

ANNEE 2022

N°

**EVALUATION DE L'IMPLEMENTATION D'UNE NOUVELLE STRATEGIE D'ANTICOAGULATION
POUR LES PATIENTS ATTEINTS DU COVID-19 ADMIS EN REANIMATION CHIRURGICALE A
DIJON AU COURS DE LA PREMIERE VAGUE : UNE ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 31/03/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Edouard CARPENTIER
Né le 30 décembre 1992
A Lyon

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

**EVALUATION DE L'IMPLEMENTATION D'UNE NOUVELLE STRATEGIE D'ANTICOAGULATION
POUR LES PATIENTS ATTEINTS DU COVID-19 ADMIS EN REANIMATION CHIRURGICALE A
DIJON AU COURS DE LA PREMIERE VAGUE : UNE ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 31/03/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Edouard CARPENTIER

Né le 30 décembre 1992

A Lyon

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
			(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
			(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Sécolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
----	---------	----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SALOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : M. le Professeur Belaid BOUHEMAD

Membres : M. le Professeur Pierre-Grégoire GUINOT

Mme le Professeur Marjolaine GEORGES

M. le Docteur Maxime NGUYEN

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

Remerciements

A mes maîtres et aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer mon travail.

A Monsieur le Professeur Belaid Bouhemad, pour avoir accepté de présider ce jury. Merci pour votre enseignement et votre accompagnement tout au long de ces années d'internat, mais aussi pour votre disponibilité et votre écoute qui les ont rendues agréables. Je vous prie de croire en mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre-Grégoire Guinot, pour votre savoir et votre enseignement. Merci pour l'ensemble de la formation que vous m'avez permis de suivre. Merci notamment pour vos avis éclairés lors des séances de bibliographie. Soyez assuré de mon immense reconnaissance.

A Madame le Professeur Marjolaine Georges, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre sympathie et votre disponibilité. Merci pour les avis donnés en réanimation toujours très agréables et bienveillants. Votre attachement au bien-être des patients m'a marqué et est source d'inspiration pour moi. Soyez assurée de ma plus grande estime.

A mon directeur de thèse, le Docteur Maxime Nguyen, pour ton aide dans le choix et la réalisation de ce travail. Merci pour ton savoir que tu as partagé avec moi avec beaucoup de simplicité. Merci pour tous les moments que nous avons partagés au travail et en dehors, tout au long de cet internat. Sois certain de mon respect et de ma gratitude.

Un immense merci également

A ma famille, sans qui je ne serais jamais arrivé jusque-là. A mes parents, pour l'éducation et l'amour que vous m'avez donné. Merci de m'avoir toujours encouragé dans ces études et d'avoir été un soutien permanent depuis la première année. A mes frères et à ma sœur, à Bénédicte, Charlotte et Bastien, merci pour tous ces moments de joie et de bonne humeur qui ont rendu ces études très agréables. A Marie, Raph, Paulo, Mathilde et ceux qui suivront, merci d'agrandir cette famille et de la remplir de vie jour après jour. A mes grands-parents, pour les valeurs que vous m'avez transmises et qui m'ont donné envie de devenir médecin.

A ma belle-famille, merci pour l'accueil que vous m'avez fait au sein de votre famille, pour vos petites attentions pour moi (et surtout pour Agathe), pour vos expressions et vos blagues qui rendent les moments passés ensemble si agréables.

A mes amis de l'externat, et plus particulièrement à Arzac et Karine, merci d'être des amis en or. A la team Patagonia : à Laura pour ce million de sestesses et Max le chasseur de poulpes, à Quentin pour ces pointes blondes, ce tatouage colombien et ces multiples huuuum et Marine la reine du Time bomb, à Alix qui a organisé toutes mes vacances depuis 2012, à Mat pour me pousser à me surpasser. A Fougélique pour ruiner toutes nos futures vacances avec des jeux qui durent 2 plombes. A Rossi pour tous ces moments au 52 cours de la lib entre autres, à Amel et les beaux événements à venir, à Alice la coloc et Antoine, au reste de la team Inde espoir. Merci à la dernière de la maison Charrié, Chloé, pour tes larmes de rire et à Gab, je vous souhaite le meilleur. Merci également à Thib, P1, ordi du CHA, résumé 7^{ème} journée de ligue 1, 2018 sur les champs, m'a compris, Valoche, pour ce Bo Bun, Clara, Kev, Lisa pour le ski, la Grèce, le Racou, Izenave... A Adé et Raph, Pierro Blanche et Camille, Nico et Jo, Tristan et Claire, pour les belles années d'externat et les vacances d'intellos. Aux Lyon Sud, à PA, Manu, PA et Laura, à Mathilde et Amos, à Max et Horti, pour les escapades à vélo, la pétanque, le ricard, et la nouvelle génération qui se construit.

Aux amis du lycée, et plus particulièrement à Geo mon frère et Maria, à Magda et Alexandra et ces longues années d'amitié, à Clem, Hortense, Gautier, Bab, Camille, Virgile, et Cordier.

A mes amis de l'internat. A la coloc avec qui tout a commencé pour nous à Dijon. A la sous-loc avec Antoine, Solal et les prochains. A Loïc, pour ces moments à Macon et toutes ces soirées qui ont toujours bien fini et à tes princesses Camille et Capucine. A monsieur Rivat, pour cette amitié et ce premier confinement légendaire. A Pinto, pour m'avoir fait intégrer les « portugais de Dijon ». A Yann, Elo, J-C, Caro et Jerem. A Manu et Steph qui sont là depuis toujours.

A ma promo d'anesthésiologie, en particulier à Anouck avec qui tout a commencé en CCV. A Clem, pour notre amitié, pour les minutes philo de 13h, et ton rôle de nounou. A boudi pour les five d'anthologie. A tous les autres, merci pour vos blagues incessantes sur le groupe Facebook.

