FOIRE AUX QUESTIONS

HÉMATOLOGIE

Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins intensifs de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

Décembre 2020

Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec APES

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) est un syndicat professionnel constitué en personne morale en vertu de la Loi sur les syndicats professionnels (L.R.Q., chapitre S-40). Elle s'assure de la valorisation et de l'avancement de la pratique pharmaceutique en prenant appui sur l'expertise, les initiatives et les réalisations innovatrices de ses membres. L'A.P.E.S. a également la responsabilité de défendre et de faire progresser les intérêts professionnels et économiques de ses membres auprès des autorités compétentes. L'A.P.E.S. représente l'ensemble des pharmaciens répartis dans toutes les catégories d'établissements publics de santé du Québec.

RÉDACTION, CONSULTATIONS ET REMERCIEMENTS

ÉQUIPE DE PROJET

Auteurs

Par ordre alphabétique :

Sarah Anctil, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis du CISSS de Chaudière-Appalaches

Guila Sarah Benyayer, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital général juif du CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Anissa Capilnean, Pharm.D., M.Sc., BCCCP
Pharmacienne, Hôpital Royal Victoria et Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

Marie-Kim Héraut, Pharm.D., M.Sc.
Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Réviseur

David Williamson, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.
Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur
Pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Lecteur externe

Marc Perreault, M.Sc., Pharm.D., BCPS, FSCPH, FOPQ
Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Pharmacien, Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

ÉQUIPE DE L'ÉDITION

Coordination et révision

François E. Lalonde, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien et adjoint professionnel à la direction générale, A.P.E.S.

Révision linguistique

Marie-Claude Coppex-Mudry, M. A.
Linguiste, Coppex-Rédaction enr.

Conception graphique

Dominic Blais
Graphiste, Cab Design

Avec la collaboration de

Blandine Ceccarelli, adjointe administrative, A.P.E.S.

Sonia Fredj, conseillère en communication, A.P.E.S.

Le présent document a été validé par les membres du Regroupement de pharmaciens experts (RPE) en soins intensifs de l'A.P.E.S.

REMERCIEMENTS

Le RPE en soins intensifs tient à remercier les membres du conseil d'administration de l'A.P.E.S., notamment M. François Paradis, président, et Mme Linda Vaillant, directrice générale, ainsi que M. François E. Lalonde, adjoint professionnel à la direction générale, pour leur engagement et leur soutien à la rédaction et à la diffusion de cet outil. Le RPE en soins intensifs remercie également MM. David Williamson et Marc Perreault pour leurs commentaires ainsi que les membres de la permanence de l'A.P.E.S. qui ont contribué à l'élaboration et à la révision de ce document.

Dépôt légal
Copyright© 2020 A.P.E.S. – tous droits réservés
ISBN : 978-2-9817904-6-0
Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Québec, 2020
Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Canada, 2020

A.P.E.S.
4050, rue Molson, bureau 320, Montréal (Québec) H1Y 3N1
Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
Courrier électronique : info@apesquebec.org

Pour citer ce document : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Foire aux questions - Hématologie. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins intensifs. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2020. 17 p.

AVERTISSEMENT

Cette foire aux questions (FAQ) vise à répondre à des questions cliniques que tout pharmacien d'établissements pratiquant aux soins intensifs peut se poser lors de la prise en charge de patients atteints de la COVID-19. Étant donné l'absence de positionnement clair et les zones grises de la littérature scientifique sur la COVID-19, le RPE en soins intensifs a décidé de décrire en détail certaines pratiques cliniques appliquées par ses membres dans leurs milieux de travail respectifs de missions diverses. Les pratiques proposées ne remplacent pas le jugement clinique, mais elles servent à établir une base de discussion pour les pharmaciens d'établissements ayant à prendre des décisions sur le sujet de cette FAQ. Le lecteur est fortement invité à consulter les références citées dans la FAQ ainsi que toutes les autres récemment publiées sur le sujet. **Compte tenu de l'évolution rapide des données et de la recherche scientifiques sur la COVID-19 depuis décembre 2020, certaines informations contenues dans ce document pourraient être périmées et doivent être utilisées avec discernement.**

