/l + D-dimères >3000 ng/ml).

**Il est également important d'évaluer le risque hémorragique en tenant compte notamment des paramètres suivants :**

**1-** Age ≥ 65 ans,
**2-** Sexe masculin,
**3-** Alcoolique,
**4-** Atteinte hépatique (INR > 1,5 ; ASAT ou ALAT élevés x 3 ; Bilirubine élevé x 2),
**5-** Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min par MDRD ou CKI-Epi – on peut également s'aider de la créatininémie seule en pratique), hémodialysé (considérer également l'anticoagulation du circuit extra-corporel)
**6-** Cathéter veineux central,
**7-** Maladie rhumatismale en poussée,
**8-** Cancer évolutif,
**9-** Accident vasculaire cérébral récent de moins de 3 mois,
**10-** Présence d'au moins un des éléments suivants : ulcère gastroduodénal actif, saignement lors des 3 derniers mois, taux de plaquettes < 50 000.

Risque thromboembolique et risque hémorragique vont souvent ensemble et peuvent influencer la stratégie du traitement anti thrombotique ; d'où l'intérêt d'une évaluation régulière de ces risques.

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Evaluation en pratique du risque de thrombose

L'évaluation doit être clinique et paraclinique.
L'évaluation clinique doit comporter la prise de toutes les constantes et en particulier de la température et de la SPO2 ainsi qu'un interrogatoire et un examen clinique soigneux (aggravation d'une dyspnée, douleur des membres inférieurs, douleur thoracique ou abdominale, déficit moteur ou sensitif, recherche de signes de thrombose veineuse ou artérielle par l'examen des pouls ou l'appréciation de la chaleur locale).

Le bilan paraclinique doit inclure :
**a-** une numération plaquettaire, le TP, le TCA, le dosage du fibrinogène et des D-Dimères,
**b-** une échoDöppler veineuse ou artérielle en fonction de l'orientation clinique,
**c-** un angioscanner devant une aggravation des signes respiratoires ou d'autres éléments cliniques (instabilité hémodynamique, défaillance cardiaque droite, ascension rapide des D-Dimères …).

## Comment faire le diagnostic de thrombose veineuse ou artérielle ?

Le diagnostic repose principalement sur les données cliniques en utilisant de préférence les scores empiriques (ou éventuellement des scores de risque validés dans cette situation), les D-Dimères, l'échoDöppler veineux ou artériel et l'angioscanner.
Les autres examens comme les gaz du sang, la radiographie du thorax, l'électrocardiogramme ou l'échoDöppler cardiaque peuvent être utiles pour orienter la prise en charge thérapeutique.

Dans ce contexte, les D-Dimères apparaissent comme un indicateur important du risque de thrombose et de mortalité. Un taux de D-Dimères élevés (en particulier supérieur à 1 ng/l) chez des patients immobilisés ou présentant un sepsis sévère ou une détresse respiratoire doivent amener à envisager une thromboprophylaxie voire un traitement à dose « curative ».

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Comment faire le diagnostic de thrombose veineuse ou artérielle ?

En pratique, l'utilisation des D-Dimères chez un patient infecté au COVID-19 peut se faire selon les modalités suivantes :

**a-** suspicion de maladie thromboembolique veineuse avec probabilité clinique faible ou intermédiaire.

**b-** Réalisation systématique devant les éléments suivants : comorbidités significatives, fièvre, CRP élevée, hypoxémie (SPO2 < 93% ou baisse de 3 points de la saturation), instabilité hémodynamique. La présence de ces facteurs pourrait amener à une prescription d'**HEPARINE** ou de **FONDAPARINUX** à dose « prophylactique » voire « curative ».

**c-** réalisation systématique même en l'absence des situations évoquées ci-dessus afin d'avoir une référence ; en effet, un taux de D-Dimères multiplié par 3 pourrait faire envisager un traitement anticoagulant.

