

Forum pour la Recherche Thrombo-Embolique aux Urgences

# Covid-19 et embolie pulmonaire aux urgences : mythe ou réalité ?

**Pr. Pierre-Marie Roy**

Département de Médecine d'Urgence  
Centre Vasculaire et de la Coagulation  
CHU & Université d'Angers  
Institut MITOVASC, UMR  
**ANGERS** - France



# Déclaration de relations professionnelles et liens d'intérêt

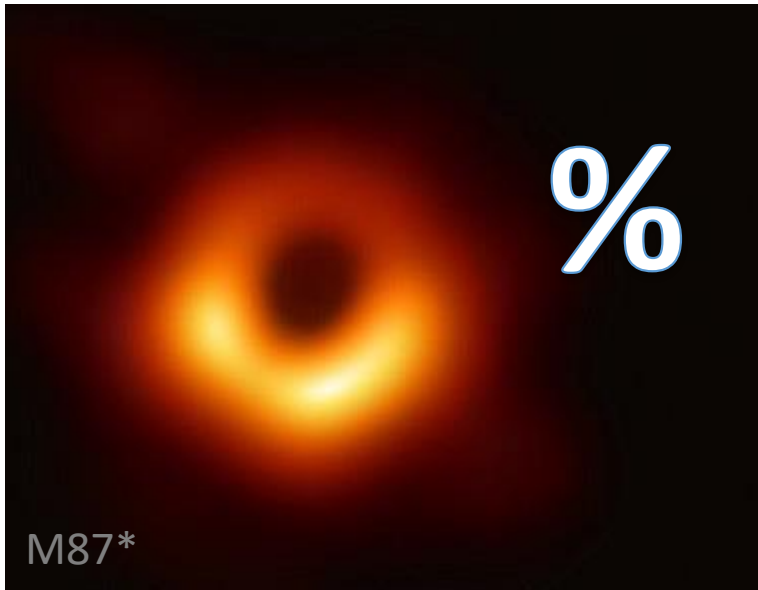
<b>1 – Titulaire de brevets/Porteur de parts sociales ou membre d'une structure de gouvernance ou salarié</b>	➤ ..... .. non.....
<b>2 – Consultant ou membre d'un Conseil scientifique</b>	
<b>3 – Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents</b>	
<b>4 – Prise en charge de frais de voyages, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations</b>	
<b>5 – Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique</b>	
<b>6 – Co-Investigateur d'une étude clinique</b>	



# COVID-19 et embolie pulmonaire aux urgences

- COVID-19 et thrombose
- Prise en charge aux urgences
- Prise en charge au décours des urgences

# Thrombose & COVID-19 = La boîte de Pandore



## 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者出凝血功能障碍病因分析及诊治策略

梅恒 胡豫

华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所，湖北省血栓与止血临床医学研究中心，武汉 430022

通信作者：胡豫，Email: dr\_huyu@126.com

基金项目：国家自然科学基金（81873434、81770132）；华中科技大学 2020 年新冠肺炎应急专项基金

*Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19*

*Mei Heng, Hu Yu*

*Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,*

*The Thrombosis and Hemostasis Clinical Medical Research Center of Hubei Province, Wuhan 430022, China*

*Corresponding author: Hu Yu, Email: dr\_huyu@126.com*

新型冠状病毒肺炎（COVID-19）是由一种  $\beta$  属 RNA 冠状病毒引起的急性呼吸道传染病。自 2019 年 12 月底，湖北省武汉市发现第 1 例患者开始，疫情已蔓延至中国、韩国、日本、意大利等多个国家和地区<sup>[1]</sup>。截止到 2020 年 2 月 24 日，中国大陆 31 个省（自治区、直辖市）和新疆生产建设兵团累计报告确诊病例 77 658 例（湖北省 64 786 例），重症率 19.14%（湖北 20.00%），病死率为 3.42%（湖北 3.96%）；港澳台地区累计报告确诊病例 121 例，病死率为 2.48%<sup>[2]</sup>。

2019 新型冠状病毒（2019-nCoV 病毒）感染者为 COVID-19 主要传染源，病毒经呼吸道飞沫和密切接触传播为主，播散性强。病毒体外存活时间可长达 5 d，对低温不敏感等特性均为防控工作增加难度<sup>[3]</sup>。人群普遍易感，且潜伏期和发病后均具有传染性，大多数患者潜伏期为 1~14 d，个别患者可达 20 d 以上<sup>[4]</sup>。我国已将该疾病纳为乙类传染病，按甲类传染病管理。本病临床表现多样，多数患者预后良好，但值得注意的是，部分重症、危重症患者除发热、乏力、咳嗽、呼吸困难等症状外，还有不同程度的凝血功能障碍。本文通过笔者在武汉地区临床一线工作的实践，结合新近临床报道，就 COVID-19 伴出凝血功能障碍的临床和实验室检测特点、病因与机制分析并探讨防治策略，以期对 COVID-19 的临床诊治提供相关经验。

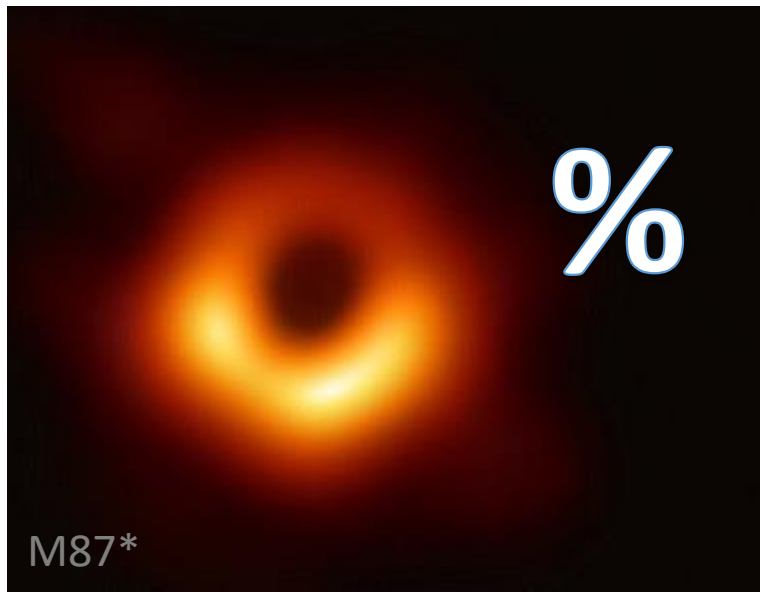
### 一、COVID-19 出凝血功能障碍临床特点

1. 血栓形成倾向：目前尚未确定 COVID-19 患者的血栓发生率，约

Avant le 5 mars 2020

Puis vint le 5 mars 2020

# Thrombose & COVID-19 = La boîte de Pandore



→ **+2000**  
**publications**

Avant le 5 mars 2020

Au 1 janvier 2021

## Coagulation laboratory characteristics of COVID-19 infection

	Survivors	Non-survivors
Platelet count <150x10 <sup>9</sup> /L	30-70%	45-80%
Platelet count <100x10 <sup>9</sup> /L	0-1%	3-5%
Prothrombin time > 3 sec. prolonged	0-5%	15-25%
Fibrinogen < 1.0 g/L	0%	5-10%
Fibrinogen > 4.0 g/L	80-100%	80-100%
D-dimer > 1 mg/L (2x ULN)	15-25%	80-90%
D-dimer > 3 mg/L (6x ULN)	1-5%	50-70%
Antithrombin < 80%	0%	0-2%

# Élévation des D-dimères

## Corrélation au risque de décès

	Univariable OR (95% CI)	p value	Multivariable OR (95% CI)	p value
D-dimer, µg/mL				
≤0.5	1 (ref)	..	1 (ref)	..
> 0.5	1.96 (0.52-7.43)	0.32	2.14 (0.21-21.39)	0.52
> 1	20.04 (6.52-61.56)	<0.0001	18.42 (2.64-128.55)	0.0033

## Non spécifique COVID-19

Parameters	Normal range	COVID (n = 449)	Non-COVID (n = 104)	P values
Age (years)		65.1 ± 12.0	58.4 ± 18.0	< 0.001
Sex ratio (male/female)		268/181	72/32	0.073
With underlying diseases		272 (60.6%)	64 (61.5%)	0.768
Receiving heparin		99 (22.0%)	22 (21.2%)	0.842
28-day mortality		134 (29.8%)	16 (15.4%)	0.003
Coagulation parameters				
PT (sec)	11.5-14.5	15.2 ± 5.0	16.2 ± 5.2	0.068
Platelet count (× 10 <sup>9</sup> /L)	125-350	215 ± 100	188 ± 98	0.015
D-dimer (µg/mL)	<0.5	1.94 (0.90-9.44)	2.52 (1.40-5.81)	0.140

Patients with severe COVID-19

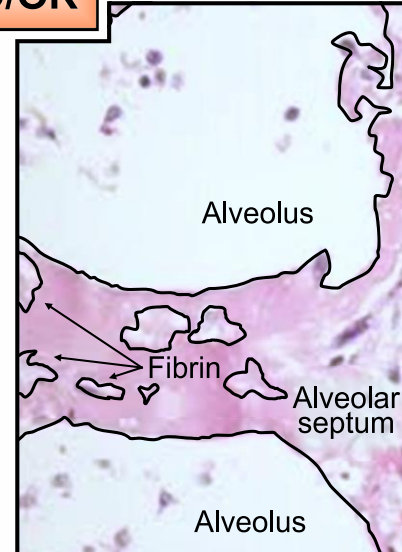
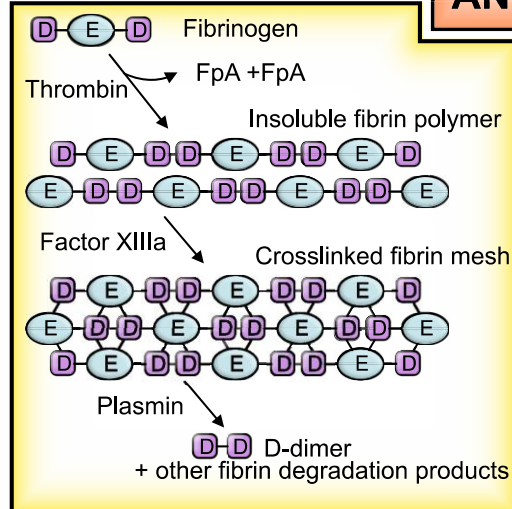
Patients with severe pneumonia due to other pathogens

# Elévation des D-dimères

As a result of systemic thrombin generation and subsequent fibrin formation and breakdown

As a result of enhanced fibrin turnover in the lung due to severe lung inflammation

AND/OR



PRO:

PRO:

There is some coagulopathy (thrombocytopenia, prolonged prothrombin time) that suggests thrombin generation.<sup>4-5</sup>

Fibrin deposition is a hallmark of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and macrophage activation.<sup>8</sup>

CON:

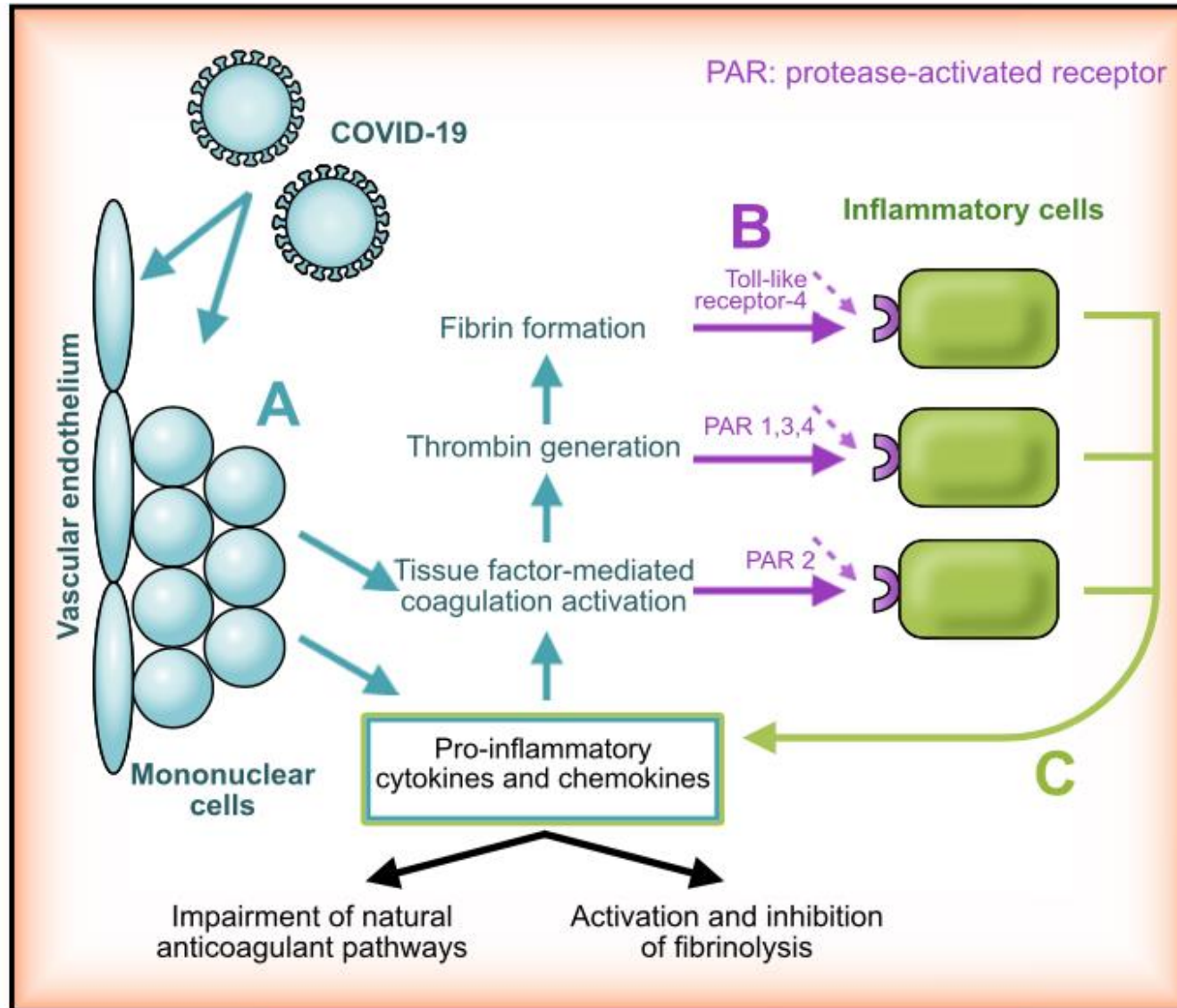
CON:

- The D-dimer increase is disproportional to the other markers of coagulation
- The DIC score in most patients is not pointing to overt DIC, as would be expected with such deranged D-dimer.<sup>6-7</sup>

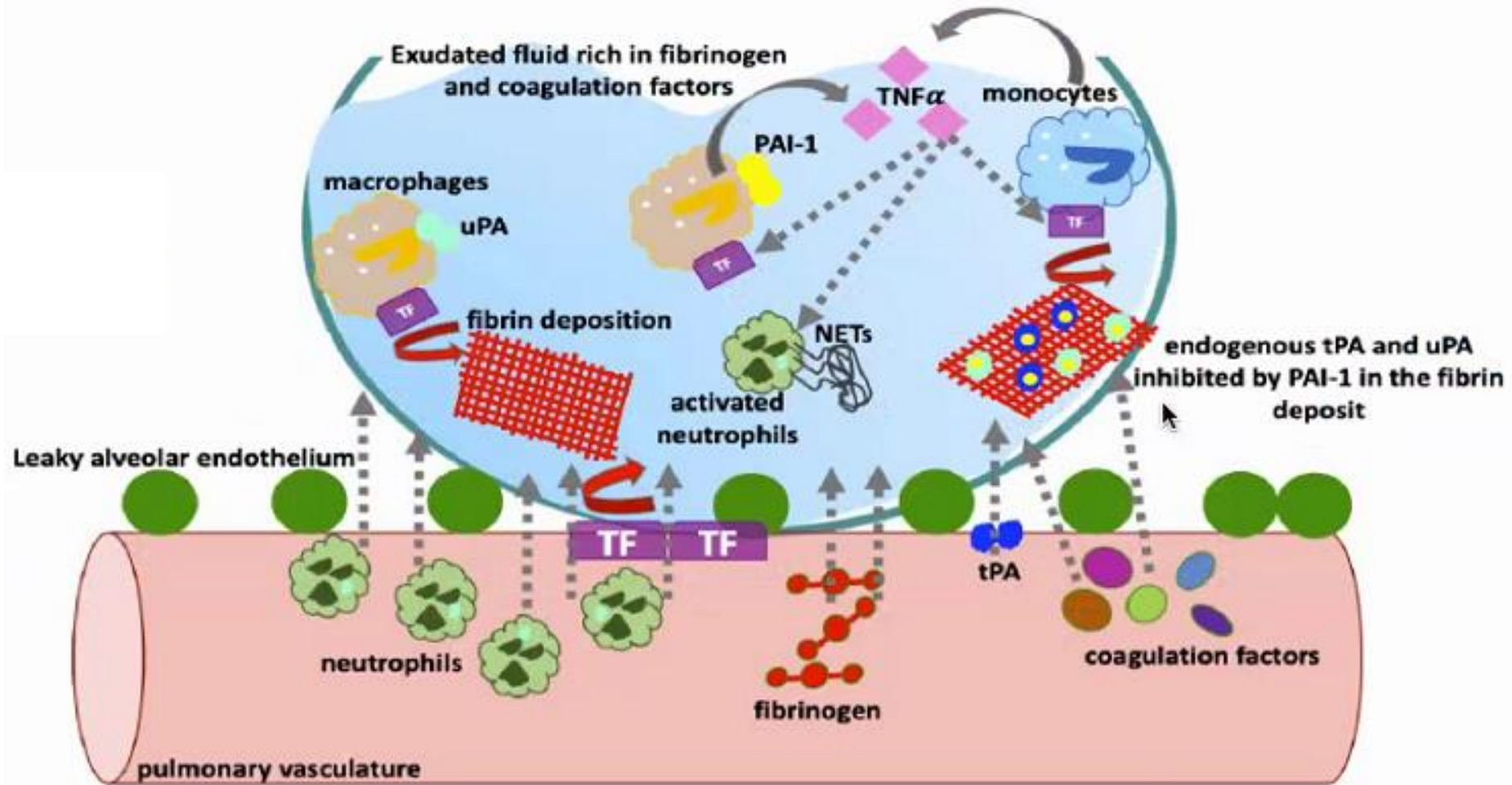
There is some degree of systemic coagulopathy, albeit mild



# Interactions inflammation-coagulation



# Interactions alvéoles-vaisseaux



Rôle IL6, C5, NET's

# Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19

Maximilian Ackermann, M.D., Stijn E. Verleden, Ph.D., Mark Kuehnel, Ph.D., Axel Haverich, M.D., Tobias Welte, M.D., Florian Laenger, M.D., Arno Vanstapel, Ph.D., Christopher Werlein, M.D., Helge Stark, Ph.D., Alexandar Tzankov, M.D., William W. Li, M.D., Vincent W. Li, M.D., Steven J. Mentzer, M.D., and Danny Jonigk, M.D.

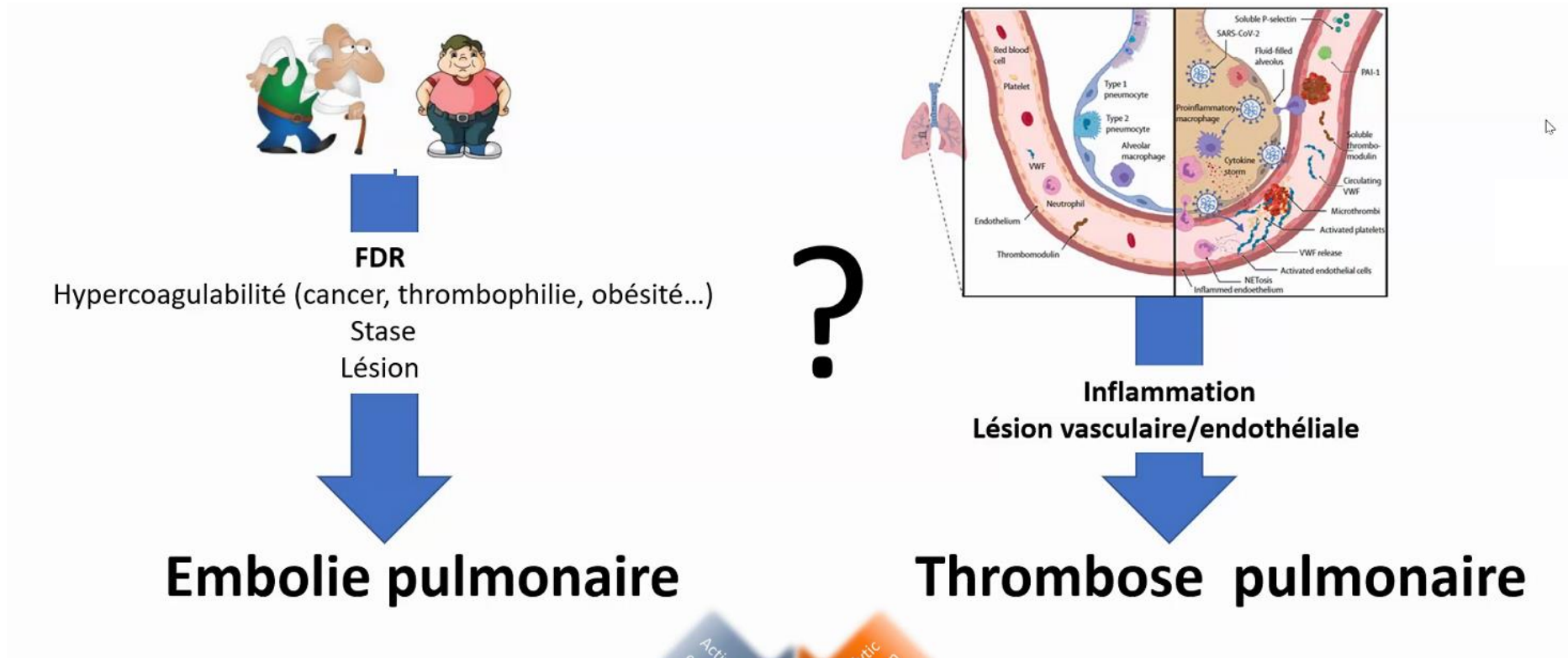
DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

- Données autopsiques
  - 7 patients décédés COVID-19
  - 7 patients décédés grippe H1N1
  - 10 patients appariés sur l'âge décédés d'une cause non infectieuse
- Dommage alvéolaire diffus (COVID & H1N1)
- 3 anomalies  $\mu$ vasculaires « spécifiques » COVID
  - Agression + infection endothéliale par SARS-Cov-2
  - Microthromboses diffuses+++
  - Angiogenèse



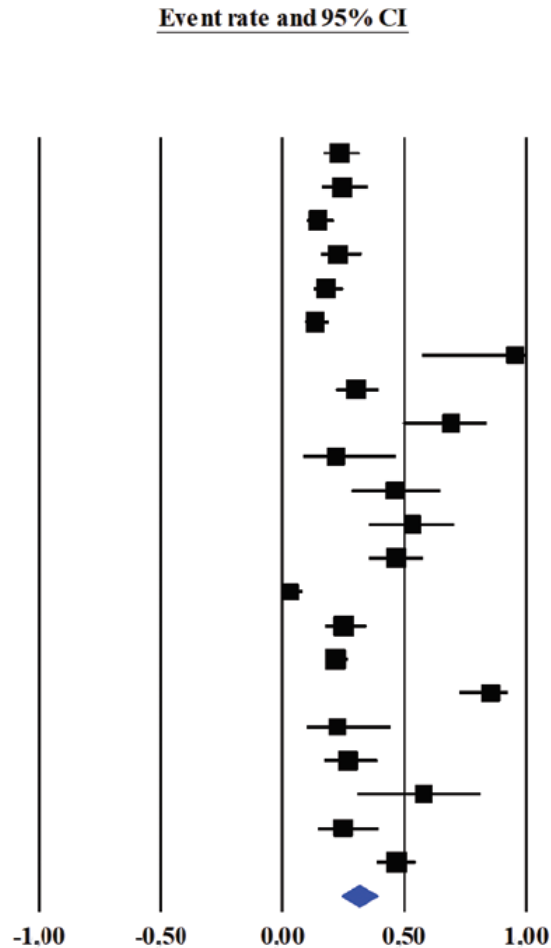
Microthrombi dans les septas interalvéolaires

# 2 entités liées : continuum de gravité



# Quel risque thrombotique ?

Study name	Statistics for each study		
	Event rate	Lower limit	Upper limit
Bompard et al 2020	0,237	0,173	0,316
Cui et al 2020	0,247	0,165	0,352
Demelo-Rodríguez et al 2020	0,147	0,100	0,212
Grillet et al 2020	0,230	0,158	0,322
Helms et al 2020	0,180	0,126	0,250
Klok et al 2020	0,136	0,093	0,193
Lax et al 2020	0,958	0,575	0,997
Leonard-Lorant et al 2020	0,302	0,222	0,396
Litjos et al 2020	0,692	0,495	0,838
Lodigiani et al 2020 a	0,222	0,086	0,465
Lodigiani et al 2020 b	0,462	0,284	0,650
Marone et al 2020	0,533	0,358	0,701
Middeldorp et al 2020 a	0,467	0,357	0,579
Middeldorp et al 2020 b	0,033	0,012	0,083
Poissy et al 2020	0,252	0,179	0,343
Poyiadi et al 2020	0,220	0,178	0,268
Ren et al 2020	0,854	0,724	0,929
Spiezia et al 2020	0,227	0,098	0,444
Thomas et al 2020	0,270	0,175	0,392
Wichmann et al 2020	0,583	0,308	0,815
Wright et al 2020	0,250	0,144	0,397
Zhang et al 2020	0,469	0,388	0,550
<b>Overall</b>	<b>0,313</b>	<b>0,243</b>	<b>0,392</b>



Prévalence : 31%

EP : 19%

TVP : 20%

	Réa	Secteur
Total	30%	13%
EP	16%	6%
TVP	11%	14%

# Quel risque thrombotique ?

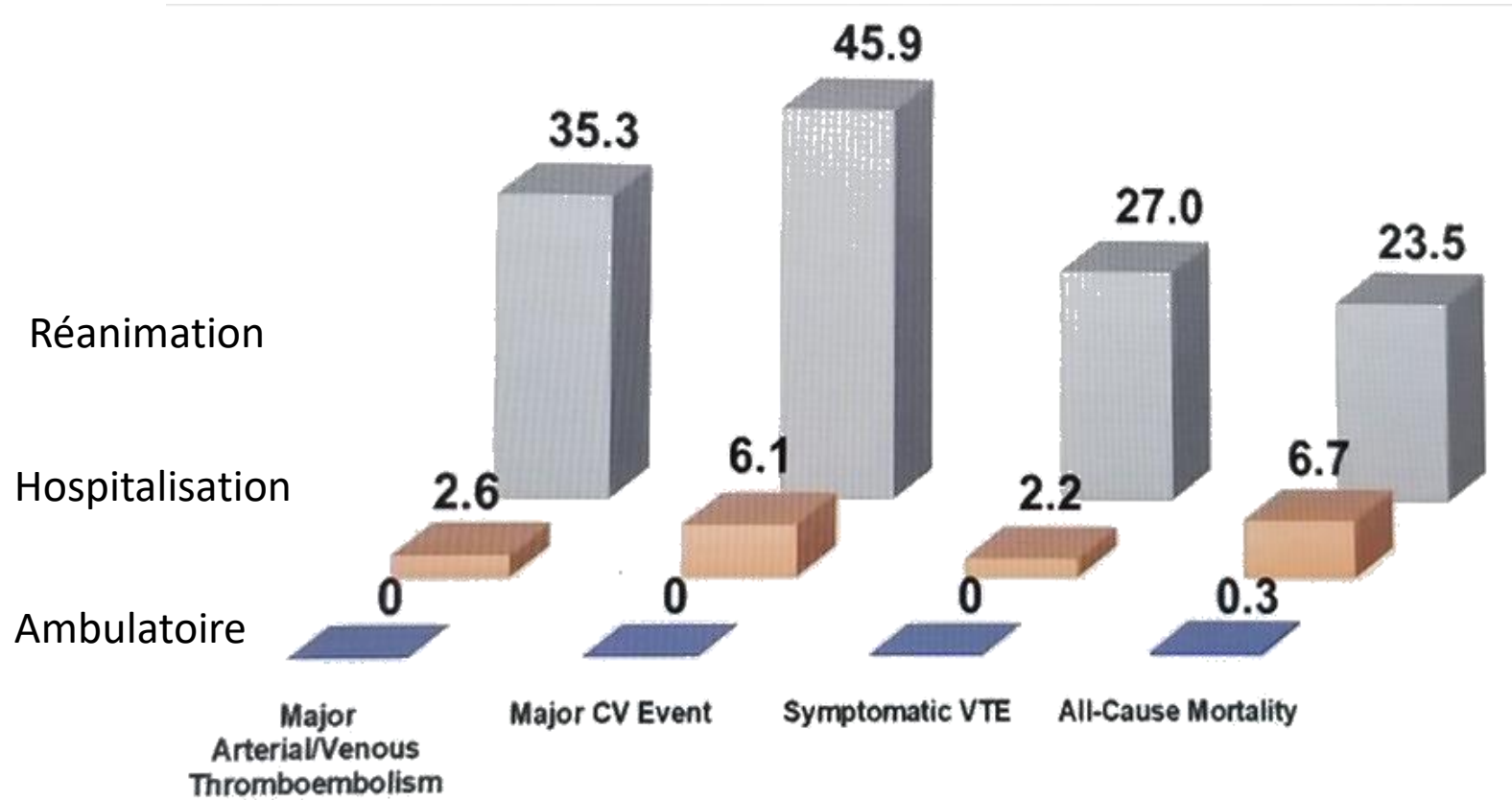
Venous and arterial thromboembolic events in hospitalized COVID-19 patients.