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS . . . . . **IV**

QUESTION 1
DEVRAIT-ON ANTICOAGULER LES PATIENTS SÉVÈREMENT ATTEINTS DE LA COVID-19 EN FONCTION DES D-DIMÈRES ? **1**

Valeur des D-dimères des patients atteints de la COVID-19 1

Références 3

QUESTION 2
DEVRAIT-ON INTENSIFIER LA THROMBOPROPHYLAXIE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19 ? SI OUI, SERAIT-CE APPLICABLE À TOUS LES PATIENTS OU SEULEMENT AUX PATIENTS OBÈSES ? **4**

Risque d'événements thrombotiques parmi les patients atteints de la COVID-19 4

Ajustement posologique de la thromboprophylaxie 5

Références 7

QUESTION 3
QUAND PEUT-ON RETOURNER À UNE THROMBOPROPHYLAXIE STANDARD ET QUELLE SERAIT LA DURÉE D'ANTICOAGULATION DES PATIENTS POUR QUI CETTE OPTION SERAIT ENVISAGÉE ? **8**

Références **10**

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
ClCr	Clairance de la créatinine
COVID-19	Maladie à coronavirus causée par le SARS-CoV-2
CRP	*C-reactive protein* (protéine C-réactive)
EP	Embolie pulmonaire
FEU	*Fibrinogen equivalent units* (unités équivalentes de fibrinogène)
Hb	Hémoglobine
HFPM	Héparine à faible poids moléculaire
INR	*International Normalized Ratio* (rapport international normalisé)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis (Société internationale de thrombose et d'hémostase)
LDH	Lactate déshydrogénase
PTT	*Partial thromboplastin time* (temps de thromboplastine partiel)
q	Aux (p. ex. : « q 4 h » pour « aux 4 heures, toutes les 4 heures »)
RPE	Regroupement de pharmaciens experts
SARS-CoV-2	*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère)
SC	Sous-cutanée
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (*Acute respiratory distress syndrome*)
SI	Soins intensifs
TVP	Thrombose veineuse profonde
USI	Unité de soins intensifs

QUESTION 1

DEVRAIT-ON ANTICOAGULER LES PATIENTS SÉVÈREMENT ATTEINTS DE LA COVID-19 EN FONCTION DES D-DIMÈRES ?

Cas clinique

Mme ST, jeune femme de 31 ans, est admise pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) secondaire à une pneumonie à COVID-19.
Aucun antécédent médical, sauf de l'obésité.
Poids : 181 kg et taille : 157 cm.
Analyses de laboratoires :

- Hémoglobine : 93 g/L
- Plaquettes : 311 x 10^9/L
- D-dimères : 3,46 ug FEU/mL (N : 0 à 0,46)
- Fibrinogène : 7,26 g/L

VALEUR DES D-DIMÈRES DES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19

> Par conséquent, un niveau normal de D-dimères procure un degré de confiance raisonnable permettant d'exclure une EP/TVP, et l'administration d'anticoagulants devrait se poursuivre à une dose prophylactique plutôt qu'à des doses thérapeutiques.

Aucune donnée probante n'appuie actuellement l'utilisation d'une anticoagulothérapie systémique sur la base unique des D-dimères. L'infection par le SRAS-Cov-2 causerait un état d'hypercoagulabilité se traduisant par une augmentation du risque de thrombose microvasculaire et macrovasculaire (1). Une étude rétrospective a décrit une incidence de 25 % de thrombose veineuse profonde (TVP) parmi les patients hospitalisés, atteints de la COVID-19, avec une forte association avec des D-dimères élevés (2). Une récente étude observationnelle menée dans la ville Wuhan a rapporté qu'une dose prophylactique d'héparine à faible poids moléculaire (HFPM), surtout de l'énoxaparine à une dose de 40 à 60 mg/jour lorsque les D-dimères étaient supérieurs à 3 ug/mL, était associée à une réduction du risque absolu d'environ 20 % de la mortalité à 28 jours (32,8 % comparativement à 52,4 %, p = 0,017) (3). La coagulopathie associée à la COVID-19 semble différente de la coagulation intravasculaire disséminée, habituellement rencontrée aux SI dans la mesure où le fibrinogène est normal à élevé et qu'il n'y a pas de thrombocytopénie sévère, de saignements ni de consommation de facteurs de coagulation.