A Reocreux, très belle rencontre, ça peut aller très loin cette histoire. A Gustave et Lucie. A Idris, pour ta bonne humeur, m'a compris.

A Quentin, pour la technique du « je me casse l'épaule comme ça elle dira oui », bien joué. Au reste de la team Mat-He, merci pour les cafés. A Bastien, Jean, Fontan et Ribolet, les très belles rencontres de Châlon.

Aux médecins que j'ai rencontré tout au long de l'internat, en particulier à Abdel pour tous ces moments à discuter de l'OM, l'OL, de ski mais également des discussions sur la vie en général et pour ce five légendaire face à une très grosse équipe. Au reste de l'équipe de neuro traumatologie, médicale et para médicale. Aux médecins de réa poly, à l'équipe du bloc, en particulier au Dr Dransart. Aux IADES : à Philippe, Saïd, Vincent, Loïc, Pierre, Faouzia et tous les autres. A l'équipe de Châlon que je rejoins. A l'équipe de réa de Mâcon qui m'a beaucoup appris. A l'équipe de padel, Juan Quentin et Flo pour les belles viboras.

A Aurore, merci de m'accompagner depuis la P2. La vie est belle et facile à tes côtés. Merci de me compléter et de me faire grandir chaque jour. Merci de m'avoir offert notre petite fille, j'espère qu'il y en aura d'autres. Je t'aime très fort.

A Agathe, mon trésor, tu me rends si heureux. Je t'aime plus que tout au monde.

Table des matières

Table des figures	13
Table des tableaux	13
Listes des abréviations	14
Introduction	16
1. Généralités.....	16
2. Maladie thromboembolique veineuse en réanimation.....	17
3. COVID grave et thrombose.....	17
Objectifs	18
Matériel et méthodes	19
1. Population d'étude.....	19
2. Critère de jugement principal.....	19
3. Recueil des données.....	19
4. Analyses statistiques.....	21
Résultats	22
1. Caractéristiques de la population.....	22
2. Incidence des événements thrombotiques.....	25
3. Incidence des événements hémorragiques.....	26
4. Survenue d'événements thrombotiques et hémorragiques en fonction de l'anticoagulation reçue.....	26
Discussion	28
1. Incidence des événement thrombotiques.....	28
2. Incidence des événements hémorragiques.....	29

3. Impact de l'anticoagulation sur les évènements thrombotiques et hémorragiques.....	29
4. Résultats de la cohorte multicentrique.....	30
5. Intérêts et limites de l'étude.....	31
Conclusions.....	33
Bibliographie.....	34

Table des figures

Figure 1 : Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 chez les patients hospitalisés.....18

Figure 2 : Organigramme de flux des patients.....22

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des 49 patients inclus en fonction de la survenue ou non d'un événement thrombotique.....23

Tableau 2 : Suppléances et défaillances d'organes des 49 patients inclus au cours des 14 jours en réanimation, en fonction de la survenue ou non d'une thrombose.....24

Tableau 3 : Types d'événements thrombotiques survenus chez les 49 patients inclus au cours des 14 jours en réanimation.....25

Tableau 4 : Incidence des événements hémorragiques chez les 49 patients inclus au cours des 14 jours en réanimation26

Tableau 5 : Survenue d'événements thrombotiques et hémorragiques en fonction de la stratégie d'anticoagulation appliquée.....27

Liste des abréviations

ARA 2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2

ATCD : antécédent

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti-vitamine K

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CGR : culot globulaire rouge

CHU : centre hospitalo-universitaire

COVID 19 : maladie à coronavirus 19

ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle

EER : épuration extra rénale

EP : embolie pulmonaire

FA : fibrillation atriale

FiO₂ : fraction d'inspiration en oxygène

GIHP : groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

Hb : hémoglobine

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

HR : hazard ratio

HTA : hypertension artérielle

IC : intervalle de confiance

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : indice de masse corporelle

INR : international normalized ratio

IQR : intervalle inter-quartile

MERS-CoV : coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

NFP : numération formule plaquettes

OMS : organisation mondiale de la santé

PaO₂ : pression artérielle en oxygène

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

SARS-CoV : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

SCA : syndrome coronarien aigu

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

TCA : temps de céphaline activée

TP : taux de prothrombine

TVP : thrombose veineuse profonde

UI : unité internationale

VNI : ventilation non invasive

VVC : voie veineuse centrale

Introduction

1. Généralités

En décembre 2019, une épidémie de coronavirus débute en Chine. Les coronavirus constituent une famille de virus pouvant infecter les humains, se traduisant la plupart du temps par un simple rhume.¹ Cependant, depuis 2003, trois épidémies mortelles impliquant des coronavirus ont eu lieu : le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et actuellement le SARS-CoV-2.¹ Ce dernier virus est responsable de la maladie à coronavirus 19 (COVID-19). Rapidement, la maladie s'étend au reste du monde. Ce virus est à l'origine d'une pandémie, déclarée le 11 mars 2020 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).²

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN composé notamment d'une protéine de surface S. C'est cette protéine qui se fixe au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 des cellules qui tapissent nos voies respiratoires et qui permet au virus de rentrer dans la cellule hôte afin de s'y répliquer et de contaminer d'autres cellules.¹ Les patients contractant la maladie présentent différents symptômes parmi lesquelles la fièvre, une toux sèche et une fatigue intense. La gravité du tableau est liée aux symptômes respiratoires : certains patients présentent une hypoxémie due à l'atteinte pulmonaire, pouvant évoluer lorsque l'atteinte est très étendue vers un tableau d'hypoxémie réfractaire et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ces patients graves nécessitent l'administration de fraction d'inspiration en oxygène (FIO₂) élevée par des dispositifs non invasifs et/ou la mise en place de ventilation invasive et sont donc pris en charge en soins intensifs et réanimation. Selon les études, entre 29,1% et 89,9% des patients hospitalisés en réanimation pour une maladie à COVID-19 sont intubés ; et entre 2,3% et 33,1% de l'ensemble des patients hospitalisés pour une maladie à COVID-19 nécessitent une ventilation invasive.³