Thromboembolic events	Intensive care unit			General ward			Total		
	n	% of closed cases (n = 48)	% of imaging tests performed*	n	% of closed cases (n = 314)	% of imaging tests performed*	n	% of closed cases (n = 362)	% of imaging tests performed
At least one thromboembolic event	8	16.7% (95%CI 8.7%–29.6%)	–	20	6.4% (95%CI 4.2%–9.6%)	–	28	7.7% (95%CI 5.4%–11.0%)	–
VTE	4	8.3%	22%	12	3.8%	46%	16	4.4%	36%
PE ( ± DVT)	2	4.2%	25%	8	2.5%	36%	10	2.8%	33%
Isolated pDVT	1	2.1%	7%	3	1.0%	44%	4	1.1%	21%
Isolated dDVT	0	–	–	1	0.3%	13%	1	0.3%	13%
Catheter-related DVT	1	2.1%	50%	0	–	–	1	0.3%	50%
Ischemic stroke	3	6.3%	–	6	1.9%	–	9	2.5%	–
ACS/MI	1	2.1%	–	3	1.0%	–	4	1.1%	–

ACS, acute coronary syndrome; DVT, deep vein thrombosis; MI, myocardial infarction; pDVT, proximal deep vein thrombosis; dDVT, distal DVT; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

50% des VTE diagnostiqués à l'admission

# Quel risque thrombotique ?

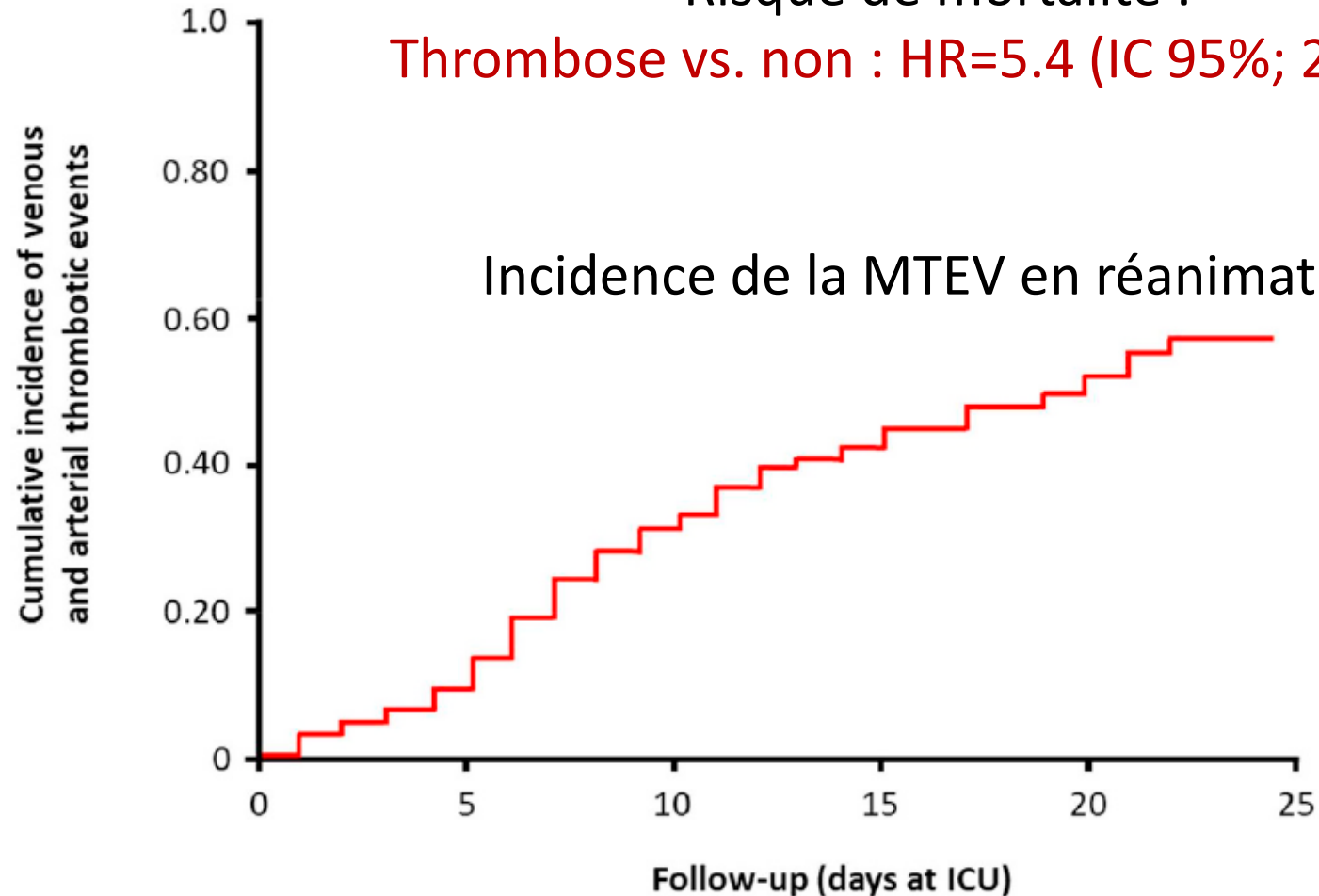


# Thrombose prédit la mortalité

184 patients en réanimation

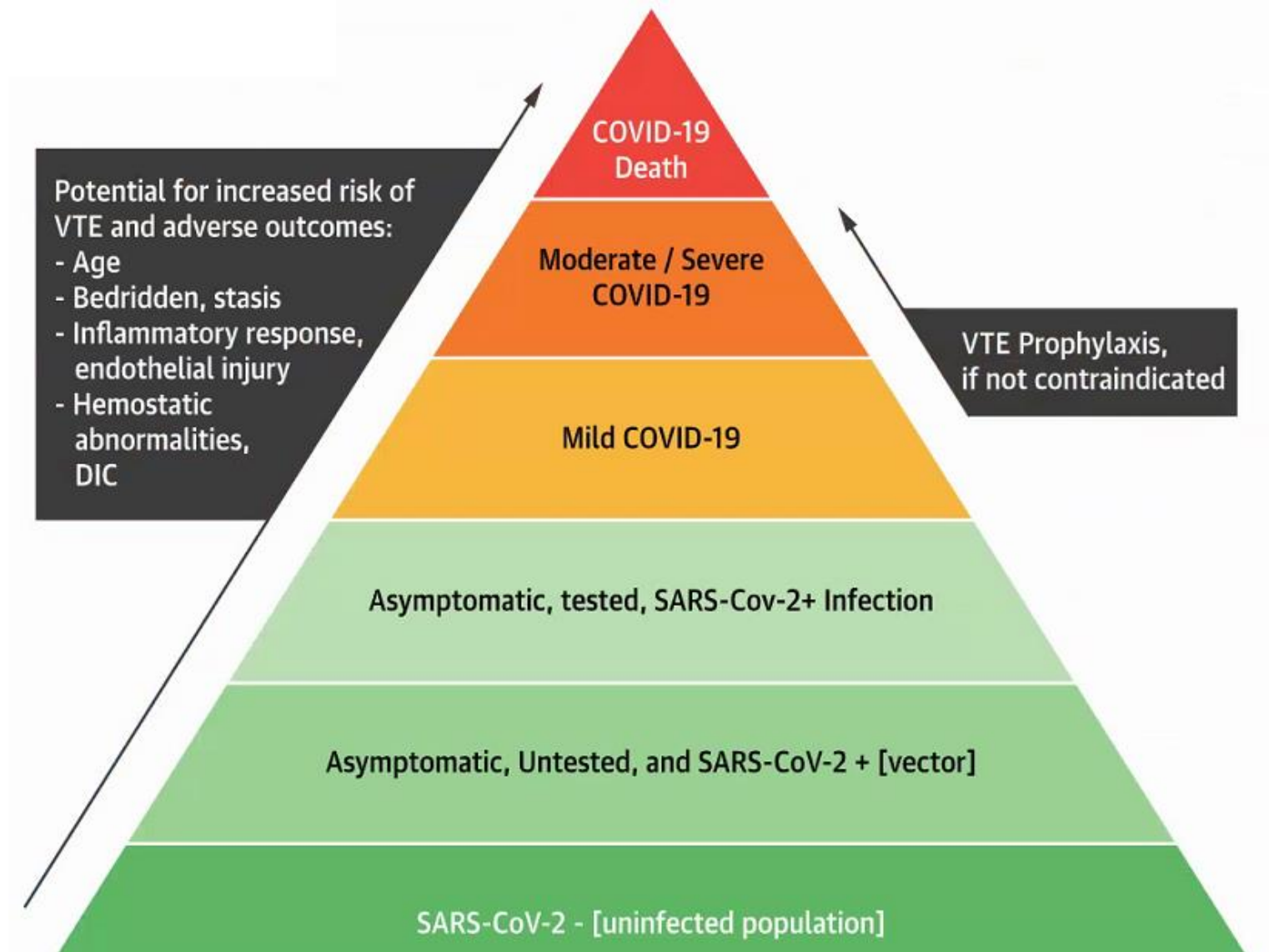
Risque de mortalité :

Thrombose vs. non : HR=5.4 (IC 95%; 2.4–12)