La valeur de D-dimères est l'un des facteurs qui contribuent au diagnostic d'une thromboembolie. Un taux de D-dimères normal permet d'exclure un diagnostic d'embolie pulmonaire (EP)/TVP. Bien que la proportion de faux négatifs liée aux D-dimères est inconnue pour les patients atteints de la COVID-19, des analyses hautement sensibles de D-dimères ont révélé de faibles taux de 1 à 2 % dans d'autres populations exposées à un risque élevé (4). Par conséquent, un niveau normal de D-dimères procure un degré de confiance raisonnable permettant d'exclure une EP/TVP, et l'administration d'anticoagulants devrait se poursuivre à une dose prophylactique plutôt qu'à des doses thérapeutiques. De plus, l'imagerie radiologique n'est pas requise lorsque le niveau de D-dimères est normal dans un contexte de probabilité pré-test négatif élevée.

Les D-dimères élevés fréquemment observés parmi les patients atteints de la COVID-19 très malades et hospitalisés peuvent précipiter une approche diagnostique vigoureux de TVP, malgré la controverse entourant les niveaux élevés de D-dimères. En effet, un niveau élevé de D-dimères n'est peut-être pas un prédicteur fiable de TVP dans cette population, mais plutôt un marqueur de mauvais pronostic (4). Il est important de déterminer si de nouveaux éléments cliniques indicateurs d'EP/TVP aiguës sont apparus et si l'élévation des D-dimères peut s'expliquer par d'autres causes (5). Outre les maladies thromboemboliques, plusieurs pathologies peuvent causer une hausse du niveau des D-dimères, telles qu'une infection sévère, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde, la nécrose tissulaire, une insuffisance hépatique sévère et une insuffisance rénale aiguë ou une coagulopathie. Ainsi, la valeur élevée des D-dimères ne peut confirmer à elle seule un diagnostic d'EP/TVP.

Par exemple, lorsque le niveau des D-dimères augmente ou reste élevé et qu'il est accompagné d'hypoxémie sans aucune autre explication possible, ainsi que d'un examen physique évoquant une EP/TVP, d'une fibrillation auriculaire *de novo*, de tachycardie persistante ou d'hypotension, il serait raisonnable d'initier une anticoagulation thérapeutique en attendant d'autres investigations diagnostiques. On devrait effectuer, si cela est possible, un doppler des membres inférieurs, une angiographie pulmonaire ou une échographie Doppler pour vérifier la présence ou non d'une EP/TVP. Cette pratique correspond aux recommandations du Centers for disease control and prevention (CDC) et non de l'Anticoagulation forum (AC) (6,7).

L'examen des D-dimères, du fibrinogène, des plaquettes et du *Partial thromboplastin time* (PTT) a lieu lors du suivi clinique de la coagulopathie (l'*International normalized ratio* ou l'INR semblent moins sensibles), mais ces données ne suffisent pas pour justifier une anticoagulation systémique, ni pour guider l'intensité de l'anticoagulation. Des données supplémentaires sont requises pour systématiser l'approche à adopter. Les résultats tant attendus de l'étude *Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19* (ATTACC-NCT04372589), présentement en cours, jetteront prochainement une nouvelle lumière sur cette question.

Retour au cas clinique

Une anticoagulation ne serait pas entreprise pour cette patiente à moins de signes et de symptômes d'EP/TVP. Une intensification de la thromboprophylaxie serait prescrite (voir question suivante).