2. Maladie thromboembolique veineuse en réanimation

En réanimation, les patients ont une plus grande probabilité de présenter des thromboses veineuses profondes ou des embolies pulmonaires. Ceci s'explique par le fait que les patients restent plus longtemps allongés, immobiles et qu'ils présentent souvent des défaillances d'organes. ⁴

On retrouve entre 5 et 31% d'événements thromboemboliques veineux en réanimation. ⁵ Les facteurs de risque sont la station couchée prolongée depuis plus de 3 jours, la période post-opératoire après anesthésie générale de plus de 30 minutes, les traumatismes des membres inférieurs, la grossesse, la césarienne, le traitement par œstrogènes, le cancer actif, le sepsis, et l'obésité. ⁶

3. COVID grave et thrombose

Il a rapidement été constaté chez les patients hospitalisés pour une maladie à COVID-19 que l'incidence de la survenue d'une thrombose était élevée (de 18% à 37%) malgré une anticoagulation préventive standard. ⁷ Ces chiffres sont plus élevés chez les patients graves de réanimation (de 25% à 42,7%). ⁸⁻¹⁰ Ces observations ont amené à la modification des posologies d'anticoagulation préventive.

En France, la première vague de l'épidémie s'étale du 24 janvier 2020 à fin mai 2020 avec un pic de cas situé au 14 Avril 2020. Des guidelines ont été édités par le groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) le 3 avril 2020, suggérant de majorer les doses d'anticoagulants pour réduire l'incidence de ces événements thrombotiques. Les doses d'anticoagulants à appliquer dépendent de certains facteurs de risque de thrombose comme l'obésité, le besoin en oxygène, la présence d'un cancer actif, les antécédents de thrombose, un syndrome inflammatoire marqué ou la présence d'une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) selon la figure 1. ¹¹

Il a été décidé de suivre ces recommandations et d'adapter l'anticoagulation préventive de ces patients à partir du 3 avril 2020.

	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 (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)			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			
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 Traitement anticoagulant au long cours	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

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

Figure 1 : Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 chez les patients hospitalisés.¹¹

Une évaluation de ces nouvelles pratiques a alors semblé indispensable afin d'en évaluer le rapport bénéfice-risque. Une étude de cohorte multicentrique a donc été débutée avec pour objectif d'évaluer l'impact de ces nouvelles modalités d'anticoagulation sur l'incidence des événements thromboemboliques et sur les complications hémorragiques au cours de la première vague de COVID-19.¹² Ce travail reprend les données collectées sur le centre de Dijon dans le cadre de cette étude.

Objectifs

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'incidence des événements thrombotiques chez les patients de réanimation chirurgicale du CHU de Dijon atteints du COVID-19.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'incidence des événements hémorragiques, et de rechercher une corrélation entre l'apparition des événements thrombotiques et hémorragiques et la dose d'anticoagulant reçue.

Matériel et méthodes

1. Population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective. Nous avons inclus les patients admis dans les trois réanimations chirurgicales du CHU de Dijon, entre le 10 mars 2020 et le 20 avril 2020 pour une maladie à COVID-19 confirmée par un test virologique positif. Il n'y avait aucun critère d'exclusion. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du CHU de Strasbourg (Référence : CE-2020-76) et enregistré sur ClinicalTrials.gov (Identifiant : NCT04405869).

2. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'un événement thrombotique chez les patients. Il pouvait s'agir de thromboses veineuses profondes (TVP), d'embolies pulmonaires (EP), de syndromes coronariens aigus (SCA), d'ischémies de membre ou mésentérique, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, de thromboses de cathéter, de filtre de dialyse, ou d'ECMO.

3. Recueil des données

Nous avons recueilli les caractéristiques des patients, leurs comorbidités et leurs traitements à J0, ce qui correspond à la date d'entrée en réanimation. Les patients ont été suivis pendant 14 jours. Nous avons recueilli tous les événements thrombotiques, en relevant les résultats du bilan de coagulation et le traitement anticoagulant reçu dans les 24 heures précédant l'évènement.

Le bilan de coagulation correspondait à la numération formule plaquettes (NFP), au taux de prothrombine (TP), au temps de céphaline activée (TCA), à l'international normalized ratio (INR), au fibrinogène. Pour les doses d'anticoagulant, nous avons relevé la dose d'héparine non fractionnée (HNF) ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sur 24 heures en unité internationale (UI). L'héparinémie ou l'activité anti-Xa était relevée quand les dosages étaient

réalisés. Les données cliniques et biologiques d'intérêt ont été relevées à J0, J2, J5, J8, J11 et J14. Enfin, nous avons noté la mortalité ainsi que la cause du décès, et la sortie de réanimation avant J14.

Nous avons relevé tous les événements thrombotiques diagnostiqués chez ces patients : les embolies pulmonaires (EP), les thromboses veineuses profondes (TVP), les ischémies de membre ou mésentériques, les AVC ischémiques, les thromboses de cathéter artériel, de voie veineuse centrale, de filtre de dialyse, et d'ECMO. Un patient pouvait présenter plusieurs événements thrombotiques lors des 14 premiers jours en réanimation. Chaque événement était différencié.

Nous avons également recueilli les événements hémorragiques survenus au cours des 14 premiers jours suivant l'entrée en réanimation. L'hémorragie était considérée comme grave si elle nécessitait un geste radiologique ou chirurgical, si l'hémorragie était intracrânienne ou si le patient présentait un choc hémorragique. L'hémorragie non grave était définie par une perte d'au moins 2 g/dL d'hémoglobine (Hb) en 24 heures ou une transfusion d'au moins 2 culots globulaires rouges (CGR) sans répondre à la définition des hémorragies graves. L'événement hémorragique devait correspondre à une hémorragie grave ou non grave pour être retenu.