## Quel anti thrombotique faut-il proposer ?

En raison des interactions médicamenteuses et du risque d'instabilité de la crase sanguine lié à la prescription sur ce terrain des antivitamines K et des anticoagulants oraux directs, il faut préférer les héparines (et le Fondaparinux si celle-ci est disponible).

De manière générale, les héparines de bas poids moléculaire sont préférées comme traitement préventif ou curatif sauf dans certaines situations particulières : c'est le cas notamment des sujets admis en réanimation, avec atteinte rénale ou hépatique ou lorsqu'on redoute un risque hémorragique accru ; dans ces situations, une héparine non fractionnée avec suivi du TCA et des autres éléments de la crase sanguine doit être préférée. Le TCA mesuré 4 heures après la dernière dose d'Héparinate de calcium (Calciparine[R]) doit être compris entre 1,5 et 2 fois le témoin.

Un relais avec l'héparine à dose curative doit être envisagé chez les patients sous anticoagulant par voie orale, sauf en cas de prothèse valvulaire mécanique ou de fibrillation atriale valvulaire (c'est-à-dire survenant sur terrain de prothèse valvulaire mécanique ou de sténose mitrale) ; ces dernières situations nécessitent, sauf contre-indication absolue, un traitement par antivitamine K avec surveillance rapprochée de l'INR.

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Quel anti thrombotique faut-il proposer ?

Il faut promouvoir l'auto injection pour éviter les contacts fréquents avec le personnel soignant.

Un traitement antiagrégant en monothérapie ou une double antiagrégation (Aspirine associé au Clopidogrel au Ticagrélor ou au Prasugrel) ne doit en aucun cas être arrêté si l'indication se pose (syndrome coronarien, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ischémique d'origine athérothrombotique, porteur de stent endovasculaire), sauf si la situation clinique l'exige. Il peut être maintenu en association avec les anticoagulants.

**Il est important d'avoir une approche multidisciplinaire. Une discussion au cas par cas entre les différents spécialistes (cliniciens, bologistes) peut être nécessaire pour prendre une décision quant au traitement, à la posologie et à la surveillance à proposer.**

## Qui doit bénéficier d'un traitement à dose prophylactique ou curatif ?

Les indications et les modalités du traitement en fonction du risque sont indiquées aux tableaux 1 et 2.

## Quelle doit être la durée du traitement anticoagulant ?

La durée préconisée de la prophylaxie est d'au moins 7 jours. Le traitement prophylactique peut être prolongé au-delà en cas de persistance d'au moins un facteur de risque majeur associé à une diminution de la mobilité.

Il est préférable de poursuivre l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire durant la phase aiguë et d'instabilité (sepsis sévère, hypoxémie, insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale) car les anticoagulants oraux (antivitamines K et anticoagulants oraux directs) sont de maniement plus difficile et peuvent être associés à un risque hémorragique accru.

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Quelle doit être la durée du traitement anticoagulant ?

La même durée d'au moins 7 à 14 jours est préconisée pour un traitement curatif par Héparine. Le traitement anticoagulant par voie orale pourra être prescrit en relais après stabilisation du patient et de guérison de l'infection au COVID-19.

## De quoi doivent disposer nos unités de soins COVID pour faire face au risque de thrombose ?

Outre les médicaments et dispositifs médicaux nécessaires à la prise en charge des urgences et des comorbidités, il convient de disposer des médicaments suivants :

1- Héparine de bas poids moléculaire
2- Héparine non fractionnée : Héparinate de calcium et Héparinate de sodium
3- Thrombolytique
4- Vitamine K injectable
5- Sulfate de protamine
6- Orgaran

## Eléments de surveillance et autres modalités de prise en charge

Une numération plaquettaire tous les 2 jours et un bilan des marqueurs de la coagulation et de l'inflammation sont recommandés. Le transfert des patients à risque élevé dans une structure disposant d'un plateau technique suffisant pour assurer une surveillance biologique et par imagerie (échoDöppler vasculaire et cardiaque, scanner) doit être envisagée devant les formes sévères ou chez les sujets à risque très élevé.