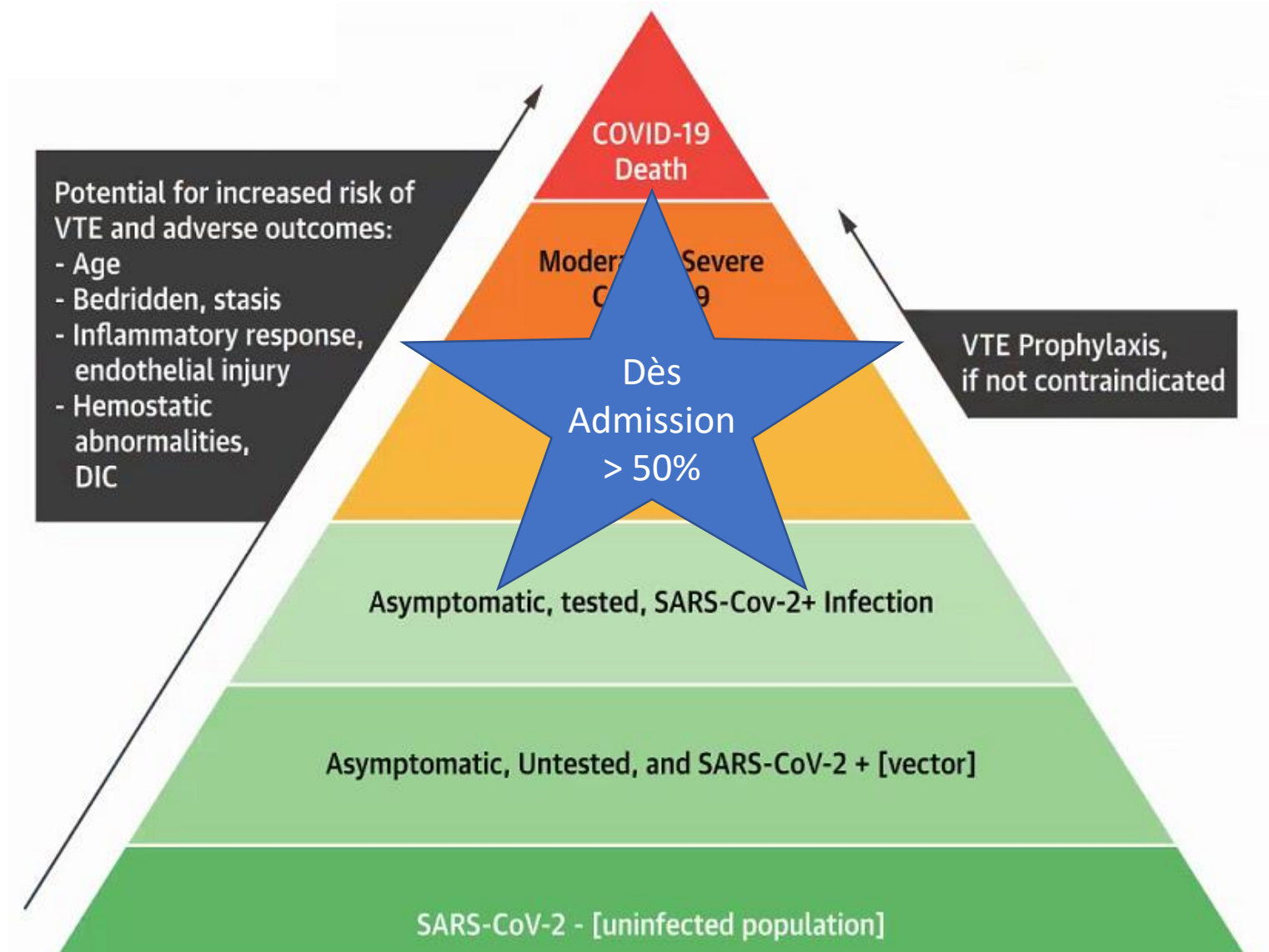




# Risque de thrombose



# Risque de thrombose

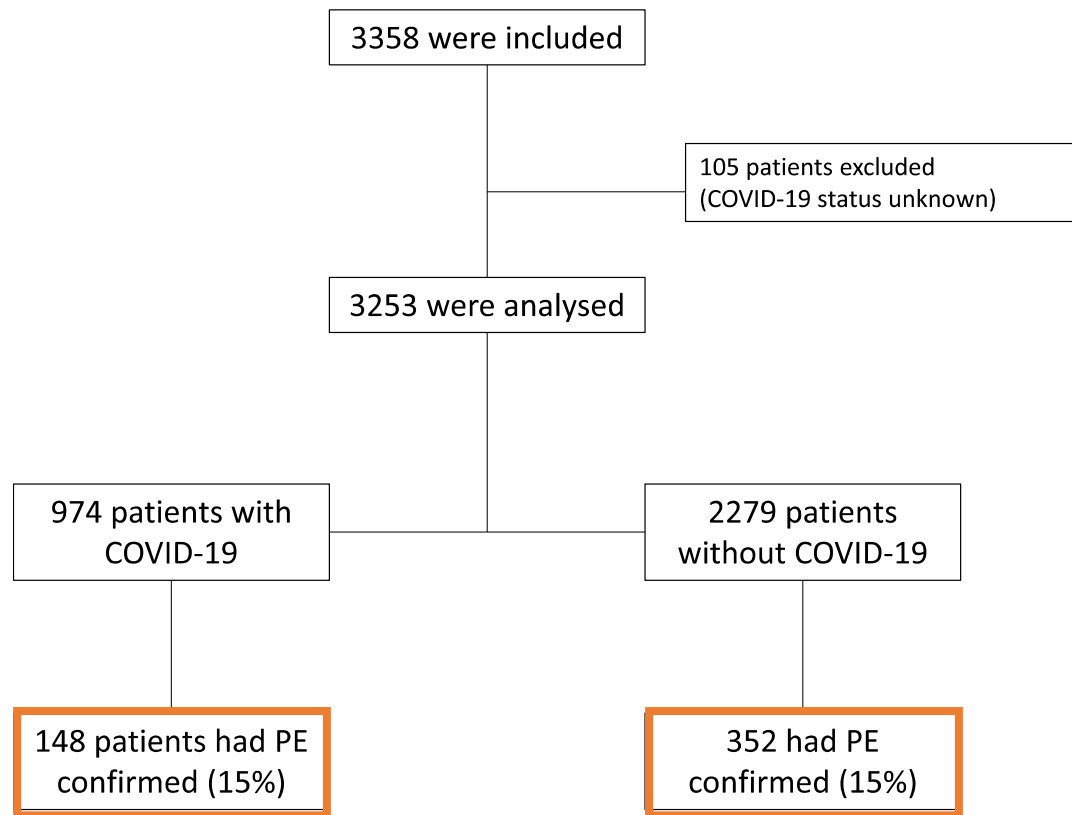


# COVID-19 et embolie pulmonaire aux urgences

- COVID-19 et thrombose
- **Prise en charge aux urgences**
  - Faut-il rechercher une EP systématiquement ?
  - Faut-il faire un CTPA à tous les patients ?
- Prise en charge au décours des urgences

# Augmentation des EP ?

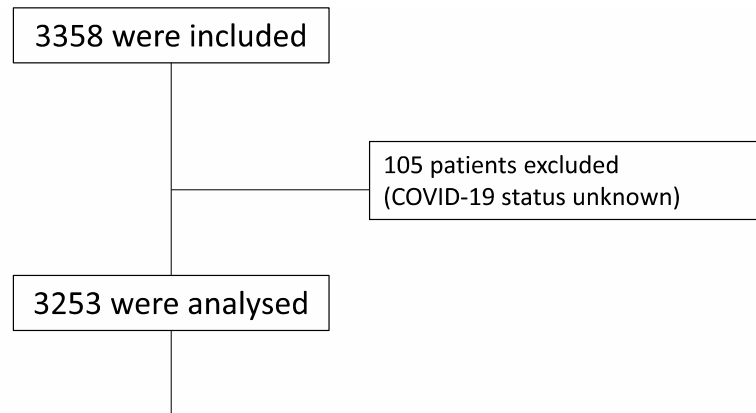
Patients ayant eu un angioscanner à la recherche d'une EP dans 26 services d'urgences de 6 pays pendant la première vague



Variable	Multivariate	
	OR [95%CI]	p-value
<b>Covid-19</b>	0.98 [0.76 – 1.26]	0.86
<b>Sexe male</b>	1.46 [1.18 – 1.80]	0.0005
<b>Age (quartile)</b>		0.0186
[75 – 103]	1.63 [1.20 – 2.21]	
[63 – 75[	1.38 [1.01 – 1.89]	
[48 – 63[	1.33 [0.98 – 1.81]	
[18 – 48[	1	
<b>Heart rate (bpm)</b>	1.01 [1.01 – 1.02]	<0.0001
<b>Past thrombo-embolic event</b>	2.32 [1.77 – 3.04]	<0.0001
<b>Hemoptysis</b>	0.84 [0.48 – 1.50]	0.56
<b>Clinical sign of DVT</b>	2.31 [1.73 – 3.08]	<0.0001
<b>Recent immobilisation</b>	1.92 [1.34 – 2.75]	0.0004
<b>Active cancer</b>	0.76 [0.56 – 1.05]	0.09

# Augmentation des EP ?

Patients ayant eu un angioscanner à la recherche d'une EP dans 26 services d'urgences de 6 pays pendant la première vague



Variable	Multivariate	
	OR [95%CI]	p-value
<b>Covid-19</b>	0.98 [0.76 – 1.26]	0.86
<b>Sexe male</b>	1.46 [1.18 – 1.80]	0.0005
<b>Age (quartile)</b>		0.0186
[75 – 103]	1.63 [1.20 – 2.21]	
[63 – 75[	1.38 [1.01 – 1.89]	
[48 – 63[	1.33 [0.98 – 1.81]	
[18 – 48[	1	
<b>Heart rate (bpm)</b>	1.01 [1.01 – 1.02]	<0.0001

Pas d'augmentation des diagnostics d'EP chez les patients ayant eu un CTPA à la recherche d'une EP :

- Seuil de suspicion identique ?
- Taux de recours au scanner identique ?

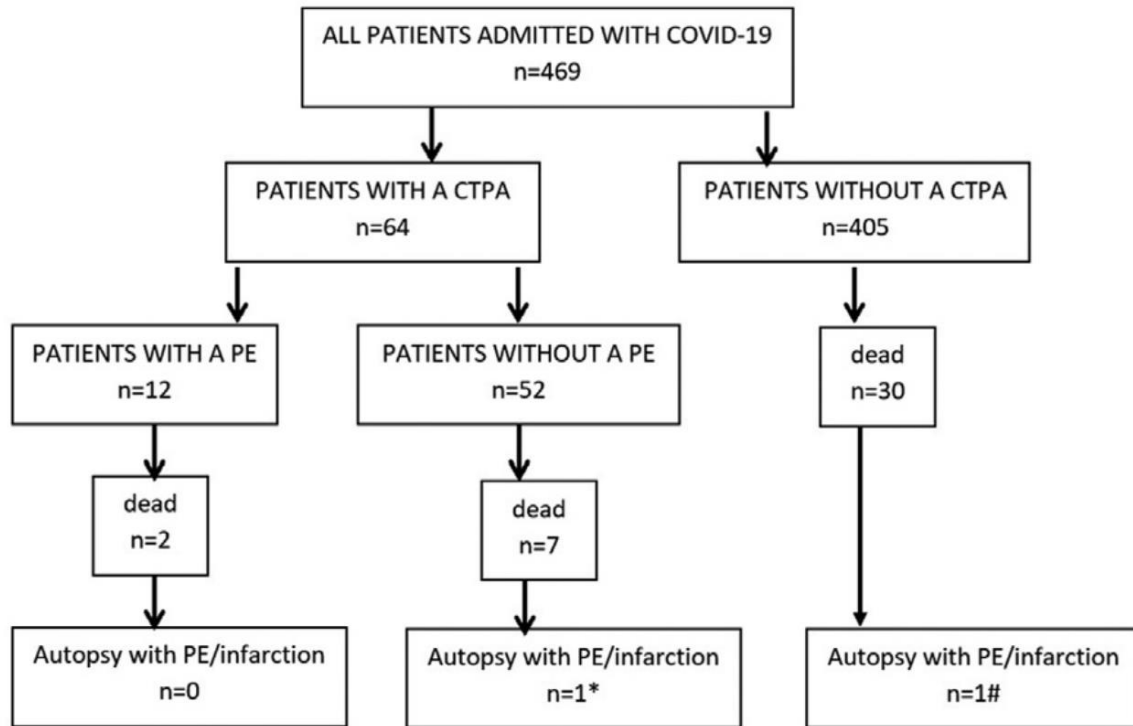
974 patients

148 patients had PE confirmed (15%)

148 patients had PE confirmed (15%)

<b>Active cancer</b>	0.76 [0.56 – 1.05]	0.09
----------------------	--------------------	------

# Valeur de la probabilité clinique?



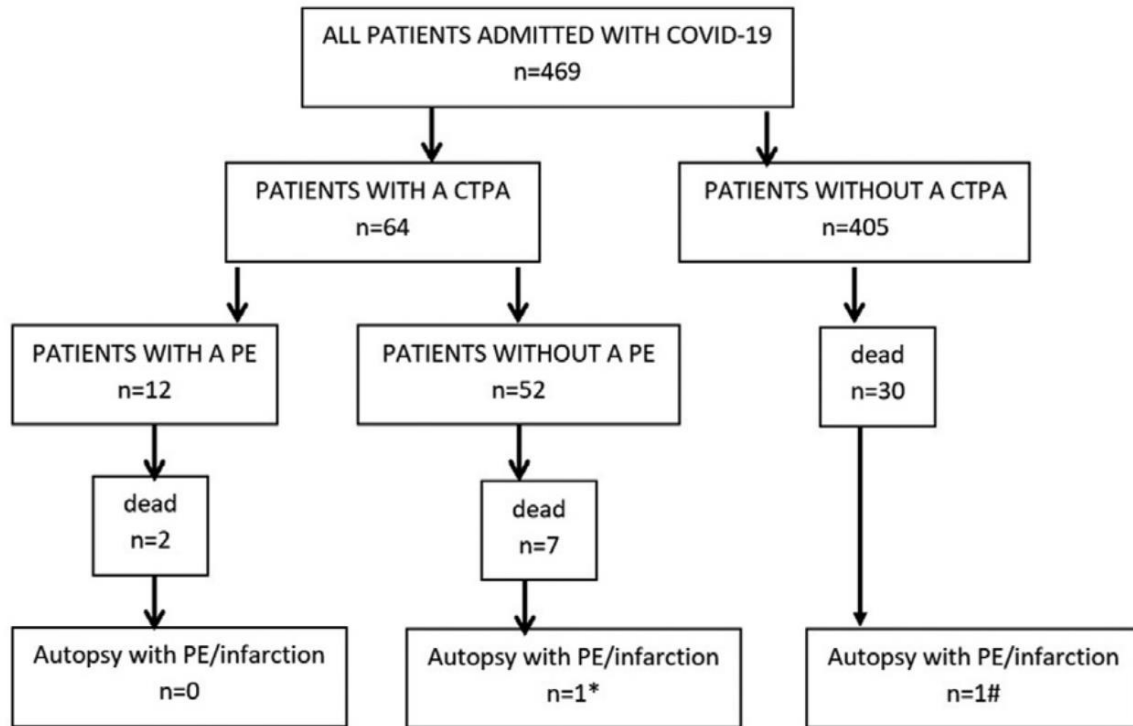
(\*): CTPA completed 10 days before patient's death

(#): patient admitted 14 days before death

	Patients with PE (n=12)	Patients without PE (n=52)	P value
Male sex, No, (%)	7 (58)	28 (52)	1.00
Age, mean (SD)	59 (12)	54 (17)	0.27
Clinical current DVT, No, (%)	2 (17)	0 (0)	<b>0.03</b>
Previous DVT, No, (%)	3 (25)	2 (4)	<b>0.04</b>
Is PE the most likely diagnosis? No, (%)	4 (33)	5 (9)	0.06
Wells score >4 No, (%)	3 (25)	2 (4)	<b>0.04</b>
Wells score, mean (SD), (range), $\mu\text{g/ml}$	3.13 (3.8) (0-10.5)	1.57 (1.3) (0-6)	<b>0.02</b>
Serum D-dimer level, mean (SD), $\mu\text{g/ml}$	6.8 (4)	2.7 (4)	<b>0.005</b>
D-dimer > age-adjusted normal value	n=10	n=46	
2 times, No, (%)	9 (90)	28 (61)	0.14
5 times, No, (%)	8 (80)	13 (28)	<b>0.004</b>
10 times, No, (%)	6 (60)	6 (13)	<b>0.004</b>

AUC Wells score: 0.54

# Valeur de la probabilité clinique?



(\*): CTPA completed 10 days before patient's death

(#): patient admitted 14 days before death

	Patients with PE (n=12)	Patients without PE (n=52)	P value
Male sex, No, (%)	7 (58)	28 (52)	1.00
Age, mean (SD)	59 (12)	54 (17)	0.27
Clinical current DVT, No, (%)	2 (17)	0 (0)	<b>0.03</b>
Previous DVT, No, (%)	3 (25)	2 (4)	<b>0.04</b>
Is PE the most likely diagnosis? No, (%)	4 (33)	5 (9)	0.06
Wells score >4 No, (%)	3 (25)	2 (4)	<b>0.04</b>
Wells score, mean (SD), (range), $\mu\text{g/ml}$	3.13 (3.8) (0-10.5)	1.57 (1.3) (0-6)	<b>0.02</b>
Serum D-dimer level, mean (SD), $\mu\text{g/ml}$	6.8 (4)	2.7 (4)	<b>0.005</b>
D-dimer > age-adjusted normal value	n=10	n=46	
2 times, No, (%)	9 (90)	28 (61)	0.14
5 times, No, (%)	8 (80)	13 (28)	<b>0.004</b>
10 times, No, (%)	6 (60)	6 (13)	<b>0.004</b>