Avant le 3 avril, les patients ont bénéficié d'une stratégie d'anticoagulation standard : ils ont reçu une anticoagulation soit à dose préventive simple, soit à dose préventive double (certains patients obèses pour qui nous avons suivi le consensus de l'European Society of Cardiology)¹³ soit à dose curative lorsqu'ils présentaient une thrombose antérieure à l'inclusion.

Après le 3 avril, la nouvelle stratégie d'anticoagulation a été appliquée selon les modalités de la figure 1. Les patients ont donc reçu une anticoagulation : soit à dose préventive simple (patients pour lesquels les recommandations n'ont pas été appliquées), soit à dose préventive double (selon les recommandations du GIHP), soit à dose curative (selon les recommandations du GIHP ou lorsqu'ils présentaient une thrombose antérieure à l'inclusion).

Les patients ont été répartis en deux groupes selon leur date d'inclusion : les patients inclus avant le 3 avril, qui ont bénéficié (au moins initialement) de la stratégie d'anticoagulation

standard, et les patients inclus après le 3 avril, qui relevaient de la nouvelle stratégie d'anticoagulation selon les recommandations du GIHP.

4. Analyses statistiques

Les patients ont été séparés en 2 groupes distincts : les patients ayant présenté au moins un événement thrombotique au cours de leur séjour en réanimation, et les patients n'ayant pas présenté de thrombose.

Les données quantitatives étaient exprimées en médianes et quartiles, et étaient comparées par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les données qualitatives étaient présentées en effectifs et pourcentages et étaient comparées par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher selon leur condition de validité. Le seuil de significativité admis était $p < 0,05$.

Résultats

1. Caractéristiques de la population

Au total, 49 patients consécutifs ont été admis en réanimation chirurgicale au CHU de Dijon pour une pneumopathie à COVID-19 entre le 10 mars et le 20 avril 2020. Tous ces patients ont été inclus. L'organigramme de flux des patients est présenté en figure 2.

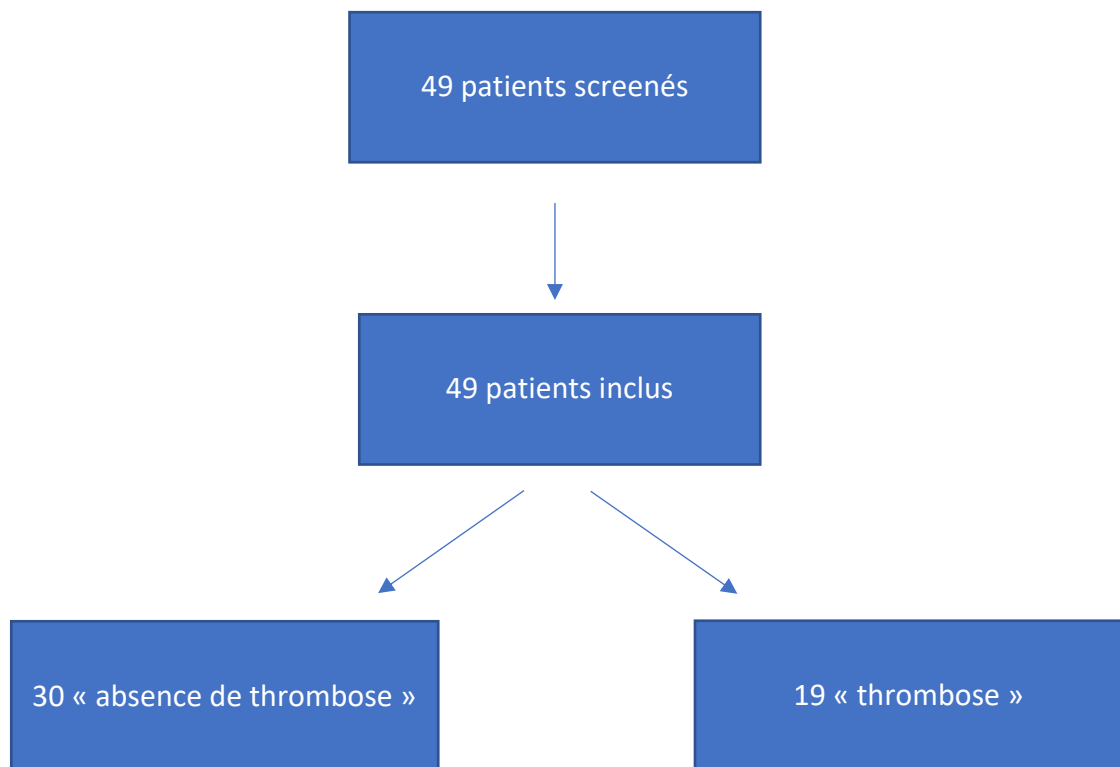


Figure 2 : Organigramme de flux des patients

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Il y avait plus d'hommes (61,2%), la médiane d'âge était de 63 [52-74] ans, l'indice de masse corporel (IMC) médian était à 29 [25-33] kg/m² et les patients étaient le plus souvent hypertendus (59,2%). Près de la moitié des patients été traitée au long cours par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2).

	Absence de thrombose N = 30	Thrombose N=19	p
Age (années)	64,1 [53,8-74,4]	61,0 [49,2-72,8]	0,507
Sexe masculin	17 (56,6)	13 (68,4)	0,624
IMC (kg/m ²)	29 [26-33]	28 [25-33]	0,545
<u>ATCD :</u>			
HTA	18 (60,0)	11 (57,9)	1,000
Diabète	8 (26,7)	4 (21,1)	0,743
Tabagisme actif	1 (3,3)	2 (10,5)	0,551
BPCO traitée	3 (10,0)	3 (15,8)	0,665
Coronaropathie	6 (20,0)	1 (5,3)	0,224
FA	3 (10,0)	1 (5,3)	1,000
AVC ischémique	2 (6,7)	1 (5,3)	1,000
MTEV (TVP ou EP)	4 (13,3)	1 (5,3)	0,636
Cancer solide actif	0 (0,0)	1 (5,3)	0,388
<u>Traitement de fond :</u>			
Aspirine	5 (16,7)	3 (15,8)	1,000
IEC/ARA 2	15 (50,0)	8 (42,1)	0,806
AVK	2 (6,7)	0 (0,0)	0,515
HBPM/HNF	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des 49 patients inclus en fonction de la survenue ou non d'un événement thrombotique.