RÉFÉRENCES

1. Toshiaki Iba, Jerrold H. Levy, Marcel Levi, Jean Marie Connors, Jecko Thachil. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med 2020;10.1097.
2. 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;18(6):1421-24.
3. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020;18:1094-99.
4. Thachil J, Longstaff C, Favaloro EJ, Lippi G, Urano T, Kim PY. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on Fibrinolysis. J Thromb Haemost. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14956.
5. American Society of Hematology. Washington: COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions version 3.0 [modifié le 20 juillet 2020; cité le 26 juil 2020]. [en ligne] https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy (site visité en juin 2020).
6. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. [en ligne] https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov (site visité le 30 octobre 2020).
7. Barnes GD, Burnett A, Allen A et coll. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis 2020;50(1):72-81.

QUESTION 2

DEVRAIT-ON INTENSIFIER LA THROMBOPROPHYLAXIE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19 ? SI OUI, SERAIT-CE APPLICABLE À TOUS LES PATIENTS OU SEULEMENT AUX PATIENTS OBÈSES ?

Cas clinique

M. JP, homme de 55 ans, est admis pour un SDRA secondaire à une pneumonie à COVID-19.
Antécédents médicaux : hypertension artérielle et diabète de type 2.
Aucune allergie au dossier et poids de 78 kg.
Analyses de laboratoires :

- LDH : 726 U/L (N : 110 à 210)
- INR 1.11
- PTT : 46
- Protéine C-réactive (CRP) : 57,8 mg/L (N : 0 à 5)
- Fibrinogène : 7,27 g/L
- Hémoglobine : 106 g/L, Plaquettes : 169 x 109/L
- D-dimères > 4 ug FEU/mL (N : 0 à 0,46)

RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES PARMI LES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19

> Des études sont actuellement en cours pour déterminer l'efficacité et l'innocuité d'une dose intermédiaire de thromboprophylaxie ainsi qu'une anticoagulation thérapeutique pour les patients atteints de la COVID-19 sévèrement malades.

Selon l'état actuel des connaissances, le risque d'événements thrombotiques (TVP, EP) semble plus élevé parmi les patients atteints de la COVID-19 hospitalisés aux SI, malgré l'utilisation d'une thromboprophylaxie standard. L'augmentation de la clairance rénale (*augmented renal clearance*) de ces patients est une des raisons évoquées pour expliquer l'augmentation du risque thrombotique (1). La prévalence rapportée dans les séries de cas consultées varie

de 20 à 43 %, alors qu'elle est habituellement de 8 à 10 % parmi les patients des SI (2-5). Le risque de complications hémorragiques semble quant à lui plutôt faible (6). Ainsi, certains organismes d'experts proposent une augmentation des doses de thromboprophylaxie, malgré un faible niveau de preuves (6-12). Des études sont actuellement en cours pour déterminer l'efficacité et l'innocuité d'une dose intermédiaire de thromboprophylaxie ainsi qu'une anticoagulation thérapeutique pour les patients atteints de la COVID-19 sévèrement malades (p. ex. : NCT04373707, NCT04345848, NCT04362085, NCT04372589, NCT04359277, NCT04360824).

AJUSTEMENT POSOLOGIQUE DE LA THROMBOPROPHYLAXIE

Dans l'attente de ces données, plusieurs établissements du Québec se sont dotés de lignes de conduite internes portant sur la prescription d'une dose intermédiaire d'héparine de faible poids moléculaire ou d'héparine pour les patients aux SI. La posologie est ajustée selon le poids et la fonction rénale du patient. Le RPE en soins intensifs présente ci-dessous des exemples de trois établissements de santé.