AUC Wells score: 0.54

# Valeur de la probabilité clinique?

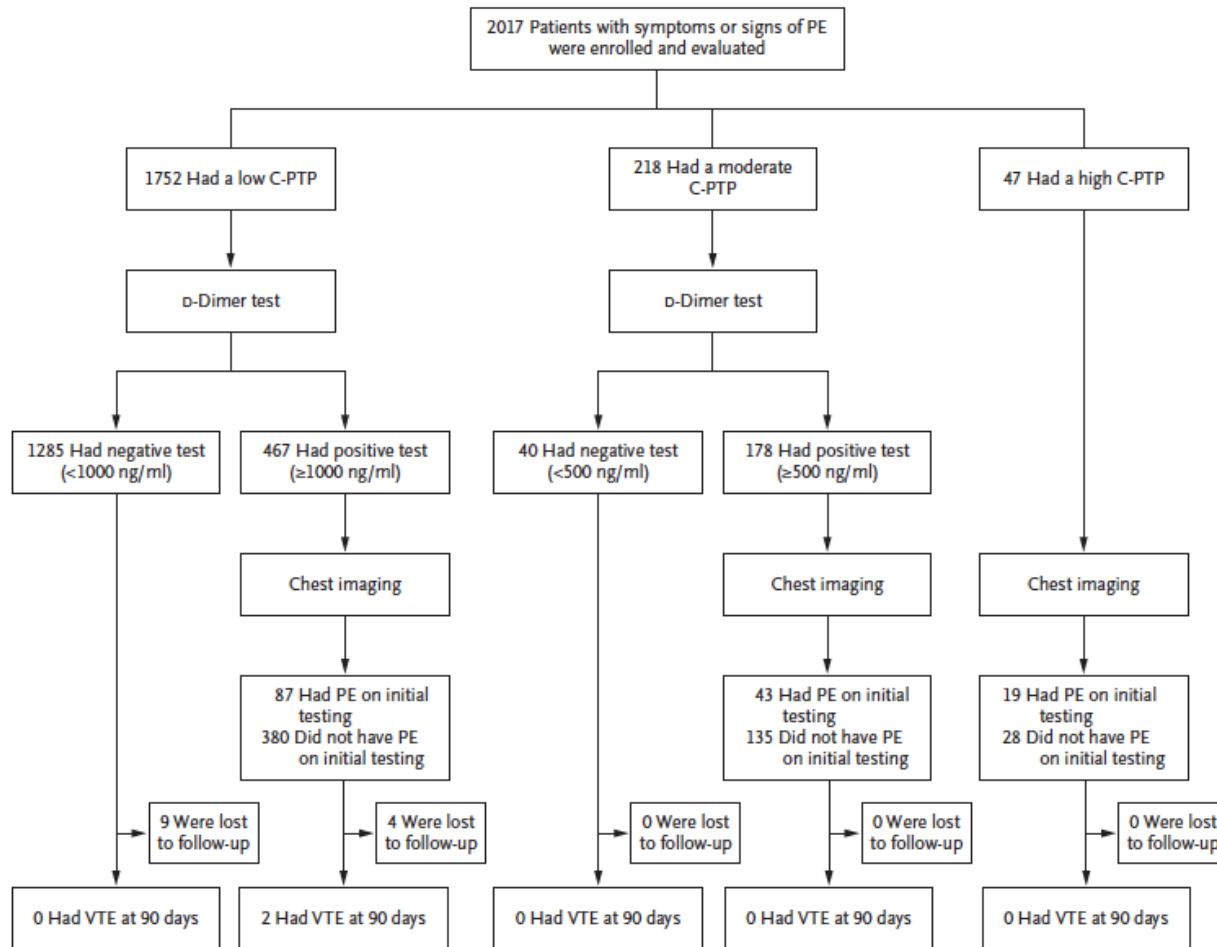
Variable	Multivariate	
	OR [95%CI]	p-value
Covid-19	0.98 [0.76 – 1.26]	0.86
Sexe male	1.46 [1.18 – 1.80]	0.0005
Age (quartile)		0.0186
[75 – 103]	1.63 [1.20 – 2.21]	
[63 – 75[	1.38 [1.01 – 1.89]	
[48 – 63[	1.33 [0.98 – 1.81]	
[18 – 48[	1	
Heart rate (bpm)	1.01 [1.01 – 1.02]	<0.0001
Past thrombo-embolic event	2.32 [1.77 – 3.04]	<0.0001
Hemoptysis	0.84 [0.48 – 1.50]	0.56
Clinical sign of DVT	2.31 [1.73 – 3.08]	<0.0001
Recent immobilisation	1.92 [1.34 – 2.75]	0.0004
Active cancer	0.76 [0.56 – 1.05]	0.09

	Patients with PE (n=12)	Patients without PE (n=52)	P value
Male sex, No, (%)	7 (58)	28 (52)	1.00
Age, mean (SD)	59 (12)	54 (17)	0.27
Clinical current DVT, No, (%)	2 (17)	0 (0)	<b>0.03</b>
Previous DVT, No, (%)	3 (25)	2 (4)	<b>0.04</b>
Is PE the most likely diagnosis? No, (%)	4 (33)	5 (9)	0.06
Wells score>4 No, (%)	3 (25)	2 (4)	<b>0.04</b>
Wells score, mean (SD), (range), µg/ml	3.13 (3.8) (0-10.5)	1.57 (1.3) (0-6)	<b>0.02</b>
Serum D-dimer level, mean (SD), µg/ml	6.8 (4)	2.7 (4)	<b>0.005</b>
D-dimer>age-adjusted normal value	n=10	n=46	
2 times, No, (%)	9 (90)	28 (61)	0.14
5 times, No, (%)	8 (80)	13 (28)	<b>0.004</b>
10 times, No, (%)	6 (60)	6 (13)	<b>0.004</b>

AUC Wells score: 0.54



# Stratégie s'appuyant sur le score de Wells



## Score de Wells

Signes et symptômes de TVP (gonflement et d+)	+3.0
Diagnostic différentiel est moins probable que d'EP	+3.0
Rythme cardiaque > 100 / min	+1.5
Immobilisation ou chirurgie < 4 sem.	+1.5
Antcd de TVP et/ou EP	+1.5
Hémoptysies	+1.0
Cancer actif (traitement en cours, < 6mois ou palliatif)	+1.0

≤4 : PC faible    4,5-6 : PC modérée    >6 : PC élevée

## Recours au scanner

52% > 49% > 42% > **34,3%**

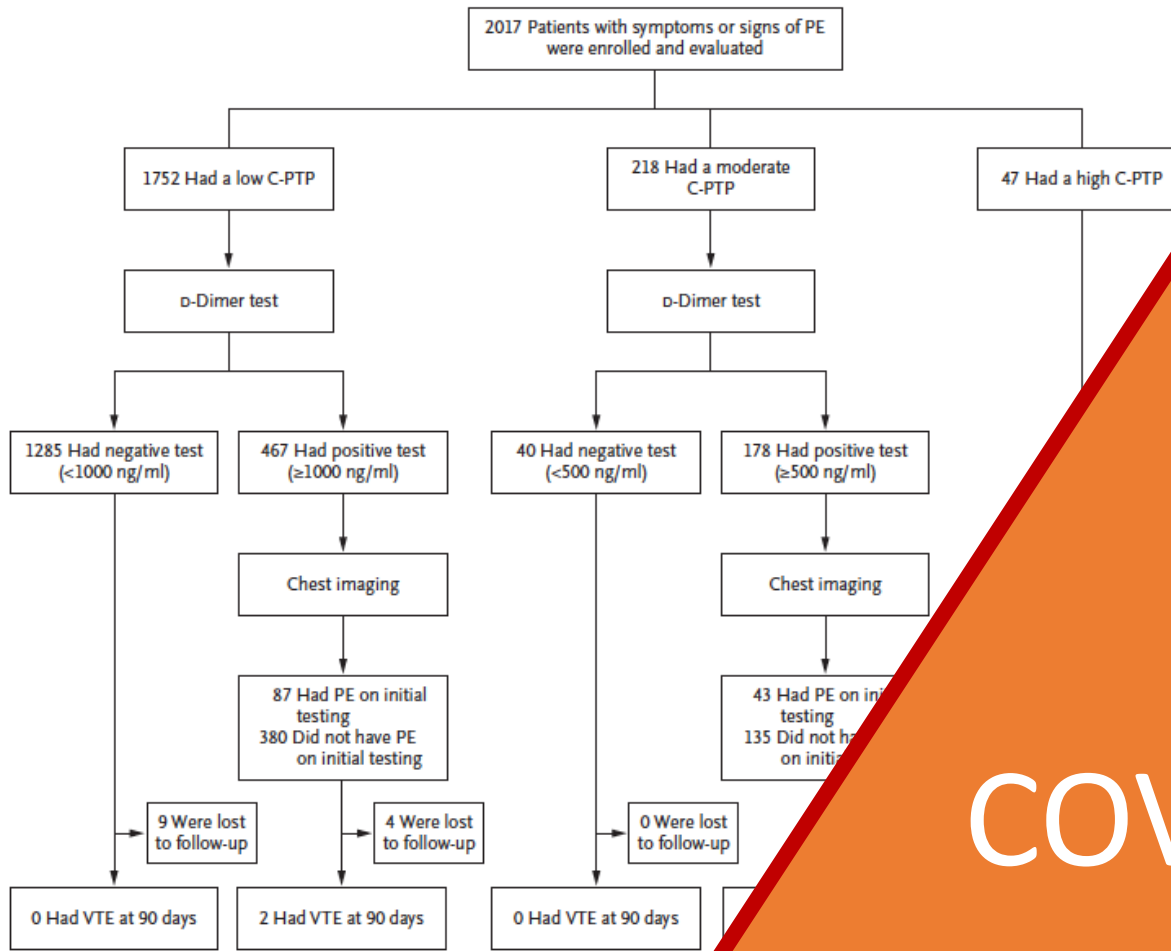


	N	Faux négatifs - suivi à 3 mois
<b>Démarche négative</b>	<b>1863</b>	<b>1 : 0,05% (IC à 95% : 0,01 - 0,3)</b>
<b>W≤4 et Dd&lt;1000</b>	<b>1285</b>	<b>0 : 0 %</b>
<b>W 4.5-6 et Dd&lt;500</b>	<b>40</b>	<b>0 : 0 %</b>

0% (IC à 95% : 0-0,29)

Prévalence  
7,5%

# Stratégie s'appuyant sur le score de Wells



## Score de Wells

Signes et symptômes de TVP (gonflement et d+)	+3.0
Diagnostic différentiel est moins probable que d'EP	+3.0
Rythme cardiaque > 100 / min	+1.5
Immobilisation ou chirurgie < 4 sem.	+1.5
Antcd de TVP et/ou EP	+1.5
Hémoptysies	+1.0
Cancer actif (traitement en cours, < 6mois ou palliatif)	+1.0

≤4 : PC faible 4,5-6 : PC modérée >6 : PC élevée

## Recours au scanner

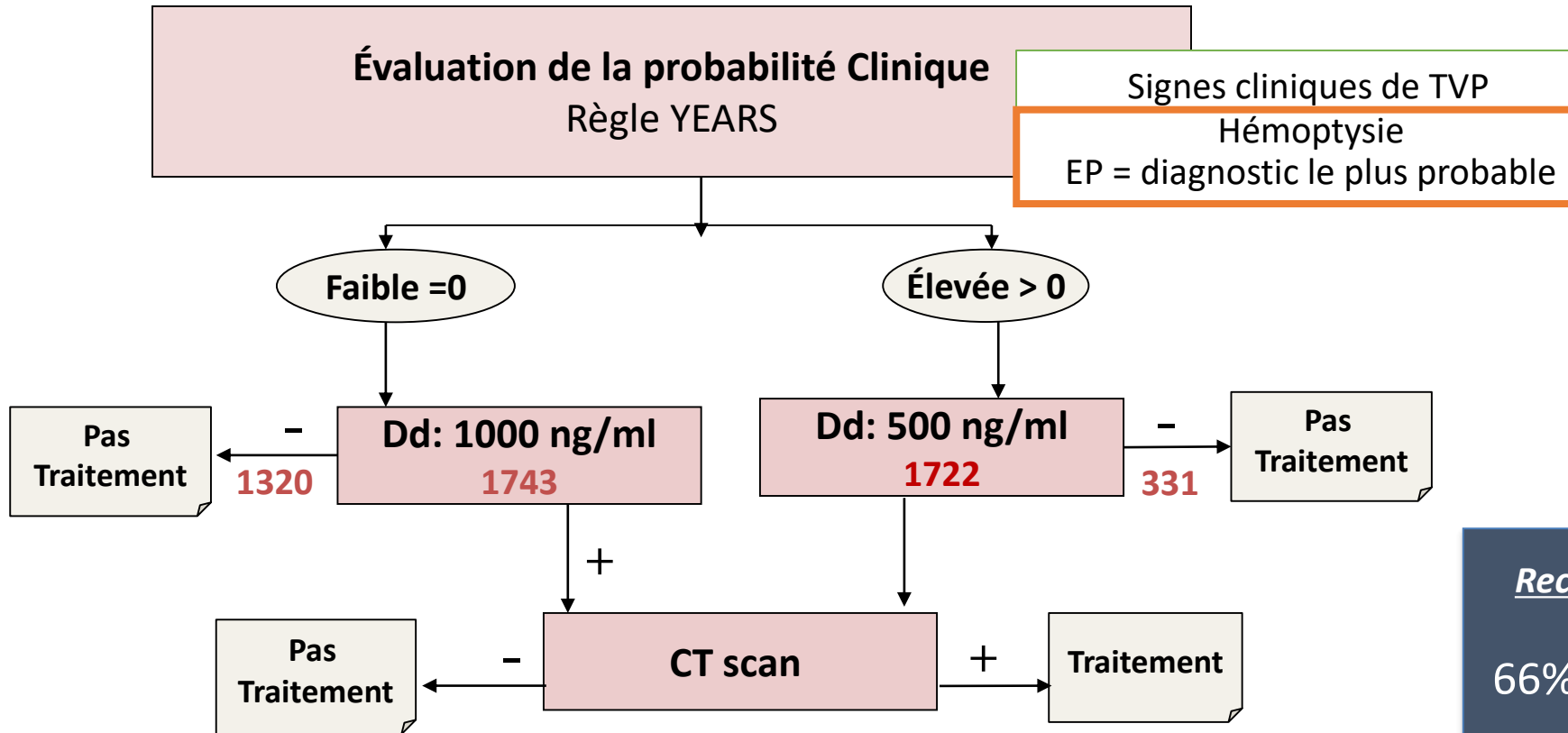
52% > 49% > 42% > **34,3%**

COVID-19

W ≤4 et Dd <1000	1285	0 : 0 %	0% (IC à 95% : 0-0,29)
W 4.5-6 et Dd <500	40	0 : 0 %	