Les résultats sont exprimés en effectifs (%), sauf pour l'âge et l'IMC exprimés en médianes [IQR].

IMC : indice de masse corporelle, HTA : hypertension artérielle, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, FA : fibrillation atriale, AVC : accident vasculaire cérébral, ATCD : antécédent, MTEV : maladie thromboembolique veineuse, TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2, AVK : antivitamine K, HPBM : héparine de bas poids moléculaire, HNF : héparine non fractionnée.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les caractéristiques des patients entre le groupe ayant présenté un événement thrombotique et le groupe n'ayant pas présenté de thrombose.

Le tableau 2 montre les suppléances et défaillances d'organes des patients au cours de leur séjour en réanimation. 43 patients (87,8%) ont été intubés. 6 patients (12,2%) ont eu une ECMO. Tous les patients ayant présentés une thrombose ont été intubés. Il y avait significativement plus de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les patients ayant présenté une thrombose que chez les patients n'ayant pas présenté de thrombose. Enfin, la durée de ventilation invasive était significativement plus importante chez les patients ayant eu une thrombose (13 [11-14] jours versus 7 [2-14] jours ; p=0,017).

	Absence de thrombose N=30	Thrombose N=19	p
VNI	10 (34,5)	3 (16,7)	0,315
Optiflow	3 (10,3)	1 (5,6)	1,000
Intubation	24 (80,0)	19 (100,0)	0,069
Traitement antibiotique	30 (100,0)	19 (100,0)	1,000
SDRA	27 (90,0)	19 (100,0)	1,000
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ minimal	96 [80,5-134,0]	92,5 [78,8-109,0]	0,247
Curarisation	20 (66,7)	17 (89,5)	0,095
Décubitus ventral	12 (40,0)	10 (52,6)	0,568
ECMO	4 (13,3)	2 (10,5)	1,000
PAVM	11 (36,7)	15 (78,9)	0,009
Choc septique	1 (3,3)	3 (15,8)	0,285
Durée totale de ventilation invasive (jours)	7 [2,0-4,0]	13 [11,0-14,0]	0,017

Tableau 2 : Suppléances et défaillances d'organes des 49 patients inclus au cours des 14 jours en réanimation, en fonction de la survenue ou non d'une thrombose.

Les résultats sont exprimés en effectifs (%), sauf pour le rapport PaO₂/FiO₂ minimal et la durée totale de ventilation invasive exprimés en médianes [IQR].

VNI : ventilation non invasive, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, PaO₂/FiO₂ : rapport entre la pression artérielle en oxygène et la fraction inspirée en oxygène, ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle, PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

2. Incidence des événements thrombotiques

Sur les 49 patients, 19 ont développé au moins un événement thrombotique au cours des 14 jours suivant leur admission en réanimation, soit 38,8% des patients. Il y a eu 28 événements thrombotiques au total. Dans 78,6% des cas, il s'agissait de thromboses veineuses profondes (11 TVP soit 39,3% des événements), ou d'embolies pulmonaires (11 EP soit 39,3% des événements thrombotiques). L'ensemble de ces événements thrombotiques est détaillé dans le tableau 3.

	Événements thrombotiques N=28 (%)
EP	11 (39,3)
TVP des membres inférieurs	11 (39,3)
SCA	0 (0,0)
Ischémie de membre	0 (0,0)
Ischémie mésentérique	1 (3,6)
AVC ischémique	1 (3,6)
Thrombose de cathéter (artériel ou VVC)	3 (10,7)
Thrombose d'EER	0 (0,0)
Thrombose d'ECMO	1 (3,6)

Tableau 3 : Types d'événements thrombotiques survenus chez les 49 patients inclus au cours des 14 jours en réanimation.

Les résultats sont exprimés en effectifs (%).

EP : embolie pulmonaire, TVP : thrombose veineuse profonde, SCA : syndrome coronarien aigu, AVC : accident vasculaire cérébral, VVC : voie veineuse centrale, EER : épuration extra-rénale, ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle.

3. Incidence des événements hémorragiques

Sur les 49 patients, 17 (34,7%) ont présenté un événement hémorragique (tableau 4). Parmi ces événements, on distingue 4 hémorragies graves (1 hémorragie intracrânienne et 3 hémorragies ayant nécessité un geste chirurgical ou radiologique) et 13 hémorragies non graves (transfusion d'au moins 2 CGR ou chute de l'Hb d'au moins 2 g/dL en 24 heures, sans choc hémorragique, geste radiologique ou chirurgical, ni hémorragie intracrânienne).

	Tous les patients inclus N=49 (%)
Tous les événements hémorragiques	17 (34,7)
Hémorragies graves :	4 (8,2)
- Hémorragie intracrânienne	1
- Hémorragie nécessitant un geste radiologique ou chirurgical	3
Hémorragies non graves	13 (26,5)

Tableau 4 : Incidence des événements hémorragiques chez les 49 patients inclus au cours des 14 jours en réanimation.

CGR : culot globulaire rouge, Hb : hémoglobine, g/dL : gramme par décilitre.

4. Survenue d'événements thrombotiques et hémorragiques en fonction de l'anticoagulation reçue

Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Sur les 49 patients, 25 ont été inclus avant le 3 avril et relevaient donc de la stratégie d'anticoagulation standard. Sur ces 25 patients, 15 (60%) recevaient une anticoagulation à dose préventive simple, 4 (16%) recevaient une anticoagulation à dose préventive double et 6 (24%) une anticoagulation à dose curative.