Ajustement de la daltéparine et de l'héparine selon la fonction rénale des patients atteints de la COVID-19 à l'USI de l'Hôpital général juif

Fonction rénale	< 70 kg	70 à 89 kg	90 à 130 kg	> 130 kg
Clairance de la créatinine (ClCr) ≥ 20 mL/min	Daltéparine 5 000 unités SC *q* 24 h	Daltéparine 7 500 unités SC *q* 24 h	Daltéparine 5 000 unités SC *q* 12 h	Daltéparine 7 500 unités SC *q* 12 h
ClCr < 20 mL/min	Héparine 5 000 unités SC *q* 12 h	Héparine 5 000 unités SC *q* 8 h	Héparine 7 500 unités SC *q* 8 h	Héparine 10 000 unités SC *q* 8 h (après consultation du pharmacien)

Ajustement des HFPM selon la fonction rénale des patients atteints de la COVID-19 au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Fonction rénale	HFPM en présence d'un risque thrombotique élevé[1]
Fonction rénale normale (ClCr ≥ 30 mL/min)	Énoxaparine 40 mg SC *q* 12 h Daltéparine 7 500 unités SC *q* 24 h[2] Daltéparine 5 000 unités SC *q* 12 h
Insuffisance rénale (ClCr < 30 mL/min)	Aux SI : Daltéparine 5 000 unités SC *q* 24 h

1 : En particulier en contexte de SI, d'obésité ou d'antécédents de TEV : À considérer selon le jugement clinique et s'il n'y a pas de contre-indications
2 : Ce qui est le plus utilisé en pratique

Ajustement de la tinzaparine selon l'évaluation du risque thrombotique et de la fonction rénale pour les patients atteints de la COVID-19 basé sur une pratique en place à l'USI de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Évaluation du risque thrombotique	Sans oxygénothérapie ou oxygénothérapie standard	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation mécanique (SI)
Risque standard	Prophylaxie standard	Prophylaxie ajustée au poids
Risque élevé ■ Néoplasie active ■ Antécédent de thromboembolie provoquée ou non ■ Hypercoagulabilité marquée (D-dimères > 3 mg/L ou fibrinogène > 10 g/L) ■ Thromboses répétées de filtre de thérapie de remplacement rénal ■ Thromboses répétées de cathéter non traitées par anticoagulation thérapeutique	Prophylaxie standard	Prophylaxie intermédiaire Rarement anticoagulation thérapeutique selon l'évaluation du risque de thrombose, de saignement et du potentiel de fatalité si thromboembolie
Prophylaxie ajustée au poids ■ Tinzaparine 75 unités/kg SC *q* 24 h **Prophylaxie standard** ■ Tinzaparine 3 500 unités SC *q* 24 h **Prophylaxie intermédiaire** ■ Tinzaparine 125 unités/kg SC *q* 24 h ■ Si Clcr ≤ 20 mL/min et dose intermédiaire de tinzaparine > 8 000 unités SC *q* 24 h, considérer un dosage d'anti-Xa juste avant la troisième dose administrée (cible visée < 0,3 mU/L)		

Tableau reproduit avec l'autorisation du Dr Julien Viau-Lapointe, interniste et intensiviste, à l'HMR du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

> Les deux principaux facteurs limitant la prescription d'une thromboprophylaxie sont un saignement actif et la thrombocytopénie sévère

Par ailleurs, le risque de saignement du patient devra être évalué avant la prescription d'une dose intermédiaire de thromboprophylaxie. Les deux principaux facteurs limitant la prescription d'une thromboprophylaxie sont un saignement actif et la thrombocytopénie sévère. La Société américaine d'hématologie propose de suspendre la thromboprophylaxie si le décompte plaquettaire est inférieur à 25 x 10^9/L ou si le fibrinogène est inférieur à 0,5 g/L. Dans le cas d'une anticoagulation thérapeutique, le seuil des plaquettes est fixé entre 30 et 50 x 10^9/L et celui du fibrinogène à 1 g/L (5). La conduite à tenir pour fixer une dose intermédiaire de thromboprophylaxie n'est pas précisée, mais il serait sécuritaire d'utiliser les mêmes seuils, soit de 25 à 30 x 10^9/L. Il est donc difficile de se positionner sur cette question en raison de la faiblesse des données de la littérature. Trouver un équilibre entre les données probantes et l'expérience clinique demeure un choix subjectif et chaque établissement a adapté sa propre façon de faire (13).