Prévalence  
7,5%

# Stratégie s'appuyant sur la règle YEARS

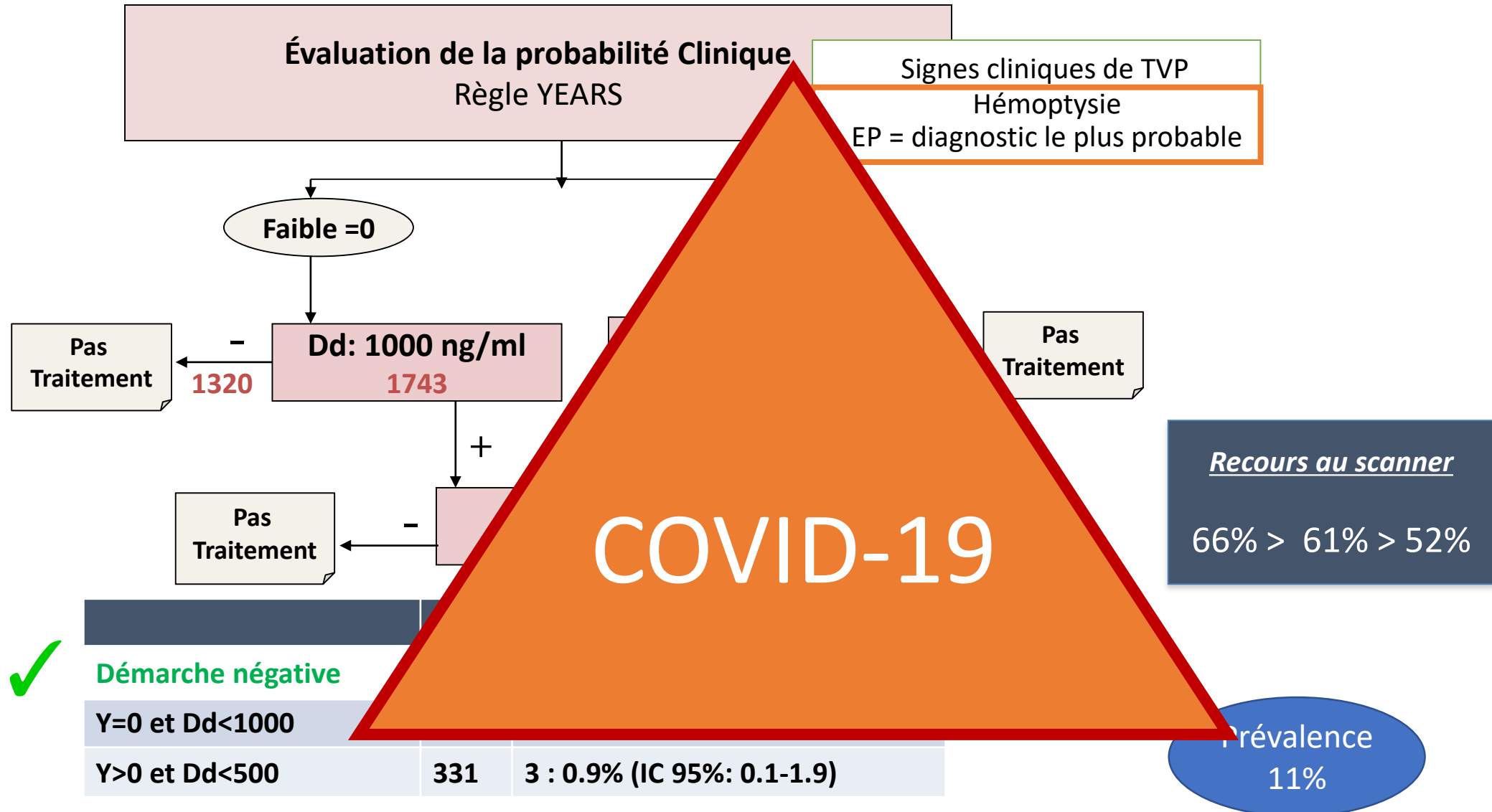


Recours au scanner  
66% > 61% > 52%

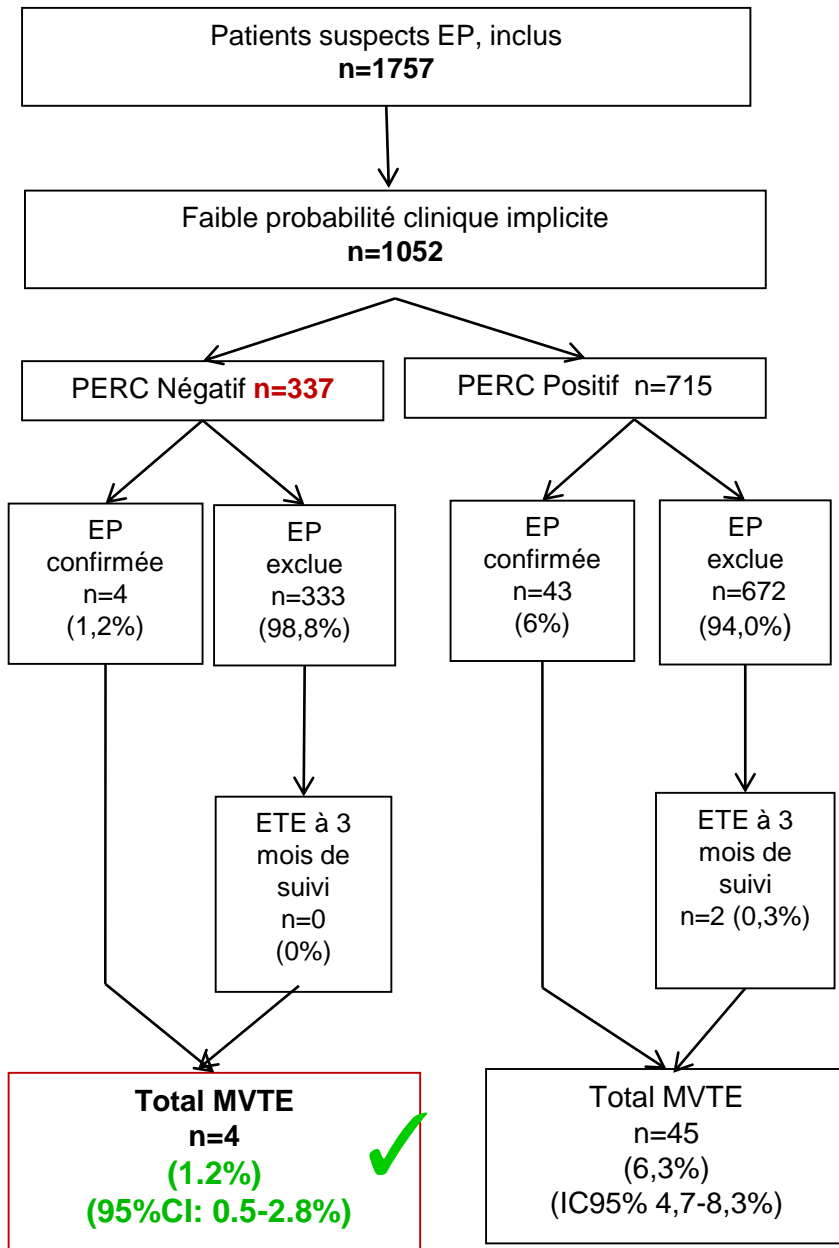
	N	Faux négatifs - suivi à 3 mois
✓ Démarche négative	2946	18 : 0.61% (IC 95% : 0.36-0.96)
Y=0 et Dd<1000	1320	4 : 0.3% (IC 95% : 0.0-0.6)
Y>0 et Dd<500	331	3 : 0.9% (IC 95%: 0.1-1.9)

Prévalence  
11%

# Stratégie s'appuyant sur la règle YEARS



# Règle PERC



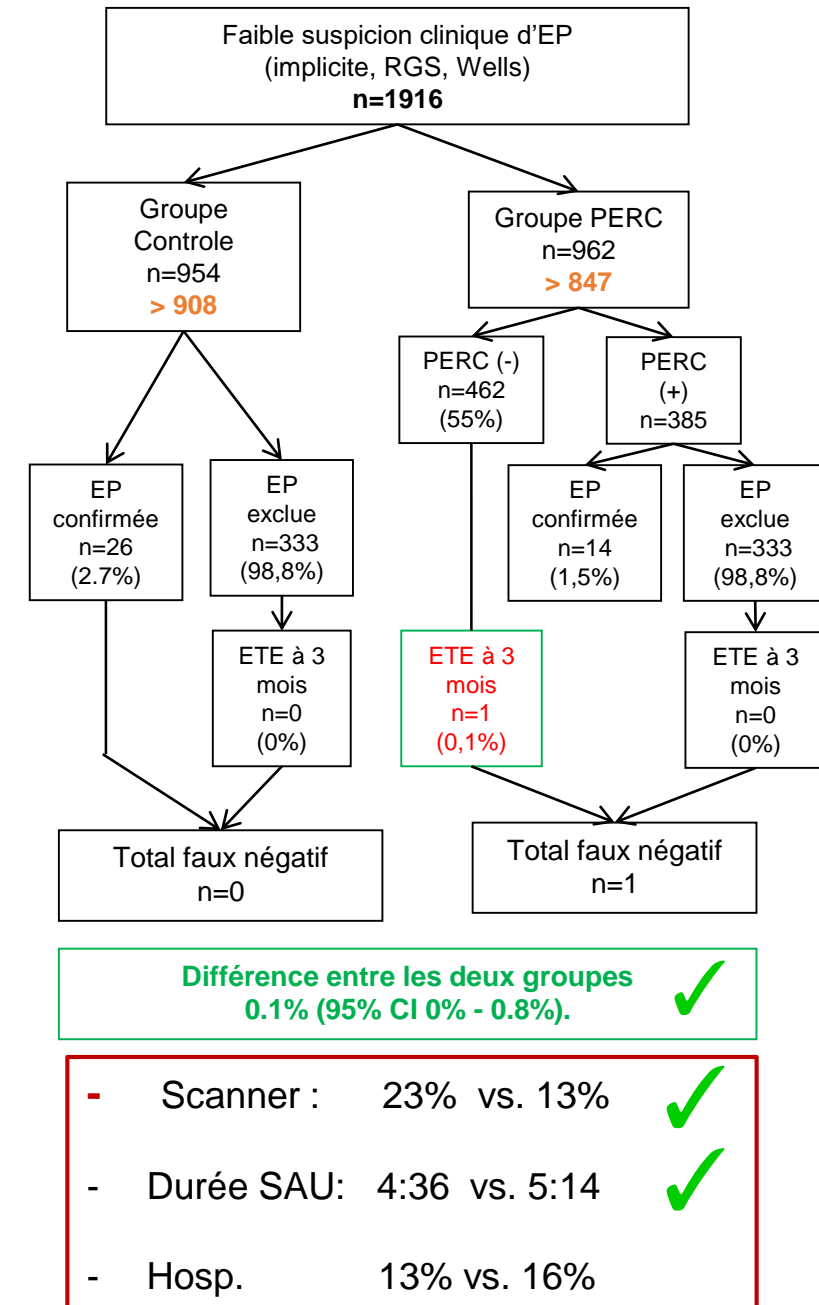
Penaloza et al. Lancet Haematol 2017; 4 (12)

Prévalence  
Probabilité clinique implicite  
faible  
4,7% / 2,3%

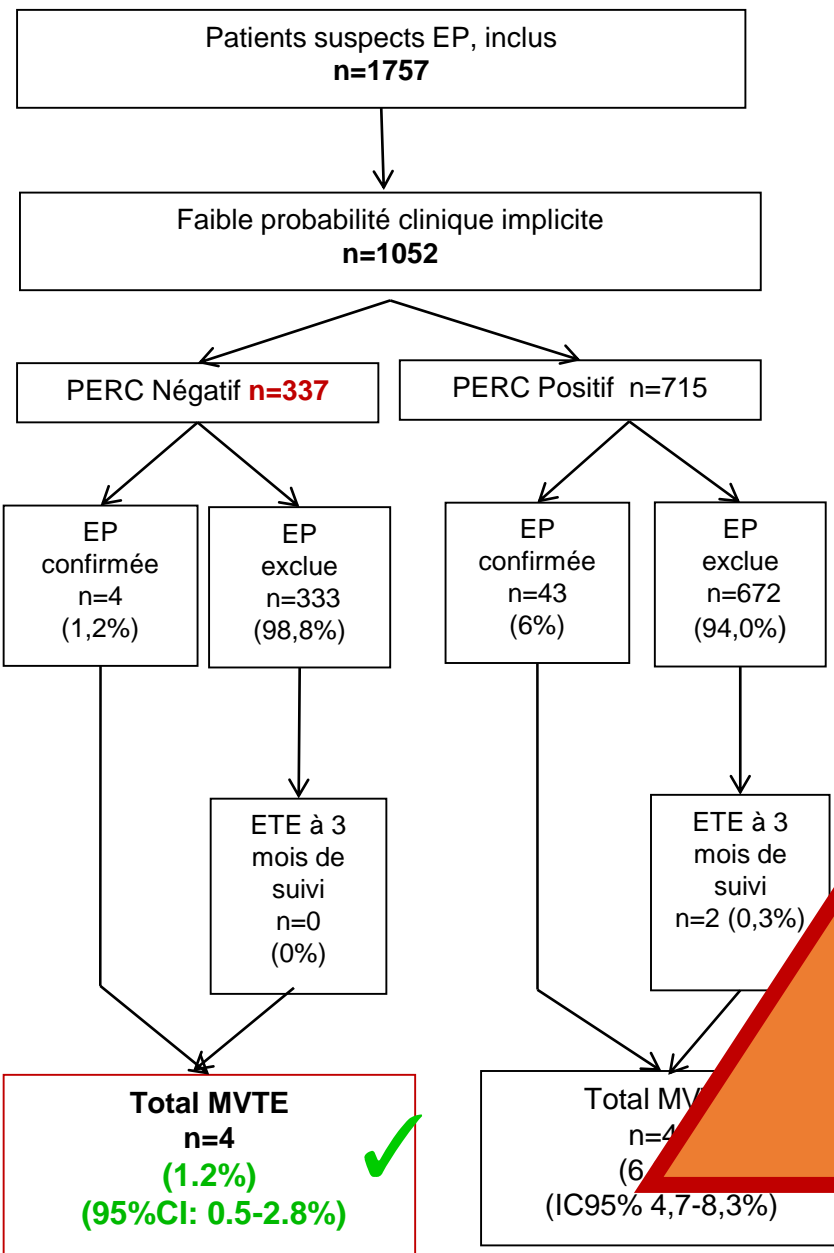
## Règle de PERC

- Age <50 ans
- FC <100'
- Saturation O<sub>2</sub> > 94%
- Pas de gonflement unilatéral MI
- Pas hémoptysie
- Pas chirurgie ou trauma. <4 sem.
- Pas antcds de MTEV
- Pas de traitement estrogénique