24 patients ont été inclus après le 3 avril, relevant de la nouvelle stratégie d'anticoagulation. Parmi eux, 4 patients (17%) ont reçu une anticoagulation à dose préventive simple, et 20 (83%) ont reçu une anticoagulation à dose préventive double ou à dose curative.

Concernant la survenue d'événements thrombotiques, parmi les patients inclus avant le 3 avril, 8 (32%) ont présenté au moins un événement thrombotique (au total 12 événements). Parmi ceux inclus après le 3 avril, 11 (46%) ont présenté au moins un événement thrombotique (au total 16 événements). Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,48$).

Concernant la survenue d'événements hémorragiques, 7 (28%) patients ont présenté une hémorragie, dont 2 graves (8%) dans le groupe de patients inclus avant le 3 avril. Chez les patients inclus après le 3 avril, 10 (42%) ont présenté une hémorragie, dont deux graves (8%). Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

	Patient inclus avant le 3 avril N=25	Patients inclus après le 3 avril N=24	p
Type d'anticoagulation reçue :			
- préventive simple	15 (60)	4 (17)	<0,01
- préventive double	4 (16)	11 (46)	
- curative	6 (24)	9 (37)	
Patients ayant présenté un événement thrombotique	8 (32)	11 (46)	0,48
Patients ayant présenté un événement hémorragique	7 (28)	10 (42)	0,48
- dont hémorragie grave	2 (8)	2 (8)	0,55

Tableau 5 : Survenue d'événements thrombotiques et hémorragiques en fonction de la stratégie d'anticoagulation appliquée.

Les résultats sont exprimés en effectifs (%).

Discussion

Cette étude montre que chez les patients atteints du COVID-19 admis en réanimation chirurgicale à Dijon l'incidence de la survenue d'un événement thrombotique était de 38,8%. L'incidence des événements hémorragiques était de 34,7%. La nouvelle stratégie d'anticoagulation ne permettait pas de diminuer l'incidence des complications thrombotiques et ne modifiait pas l'incidence des complications hémorragiques.

1. Incidence des événements thrombotiques

Notre étude a répertorié au total 28 événements thrombotiques chez 19 patients, soit chez 38,8% des patients de réanimation atteints de COVID-19. Parmi ces 28 événements, 22 étaient des événements thrombotiques veineux : 11 (39,3%) embolies pulmonaires et 11 (39,3%) thromboses veineuses profondes.

Ceci est concordant avec la littérature, puisqu'une méta-analyse réalisée par Jiménez et al. a rapporté une incidence des événements thromboemboliques veineux de 27,9% (IC95 22,1-34,1) chez les patients en réanimation, sans prendre en compte les thromboses artérielles.¹⁹ Par ailleurs une étude prospective française a estimé que 42,7% des patients en réanimation pour un COVID-19 présentaient un événement thrombotique.⁹ Cette étude s'est déroulée en mars 2020 avant la publication du GIHP et donc la plupart des patients recevaient une anticoagulation préventive standard. Dans notre étude, 32% des patients ayant reçu une anticoagulation avant l'application des nouvelles recommandations du GIHP ont présenté un événement thrombotique, ce qui est comparable.

Dans une autre étude néerlandaise, Middeldorp et al. ¹⁴ dénombrent 48% d'événements thrombotiques chez des patients de réanimation à J14. Il paraît donc cohérent de s'intéresser aux événements thrombotiques dans le COVID-19 car ce critère est associé à la mortalité dans plusieurs études comme celle de Middeldorp et al. ¹⁴ où l'apparition d'un événement thrombotique est associée à la mortalité avec un hazard ratio (HR) à 2,9 et un intervalle de confiance (IC) de (1,02-8,0). Des résultats comparables sont observés dans une étude

rétrospective américaine portant sur 3334 patients hospitalisés pour COVID-19 chez qui l'événement thrombotique est associé à la mortalité avec un HR à 1,82 et un IC (1,54-2,15).¹⁵

2. Incidence des événements hémorragiques

Concernant les complications hémorragiques, nous avons retrouvé dans notre étude 34,7% de complications hémorragiques. 13 patients (26,5%) ont présenté une hémorragie non grave, et 4 patients (8,2%) ont présenté une hémorragie grave dont une hémorragie intracrânienne. Helms J et al. retrouvaient 2,7% de complications hémorragiques chez les patients atteints de COVID-19, mais ils étaient plus restrictifs sur la définition de l'hémorragie.⁹ Dans la méta-analyse de Jiménez et al. l'incidence des événements hémorragiques chez tous les patients hospitalisés pour un COVID-19 était évaluée à 7,8% (IC95 2,6-15,3), dont 3,9% (IC95 1,2-7,9) de complications hémorragiques graves.¹⁹ Ceci est plus faible que dans notre étude, mais dans leur méta-analyse les patients étaient en moyenne moins graves car une part importante des patients étaient hospitalisés hors réanimation. Dans une autre cohorte rétrospective de 387 patients atteints de COVID-19 en réanimation, Halaby et al. rapportent une incidence de complications hémorragiques graves de 14,8%.²⁰ En revanche, ils considéraient comme grave une hémorragie entraînant une perte de 2 points d'hémoglobine ou la transfusion de 2 CGR ou plus, ce que nous avons considéré dans notre étude comme une hémorragie non grave si elle était extra-crânienne, ne nécessitait pas de geste chirurgical ou interventionnel, et n'était pas associée à un choc hémorragique.

3. Impact de l'anticoagulation sur les événements thrombotiques et hémorragiques

On remarque dans notre cohorte que 46% des patients inclus après le 3 avril (relevant de la nouvelle stratégie d'anticoagulation selon les recommandations) ont présenté au moins une thrombose versus 32% des patients inclus avant le 3 avril (avant l'application des recommandations) ; cette différence n'est pas significative (p=0,48). Une étude prospective randomisée sur 562 patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19 a comparé deux groupes de patients recevant soit une dose préventive simple soit une dose préventive double

d'anticoagulant.²¹ Il n'y avait aucune différence entre les groupes sur le critère de jugement principal composite (événement thromboembolique veineux, mise en place d'une ECMO et mortalité à J30).