Un échoDöppler veineux ou artériel est pratiqué devant des signes cliniques évocateurs de thrombose périphérique (ou d'embolie pulmonaire si un angioscanner n'est pas rapidement disponible), de thrombose sur cathéter ou en cas d'augmentation rapide des D-Dimères.

Une embolie pulmonaire doit être évoquée devant une aggravation des signes respiratoires, une hypoxémie sévère, une détérioration hémodynamique.

# INFECTION AU COVID-19 ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## Eléments de surveillance et autres modalités de prise en charge

Il convient de rechercher et d'arrêter les médicaments susceptibles de favoriser la thrombose (oestro-progestatifs, traitement hormonal substitutif, Tamoxifène, chimiothérapie).

Le traitement adapté d'un sepsis, une ventilation appropriée et la prise en charge des comorbidités, en particulier celles associées à un état pro-inflammatoire, sont essentiels dans la prévention de la thrombose et dans la prise en charge en général. La poursuite d'un traitement antiagrégant plaquettaire, si celui-ci est nécessaire et en l'absence de contre-indication, doit être de mise.

Les mesures physiques comme le lever et la déambulation, la compression veineuse et la compression pneumatique intermittente sont à encourager.

La recherche de thrombophilie peut être envisagée ultérieurement après guérison, devant une thrombose veineuse ou artérielle récidivante ou inexpliquée (par exemple, sujet jeune sans facteur de risque, sans signes francs inflammatoires ou infectieux, sans hypoxémie).

**Les tableaux 1 et 2 indiquent les schémas recommandés pour les patients symptomatiques admis en hospitalisation pour une infection au COVID-19.**

**Tableau 1 :** Traitement curatif et prophylactique en fonction du risque de thrombose pour une infection au COVID-19.

| Niveau de risque | Traitement préconisé | Modalités du suivi |
|---|---|---|
| **Faible**<br>IMC < 30 kg/m2 sans FDR surajouté, sans O2, sans syndrome inflammatoire ou anomalies des marqueurs de la coagulation | Aucun traitement pharmacologique n'est nécessaire<br><br>Lever et déambulation autant que possible | Suivi clinique<br><br>Bilan biologique de base<br><br>Autres examens paracliniques en fonction des données cliniques |
| **Intermédiaire**<br>IMC < 30 kg/m2 + 1 ou 2 FDR surajoutés, sans O2, avec syndrome inflammatoire normal ou modéré (CRP entre 10 et 40 mg/l), D-Dimères > 500 ng/l et inférieurs à 1000 ng/l | En l'absence d'insuffisance rénale sévère* :<br>**Enoxaparine :** 4000 UI/24h en sc si DFG > 30 ml/min<br>**Ou Tinzaparine** : 3500 UI/24h en sc si DFG > 20 ml/min<br><br>Insuffisance rénale sévère avec Clearance de la créatinine entre 15 et 30 ml/min :<br>**Calciparine :** 5000 UI x 2/24 heures en sc<br>**Enoxaparine :** 2000 UI/24 heures en sc<br><br>Insuffisance rénale sévère avec Clearance de la créatinine < 15 ml/min<br><br>**Calciparine** : 5000 UI x 2/24 heures en sc | Suivi clinique<br><br>Bilan biologique de base<br><br>Autres examens paracliniques en fonction des données cliniques |