Raja et al. Ann Intern Med 2015

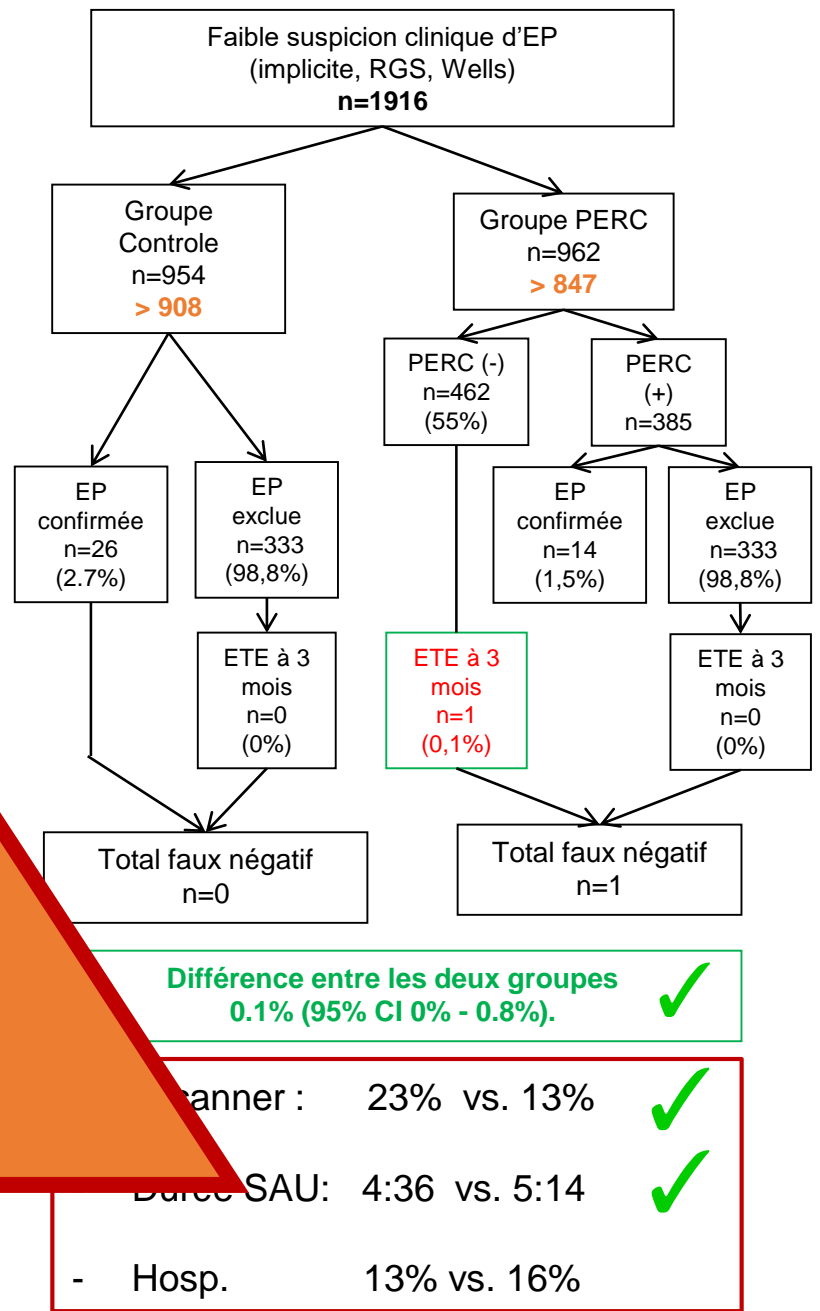
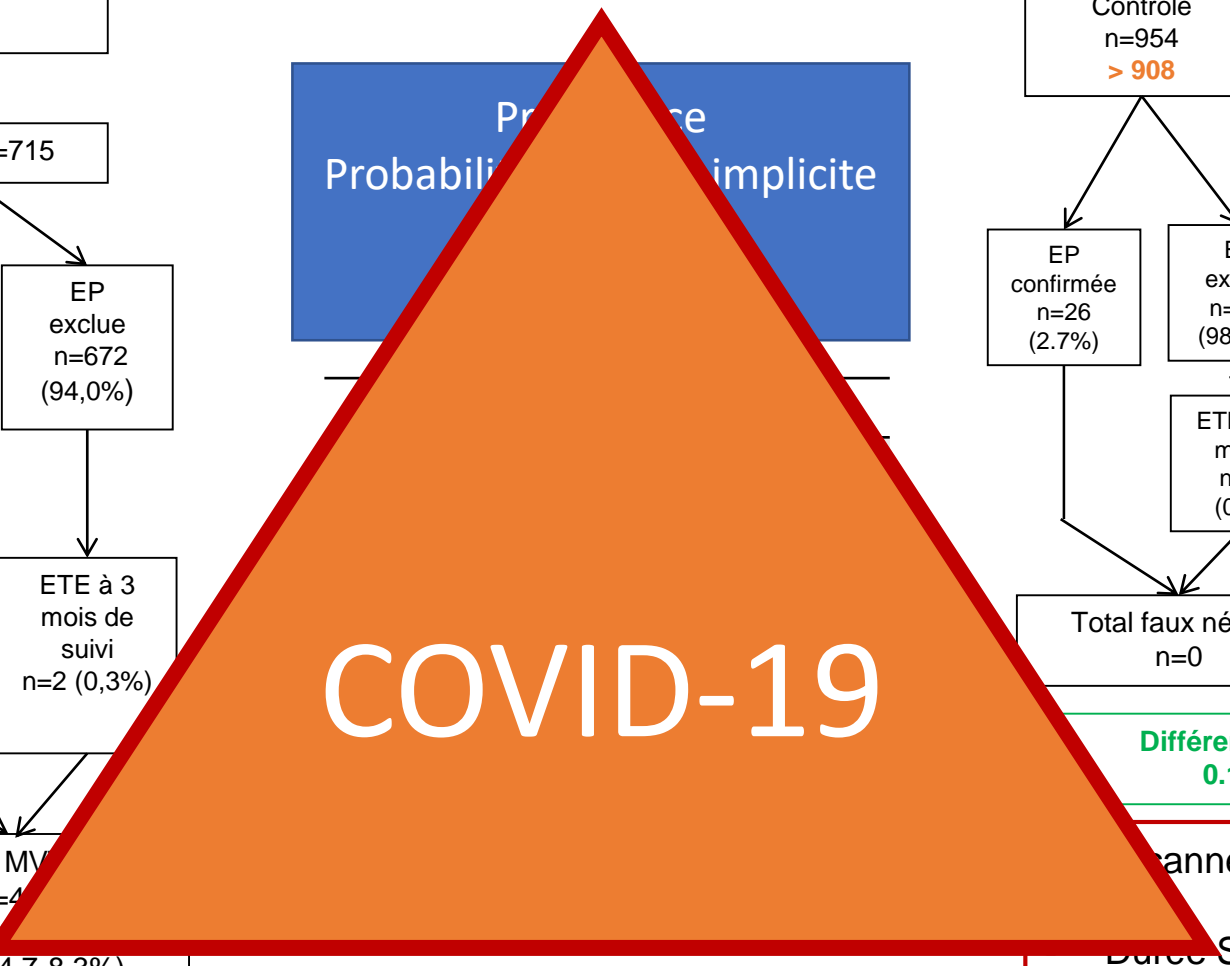


Freund et al. JAMA 2018; 319 (6)



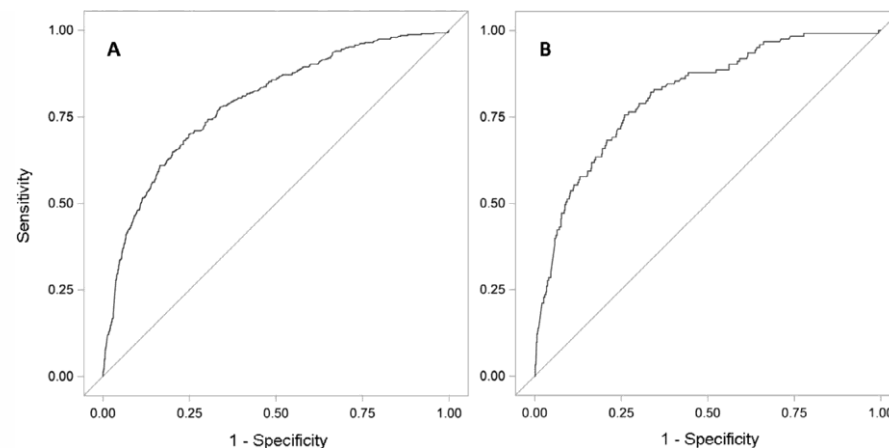
# Règle PERC

Probabilité implicite



# Valeur de l'association

## Score révisé de Genève – D-dimères ?



D-dimer	AUROC	95% confidence interval
General population	0.79	0.76 to 0.81
COVID-19 population	0.81	0.77 to 0.85

Nonhigh Revised Geneva score and negative age-adjusted D-dimer test > CTPA : 207/3253 (6.4%)

Positive CTPA (false negative): 4/207 (2%)

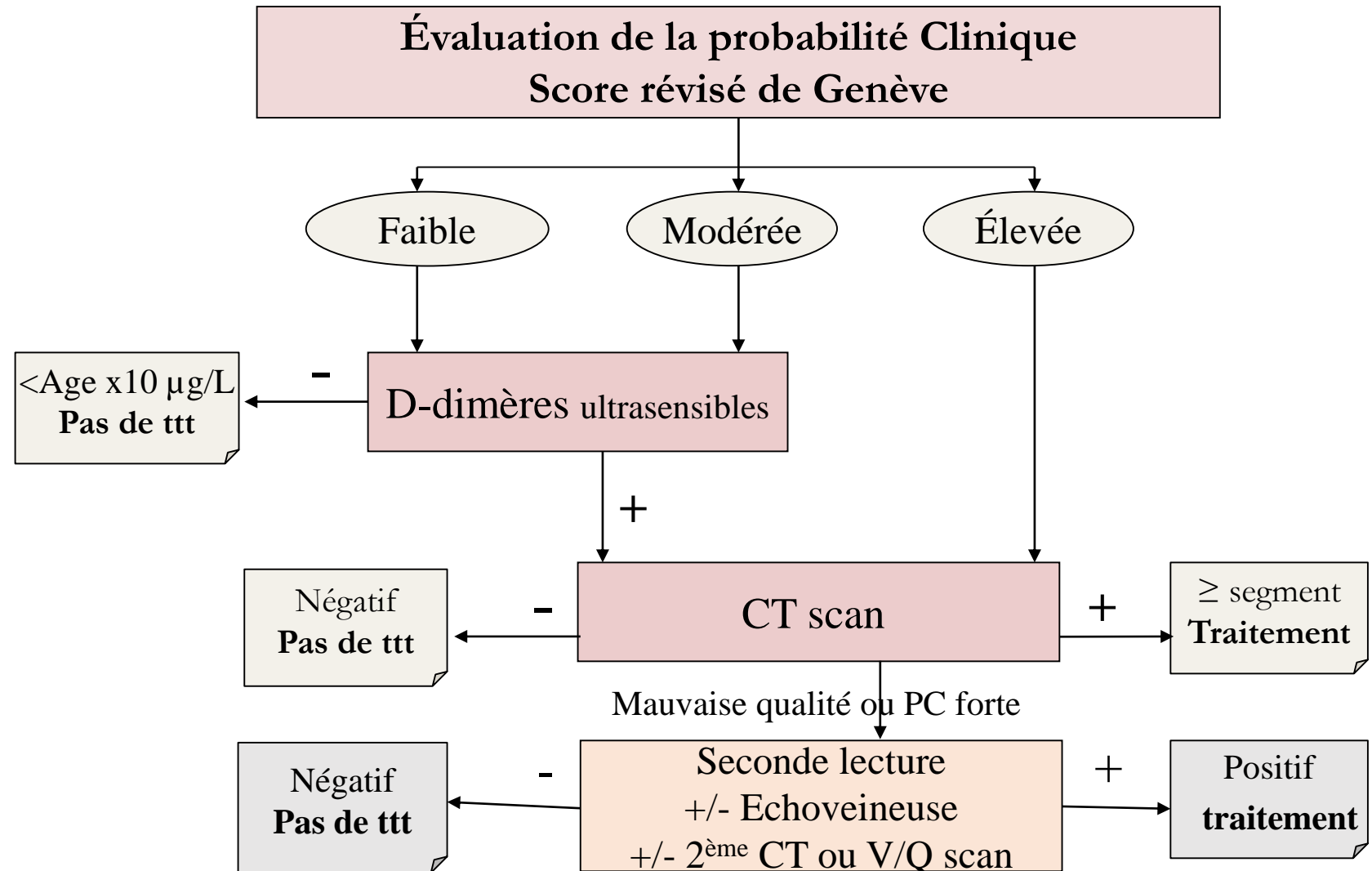
One patient with COVID-19 (1.4%) - Three non-COVID-19 patients (2.2%)

# Stratégie s'appuyant sur le score révisé de Genève

## Score révisé de Genève (SRG)

Age > 65 ans	+1
Antcd de TVP et/ou EP	+3
Immobilisation ou chirurgie < 4 sem	+2
Cancer actif (actien, résolu < 1an)	+2
Douleur jambe unilatérale	+3
Hémoptysies	+2
Rythme cardiaque 75-94'	+3
Rythme cardiaque ≥ 95'	+5
Douleur à la palpation et œdème unilatéral de jambe	+4