Une étude rétrospective italienne de 450 patients a comparé la mortalité des patients hospitalisés pour COVID-19 en fonction des doses d'anticoagulants.¹⁷ Ils ont montré que les patients recevant une dose d'HBPM préventive simple (4000UI ou 6000UI une fois par jour) avaient un risque plus élevé de décéder que ceux recevant une dose préventive double (4000UI ou 6000UI deux fois par jour) de manière significative (5,8% vs 18,8% ; p=0.02). Cependant, les deux groupes n'étaient pas parfaitement comparables, avec plus de patients hypertendus et plus âgés dans le groupe « anticoagulation préventive simple ». De plus, contrairement à notre étude, ils ont inclus tous les patients hospitalisés et non seulement les patients de réanimation.

Dans notre étude, 28% des patients inclus avant le 3 avril ont présenté une hémorragie versus 42% des patients inclus après le 3 avril, sans que cette différence ne soit statistiquement significative (p=0,48). Parmi les 3 patients (6%) qui ont eu besoin d'un geste chirurgical ou radiologique pour cesser un saignement, 2 étaient dans le groupe « inclus avant le 3 avril ». Un patient a subi une hémorragie cérébrale et avait été inclus avant le 3 avril.

Ces résultats sont en accord avec une autre étude américaine qui ne montrait pas d'augmentation du risque hémorragique chez les patients hospitalisés pour un COVID-19 recevant des doses d'anticoagulants élevées.¹⁶

4. Résultats de la cohorte multicentrique

Ces résultats ont fait l'objet d'une analyse multicentrique publiée dans CHEST¹², qui montre que les patients pour qui sont appliquées les recommandations ont moins de risque de présenter un événement thrombotique de manière significative avec un hazard ratio à 0,80 et un intervalle de confiance (0,65-0,99) ce qui confirme le bénéfice de prescrire des doses d'anticoagulants plus élevées.

On peut penser qu'avec une puissance supérieure, nous aurions eu également un résultat significatif.

L'étude multicentrique a estimé à 7,2% la proportion de patients présentant un événement hémorragique, ce qui est inférieur à notre étude. Ceci est probablement dû au hasard et peut s'expliquer par la différence de taille des effectifs. Dans l'étude multicentrique, l'utilisation d'une dose d'anticoagulant selon les nouvelles recommandations n'était pas associée à un plus haut risque d'événement hémorragique par rapport au groupe recevant une anticoagulation standard (HR=0,63 (IC 95% : 0,28-1,44)).

La méta-analyse de Jiménez et al. montre que l'incidence la plus élevée d'un événement hémorragique est retrouvée chez les patients recevant une dose intermédiaire ou curative d'anticoagulant (21,4%).¹⁹ La cohorte rétrospective de 483 patients d'Halaby et al. retrouvait une majoration du risque hémorragique chez les patients traités avec une anticoagulation curative versus avec une anticoagulation standard (HR=2,59 (IC 95% : 1,20-5,57)).²⁰

Pour ces raisons, le GIHP a adapté ces recommandations en Avril 2021.²² Après analyse de 22 études, ils ont mis en évidence que la survenue des complications thrombotiques arrivaient en moyenne 7,0 (5,9-8,2) jours après l'admission en réanimation alors que les complications hémorragiques arrivaient 11,4 jours (8,6-14,1) après.²³ Ils préconisent donc une stratégie séquentielle associant une intensification de la thromboprophylaxie initiale pendant 7 à 10 jours, puis une diminution secondaire du niveau d'anticoagulation à dose préventive standard.²³

5. Intérêts et limites de l'étude

L'intérêt de notre étude est qu'on a pu observer deux stratégies d'anticoagulation différentes. Avant la proposition du GIHP, nous avons inclus essentiellement des patients avec une anticoagulation à dose préventive simple. Après la proposition du GIHP, nous avons inclus essentiellement des patients avec une anticoagulation à dose préventive double ou curative. Cependant, nous avons observé que chez les patients inclus avant le 3 avril, 10 patients (40%) recevaient une anticoagulation à dose préventive double ou curative. Chez les patients inclus après le 3 avril, 4 (16,7%) ont reçu une anticoagulation à dose préventive simple, malgré les recommandations du GIHP. Ceci nous montre que l'application de la recommandation n'a pas beaucoup changé nos pratiques et ceci peut concourir au fait que la différence entre les

groupes ne soit pas significative. Nous aurions pu exclure les patients sous anticoagulation à dose curative dès l'entrée en réanimation, ceci aurait pu montrer plus de différence entre les groupes. Toutefois, la puissance de l'étude aurait été encore plus faible.

Par ailleurs, nous avons inclus tous les patients consécutifs entrant en réanimation, sans critère d'exclusion, ce qui reflète parfaitement notre pratique courante.

Notre étude présente plusieurs limites. C'est une étude monocentrique, ce qui limite la validité externe. La taille de l'effectif limite la puissance des tests utilisés. Cependant, les résultats ont été regroupés et analysés dans une cohorte multicentrique.

Cette étude est rétrospective et ne permet donc pas d'établir de lien de causalité.

Il n'y a pas eu de dépistage systématique des événements thrombotiques à l'admission en réanimation ni au cours de la période de suivi du patient, et donc des événements thrombotiques peu symptomatiques ont pu ne pas être détectés.

Certains patients inclus avant le 3 avril ont pu par la suite (après le 3 avril) bénéficier de la nouvelle stratégie d'anticoagulation. Cela a également pu biaiser les résultats.

Nous avons suivi les patients uniquement pendant 15 jours. Nous avons donc pu ne pas prendre en compte certaines complications arrivant après J15.