Retour au cas clinique

Étant donné que le risque de saignement du patient hospitalisé à l'Hôpital général juif est faible et que sa formule sanguine complète le permet, la prescription porterait sur une thromboprophylaxie à dose intermédiaire (daltéparine 7 500 unités SC *q* 24 h).

RÉFÉRENCES

1. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. Pharmacotherapy 2020;40(11):1130-51. doi: 10.1002/phar.2465.
2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et coll. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020;191:145-47.
3. Helms J, Tacquard C, Severac F et coll. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med 2020;1-10.
4. Poissy J, Goutay J, Caplan M et coll. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
5. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, et coll. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. N Engl J Med 2011;364(14):1305-14.
6. INESSS. Réponse rapide: COVID-19 et risques thrombotiques. Montréal: INESSS; juin 2020 [cité le 25 octobre 2020]. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Risques_Thrombothiques.pdf (site visité en octobre 2020).
7. The British Columbia COVID-19 Therapeutics Committee (CTC). Clinical Reference Group SBAR: therapies for COVID-19. Vancouver (BC): BC Center for Disease Control; 2020. [modifié le 16 octobre 2020; cité le 28 octobre 2020]. [en ligne] http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/Guidelines_Unproven_Therapies_COVID-19.pdf (site visité en octobre 2020).
8. The COVID-19 Sub-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients. East Dundee (IL): American Venous Forum; 2020. [modifié le 17 avril 2020; cité le 28 octobre 2020]. [en ligne] https://www.veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-White-Paper-04-17-2020-FINAL-1.pdf (site visité en octobre 2020).
9. BTS guidance on venous thromboembolic disease in patients with COVID-19. London (UK): British Thoracic Society; 2020. [modifié le 04 mai 2020; cité le 28 octobre 2020]. [en ligne] https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/bts-guidance-on-venous-thromboembolic-disease-in-patients-with-covid-19/ (site visité en octobre 2020).
10. Marietta M, Ageno W, Artoni A et coll. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). Blood Transfusion 2020;18(3):167-69.
11. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W et coll; the Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18:1859-65.
12. Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Fontana P, Gerber B, Graf L, Hegemann I, Korte W, Kremer Hovinga J, Lecompte T, Martinez M, Nagler M, Studt JD, Tsakiris D, Wuillemin W, Asmis L. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. Swiss Med Wkly 2020;150:w20247.
13. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT et coll. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and futures investigations. Crit Care 2020;24(1):559. [en ligne] https://doi.org/10.1186/s13054-020-03273-y (site visité en octobre 2020)

QUESTION 3

QUAND PEUT-ON RETOURNER À UNE THROMBOPROPHYLAXIE STANDARD ET QUELLE SERAIT LA DURÉE D'ANTICOAGULATION DES PATIENTS POUR QUI CETTE OPTION SERAIT ENVISAGÉE ?

Cas clinique

M. SC, homme de 73 ans admis aux SI pour une pneumonie à COVID-19, requiert une intubation. Hospitalisation compliquée par une pneumonie associée au ventilateur à *E. coli*, bactériémie associée à un cathéter veineux central à *S. epidermidis* et un épisode de tachycardies supraventriculaires secondaires à l'infection. Patient avec un seul antécédent de cancer hématologique.