| Niveau de risque | Traitement préconisé | Modalités du suivi |
|---|---|---|
| **Elevé**<br>IMC < 30 kg/m2 + FDR surajoutés, avec oxygéno-dépendance modérée et syndrome inflammatoire et syndrome inflammatoire significativement perturbé (CRP entre 40 et 99 mg/l), D-Dimères entre 1000 et 3000 ng/l.<br>IMC > 30 kg/m2 sans autre FDR, avec oxygéno-dépendance modérée et syndrome inflammatoire significativement perturbé (CRP entre 40 et 99 mg/l), D-Dimères entre 1000 et 3000 ng/l. | Clairance de la créatinine (Clcr) > 30 ml/min.<br>- **Enoxaparine** : 4000 UI x 2/24h en sc<br>ou<br>- **Enoxaparine** : 6000 UI x 2/24h en sc si poids > 100 kg<br><br>Insuffisance rénale sévère avec Clearance de la créatinine < 30 ml/min :<br>- **Calciparine ou autre Héparine non fractionnée** à la dose de 200 UI/kg et par 24h | Suivi clinique rapproché<br><br>Bilan biologique de base<br><br>Contrôle bihebdomadaire de la NFS, de la CRP et des D-Dimères<br><br>Autres examens paracliniques en fonction des données cliniques |
| **Très élevé**<br>Tout patient sous **O2 à haut débit ou ventilation assistée**<br>**Thromboses de cathéter** itératives ou inhabituelles<br>**Tout syndrome inflammatoire marqué et ou hypercoagulabilité** (CRP >100 mg/l + D-dimères >3 µg/ml ou 3000 ng/ml) | Préférer **Calciparine ou autre Héparinate de Sodium** à la dose de 500 UI/kg et par 24h, en particulier en cas de d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) ou risque hémorragique élevé<br><br>Si DFG > 30 ml/min, sans risque hémorragique significatif, option possible : **Enoxaparine** : 100 UI x 2/24h en sc (sans dépasser 10 000 UI/12H) | Suivi clinique rapproché<br><br>Bilan biologique de base<br><br>Contrôle quotidien ou pluriquotidien de la NFS, CRP, D-Dimères et des autres fonctions (hépatique, rénale, ionogramme sanguin, gaz du sang etc…)<br><br>Autres examens paracliniques en fonction des données cliniques |

* **En pratique, une surveillance de la fonction rénale par la créatininémie sans calcul du DFG peut être utilisée, surtout dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë.**

**Tableau 2 :** Traitement curatif et prophylactique en fonction du risque de thrombose et des valeurs des marqueurs inflammatoires et de thrombose pour une infection au COVID-19.

| Niveau de risque<br>Eléments | Faible | Intermédiaire | Elevé | | Très élevé |
|---|---|---|---|---|---|
| **FDR** | absents | 1 ou 2 présents | Présents | Présents / absents | Présents / absents |
| **BMI** | < 30 kg/m2 | < 30 kg/m2 | < 30 kg/m2 | < 30 kg/m2 | > ou < 30 kg/m2 |
| **Gravité de l'infection au COVID** | Bénigne | Bénigne | Modérée | Modérée | Sévère |
| **D-Dimères** | Normal | 500-1000 | 1000-3000 | 1000-3000 | > 3000 |
| **CRP** | Normal | Elevé mais < 40 | 40-100 | 40-100 | > 100 |
| | Pas de traitement Levée et déambulation précoce | **Enoxaparine :** 0,4 ml/24h | **Enoxaparine :** 0,4 ml × 2/24h | **Enoxaparine :** 0,4 ml ×2/24h<br><br>Enoxaparine : 0,6 ml × 2/24h si poids > 100 kg | **Héparine non fractionnée :** 500 UI /kg/24h, à adapter en fonction du TCA (TCA cible : 1,5 à 2 fois le témoin)<br><br>**Enoxaparine :** 100 UI /kg /12h |

Ministère de la Santé
et de l'Action Sociale

- Le Comité Thrombus-Sénégal
- Le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital Fann-Centre de référence COVID
- La Société Sénégalaise d'Anesthésie Réanimation et de Médecine d'Urgence
- La Société Sénégalaise de Cardiologie
- La Société Sénégalaise d'Hématologie
- La Société Sénégalaise de Médecine Interne
- La Société Sénégalaise de Pneumologie
- La Société Sénégalaise de Néphrologie