THESE SOUTENUE PAR Mr Edouard CARPENTIER

CONCLUSIONS

Dès le début de la pandémie de la COVID-19, il a rapidement été constaté que cette maladie était fréquemment associée à des complications thrombotiques multiples. Des recommandations ont donc ensuite suggéré de majorer l'anticoagulation des patients afin de limiter le risque de complications thrombotiques. Le but de cette étude était d'évaluer l'incidence des complications thrombotiques chez tous les patients, l'incidence des complications hémorragiques, et rechercher si l'implémentation des nouvelles recommandations d'anticoagulation modifiait le risque thrombotique ou hémorragique.

Dans notre cohorte, 38,8% des patients atteints de COVID-19 présentaient une complication thrombotique dans les 15 premiers jours après leur admission en réanimation. Par ailleurs, 34,7% des patients ont présenté une complication hémorragique, dont 8,2% étaient graves. Le nouveau régime d'anticoagulation n'était pas associé à une diminution de l'incidence des thromboses, ni à une augmentation du risque hémorragique. Ce travail a fait l'objet d'une analyse multicentrique qui a permis de montrer que les nouvelles recommandations d'anticoagulation étaient associées à une diminution de l'incidence des thromboses sans augmenter le risque hémorragique. Des études randomisées sont nécessaires pour explorer la causalité entre l'anticoagulation, le risque thrombotique et le risque hémorragique au cours de la pathologie à COVID-19.

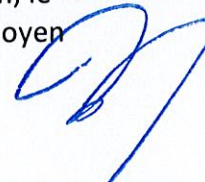
Le Président du jury,

Professeur Belaïd BOUHEMAD
SERVICE ANESTHÉSIE RÉANIMATION
CHU DIJON BOURGOGNE
BP 77908 - 21079 DIJON Cedex
RPPS 10001371490

Pr.



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 2 Mars 2022
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie

- 1 : Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
- 2 : COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- 3 : Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2020;202(1):1-4.
- 4 : Boddi M, Peris A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:167-181.
- 5 : Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015;19(1):287.
- 6 : Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis. *BMJ*. 22 févr 2018;360:k351.
- 7 : Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. août 2020;192:152-60.
- 8 : Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. juill 2020;191:145-7.
- 9 : Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 4 mai 2020;1-10.
- 10 : Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1421-1424.
- 11 : Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Critical Care*. 19 juin 2020;24(1):364.
- 12 : Tacquard C, Mansour A, Godon A, et al. Impact of High-Dose Prophylactic Anticoagulation in Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia. *Chest*. juin 2021;159(6):2417-27.

13 : Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 12 janv. 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/19/1672/4917641>

14 : Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* août 2020;18(8):1995-2002.

15 : Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 25 août 2020;324(8):799-801.

16 : Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 7 juill 2020;76(1):122-4.

17 : Paolisso P, Bergamaschi L, D'Angelo EC, et al. Preliminary Experience with Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients. *Front Pharmacol.* 6 août 2020;11:1124.

18 : Shah A, Donovan K, McHugh A, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care.* 18 sept 2020;24(1):561.

19 : Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* mars 2021;159(3):1182-96.

20 : Halaby R, Cuker A, Yui J, et al. (2021) Bleeding Risk by Intensity of Anticoagulation in Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *J Thromb Haemost* jth.15310. <https://doi.org/10.1111/jth.15310>

21 : Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 27 avr 2021;325(16):1-11.

22 : Godon A, Tacquard CA, Mansour A, et al. Prévention du risque thromboembolique veineux et surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour COVID-19 : propositions réactualisées (avril 2021). Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT). *Anesthésie & Réanimation.* nov 2021;7(6):467-76.

23 : Tacquard C, Mansour A, Godon A, et al (2021) Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? *Anaesth Crit Care Pain Med* 40:100857. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100857>

TITRE DE LA THESE : EVALUATION DE L'IMPLEMENTATION D'UNE NOUVELLE STRATEGIE D'ANTICOAGULATION POUR LES PATIENTS ATTEINTS DU COVID-19 ADMIS EN REANIMATION CHIRURGICALE A DIJON AU COURS DE LA PREMIERE VAGUE : UNE ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE

AUTEUR : EDOUARD CARPENTIER

RESUME :

Introduction : Les patients atteints du COVID-19 présentent un haut risque thrombotique. Les recommandations ont donc proposé d'augmenter les doses d'anticoagulant. Le but de l'étude était d'évaluer l'incidence des événements thrombotiques et hémorragiques chez ces patients, et de rechercher l'impact de la dose d'anticoagulant sur les événements thrombotiques et hémorragiques.

Méthodes : Tous les patients hospitalisés en réanimation chirurgicale pour un COVID-19 au Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon entre le 10 mars et le 20 avril 2020 (1ère vague) ont été inclus. Les sujets ont été répartis en deux groupes selon l'apparition ou non d'un événement thrombotique dans les deux semaines suivant l'inclusion. Les différentes stratégies d'anticoagulation (avant ou après l'application des recommandations) ont été recueillies puis comparées entre les groupes.

Résultats : Sur 49 patients, 19 (38,8%) ont présenté une thrombose et 17 (34,7%) ont présenté une hémorragie dont 4 graves. 25 patients ont reçu une anticoagulation standard (avant application des recommandations) et 24 une anticoagulation selon les nouvelles recommandations. 32% des patients ayant reçu une anticoagulation standard ont présenté une thrombose versus 46% des patients anticoagulés selon les recommandations. 28% des patients ayant reçu une anticoagulation standard ont présenté une hémorragie versus 42% ayant reçu une anticoagulation selon les recommandations.

Conclusion : L'incidence des événements thrombotiques était élevée. Le nouveau régime d'anticoagulation n'était pas associé à une diminution de l'incidence des thromboses ni à une augmentation du risque hémorragique dans notre cohorte.

MOTS-CLÉS : COVID-19, THROMBOSE, HÉMORRAGIE, ANTICOAGULATION