Poids : 87 kg

Analyses de laboratoires :

- Hémoglobine : 137 g/L
- Plaquettes : 513 10^9/L
- D-dimères : 3,80 ug FEU/mL
- INR : 1,45
- PTT : 44 sec
- Créatinine sérique : 64 µmol/L

Le patient recevait une thromboprophylaxie avec de la daltéparine à une dose de 7 500 unités SC par jour pendant son séjour aux SI, qui a été diminuée à 5 000 unités SC par jour à son transfert en médecine interne. Lors du transfert, le patient sature à 95 % sur lunettes nasales à 4 litres par minute. Quelques jours plus tard, on remarque une augmentation du besoin en oxygène. L'imagerie médicale pulmonaire montre une EP sous segmentaire et le Doppler de ses jambes montre des TVP bilatérales poplitées. On augmente la daltéparine à 18 000 unités SC par jour, puis on la remplace par de l'edoxaban dosé à 60 mg PO par jour au départ.

> La thromboprophylaxie à dose intermédiaire devrait être maintenue pendant toute la durée du séjour aux SI, à moins de contre-indications (saignements, thrombocytopénie). Tel qu'on le mentionne à la question précédente, cette recommandation est basée sur des opinions d'experts, puisque les preuves sont faibles.

La thromboprophylaxie à dose intermédiaire devrait être maintenue pendant toute la durée du séjour aux SI, à moins de contre-indications (saignements, thrombocytopénie). Tel qu'on le mentionne à la question précédente, cette recommandation est basée sur des opinions d'experts, puisque les preuves sont faibles. Quand le patient quitte les SI, la dose pourrait être réévaluée en fonction des facteurs de risque et des avantages à poursuivre avec une dose intermédiaire. Toutefois, notons que la plupart des études à venir sur l'augmentation des doses de thromboprophylaxie ne font pas de distinction entre les patients atteints de la COVID-19 hospitalisés aux SI et ceux, à une unité ordinaire. En clinique, on remarque que, dans certains établissements, la diminution à une dose standard ajustée selon le poids pourrait être envisagée si le patient démontre une amélioration soutenue de son état respiratoire et de ses besoins en oxygène, c'est-à-dire lors du congé des SI. Dans le cas ci-dessus, étant donné le risque élevé de TVP auquel ce patient est exposé, il aurait été préférable de poursuivre la prophylaxie à la dose intermédiaire au congé des SI et pour la suite de l'hospitalisation. Il n'existe pas de référence ni de recommandation formelle qui appuie cet avis, mais celui-ci reflète plutôt une pratique locale.

Tel que le proposent l'ISTH, l'AC Forum et le SISET (1,2), on devrait aussi envisager la poursuite de la thromboprophylaxie au-delà de l'hospitalisation pendant une période de 2 à 6 semaines pour certains patients dont le risque de saignement est faible et que les facteurs de risque thromboemboliques sont importants : séjour aux SI, cancer, antécédent de thromboembolie veineuse, thrombophilie, immobilisation prolongée, D-dimères élevés (> 2 fois la limite supérieure normale), âge avancé, chirurgie récente, trauma (3-5). Quant aux patients dont une thromboembolie veineuse ou artérielle est mentionnée dans le dossier, il faudra se référer aux lignes de traitement usuelles. Dans ce cas, l'anticoagulothérapie devra être poursuivie pendant un minimum de 3 mois.

Retour au cas clinique

Étant donné que le patient a eu une EP et des TVP bilatérales, l'anticoagulation devra être poursuivie aussi longtemps que son cancer est actif.

RÉFÉRENCES

1. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W et coll. The Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thrombo-embolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18:1859-65.

2. Bell A, Berenbaum B, Douketis J, Habert J, Lang E, Shivakumar S, Suryanarayan D, Tseng E. Thrombosis & COVID-19: Canadian Expert Perspectives. Conference by Thrombosis Canada. Whitby, Ontario, 23 avril 2020.

3. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. Pharmaco-therapy 2020;40(11):1130-51. doi: 10.1002/phar.2465.

4. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S et coll. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2020;S0012-3692(20)31625-1.

5. American Society of Hematology. Washington: COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions version 3.0 [modifié le 20 juillet 2020; cité le 26 juillet 2020]. [en ligne] https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy (site visité en juin 2020).

Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
info@apesquebec.org
apesquebec.org