0-3: PC faible    4-10: PC modérée    ≥ 11: PC élevée



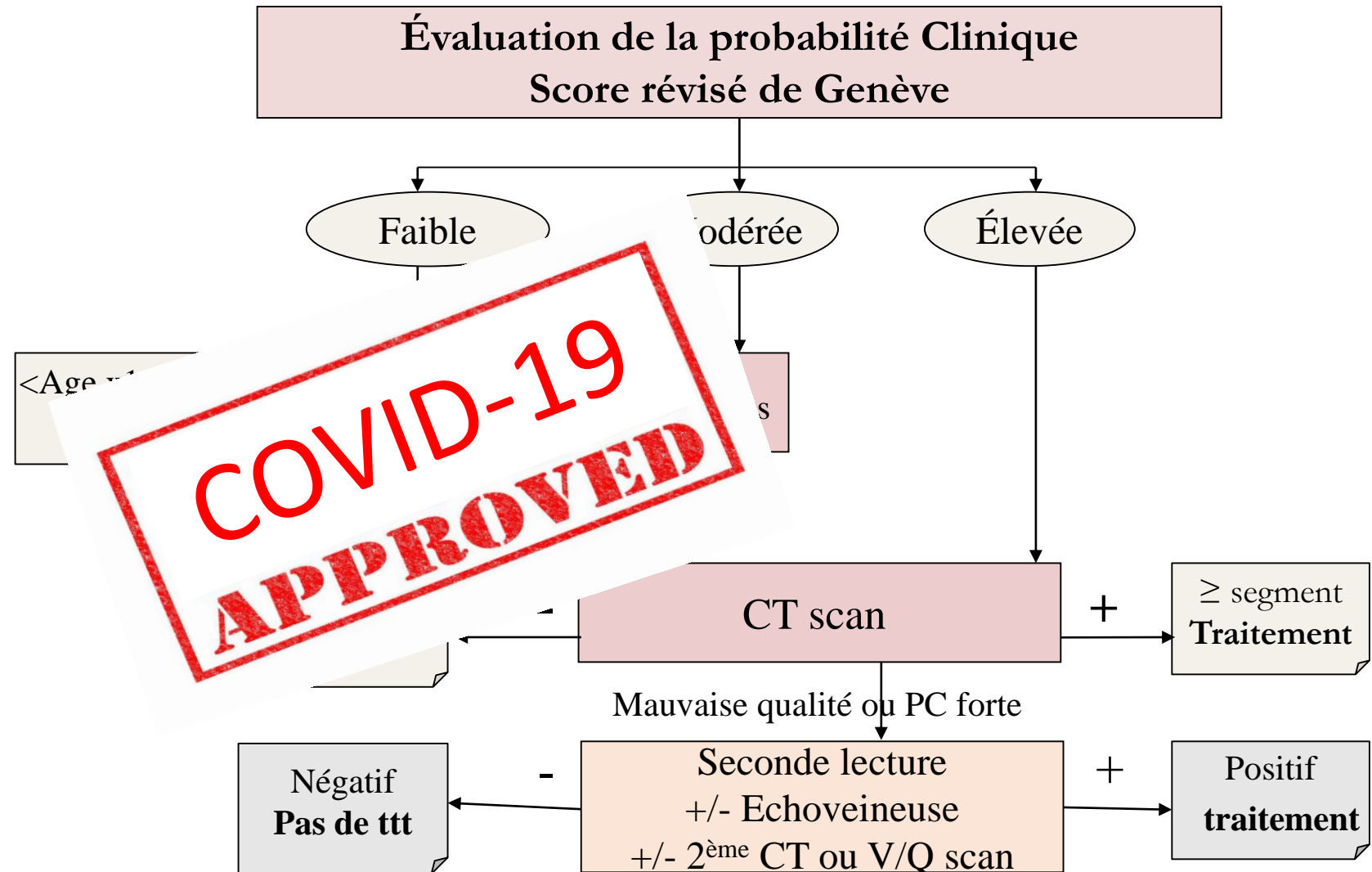


# Stratégie s'appuyant sur le score révisé de Genève

## Score révisé de Genève (SRG)

Age > 65 ans	+1
Antcd de TVP et/ou EP	+3
Immobilisation ou chirurgie < 4 sem	+2
Cancer actif (actien, résolu < 1an)	+2
Douleur jambe unilatérale	+3
Hémoptysies	+2
Rythme cardiaque 75-94'	+3
Rythme cardiaque ≥ 95'	+5
Douleur à la palpation et œdème unilatéral de jambe	+4

0-3: PC faible 4-10: PC modérée ≥ 11: PC élevée

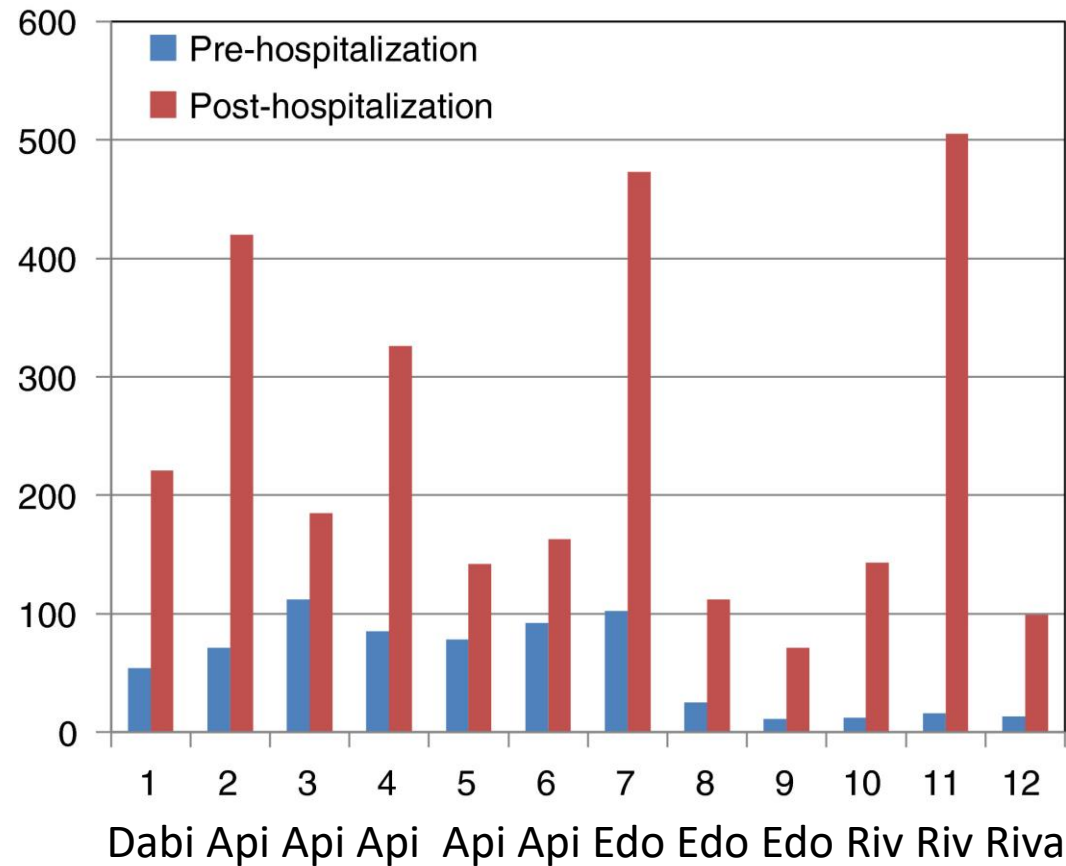


# COVID-19 et embolie pulmonaire aux urgences

- COVID-19 et thrombose
- Prise en charge aux urgences
  - Faut-il rechercher une EP systématiquement ?
  - Faut-il faire un CTPA à tous les patients ?
- **Prise en charge au décours des urgences**
  - EP diagnostiquée
  - Absence d'EP

# Traitement de l'EP et place des AOD

Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience



**12 patients sous AOD**

COVID-19 sévère

Traitements associés :

Lopinavir/Ritonavir/Darunavir

Hydroxychloroquine +

azithromycine/levofloxacin

Concentration x 6.14 en moyenne

# AOD et interférences médicamenteuses

- **Cytochrome P450 (3A4)**
- **Glycoprotéine P (P-gp)**
  - Inhibiteurs: inhibition du métabolisme d'un médicament qui entraîne un risque de surdosage
  - Inducteurs: induction du métabolisme d'un médicament qui entraîne une diminution de l'efficacité

Table II. Pharmacokinetics of warfarin and the new oral anticoagulants

Characteristics	Warfarin	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
•••				•••
Substrate CYP	2C9, 3A4	No	3A4	3A4, 2J2
Substrate P-gp	No	Yes	Yes	Yes

# CYP3A4 inhibiteurs

<b>fort/ modéré:</b>	<a href="#">ritonavir</a> , <a href="#">indinavir</a> , <a href="#">nelfinavir</a> <a href="#">Erythromycin</a> , <a href="#">telithromycin</a> , <a href="#">clarithromycin</a> <a href="#">Fluconazole</a> , <a href="#">ketoconazole</a> , <a href="#">itraconazole</a> <a href="#">nefazodone</a> <a href="#">bergamottin</a> <a href="#">quercetin</a> <a href="#">aprepitant</a> <a href="#">verapamil</a> <a href="#">chloramphenicol</a>
<b>léger:</b>	<a href="#">cimetidine</a> <a href="#">buprenorphine</a> <a href="#">cafestol</a>
<b>inconnu:</b>	<a href="#">Dexamethasone</a> <a href="#">amiodarone</a> <a href="#">ciprofloxacin</a> <a href="#">ciclosporin</a> <a href="#">diltiazem</a> <a href="#">imatinib</a> <a href="#">echinacea</a> <a href="#">enoxacin</a> <a href="#">ergotamine</a> <a href="#">metronidazole</a> <a href="#">mifepristone</a> <a href="#">norfloxacin</a> <a href="#">tofisopam</a> <a href="#">delavirdine</a> , <a href="#">efavirenz</a> , <a href="#">nevirapine</a> <a href="#">gestodene</a> <a href="#">Mibefradil</a> <a href="#">saquinavir</a> <a href="#">fluoxetine/norfluoxetine</a> , <a href="#">fluvoxamine</a>

# P-gp inhibiteurs

## P-gp substrats

**quinidine**, propafénone, dronedarone  
atorvastatine, simvastatine, lovastatin  
diltiazem, verapamil, nicardipine, bepridil  
celiprolol, talinolol, carvedilol  
digoxine  
amprenavir, saquinavir,  
**indinavir**, **nelfinavir**, **ritonavir**  
cyclosporine, tacrolimus  
sirolimus, prednisolone, dexaméthasone  
terfenadine, fexofenadine  
cimétidine, ranitidine  
**erythromycine**, **rapamycine**  
**levoxacine**, **sparfloxacin**,  
anthracyclines, taxanes....  
loperamide, domperidone, phénytoïne, morphine

## P-gp inhibiteurs

**Quinidine**  
Verapamil  
Amiodarone  
**Erythromycine**  
**Clarithromycine**  
ketoconazole  
itraconazole  
ritonavir

# Traitement de l'EP et place des AOD

**Table 3** Patient clinical outcomes (N = 38)

Main thrombotic event	
Pulmonary embolism	34 (89%)
Confirmed clinical and radiological diagnosis	27 (70%)
Presumed clinical diagnosis	7 (19%)
Combined pulmonary embolism and stroke	1 (3%)
Deep vein thrombosis	3 (8%)
Catheter related	2
Proximal DVT	1
Hospital site	
Ward	33 (87%)
Intensive care unit	5 (13%)

## Immediate VTE treatment

Thrombolysis	3 (8%)
Unfractionated heparin/ LMWH	27 (71%)
Direct anticoagulants	10 (26%)
Apixaban	8
Rivaroxaban	2

## VTE therapy upon discharge (N = 24)

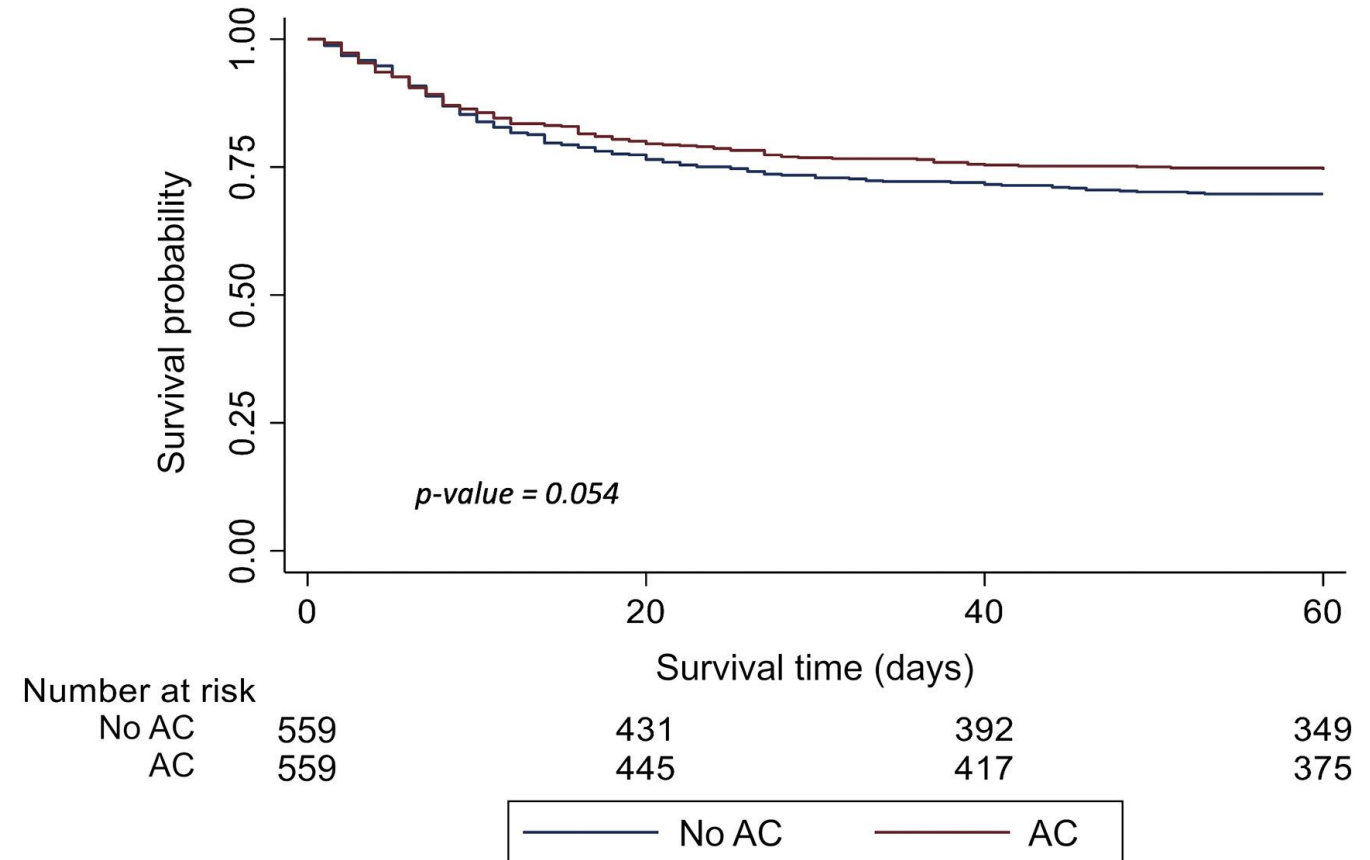
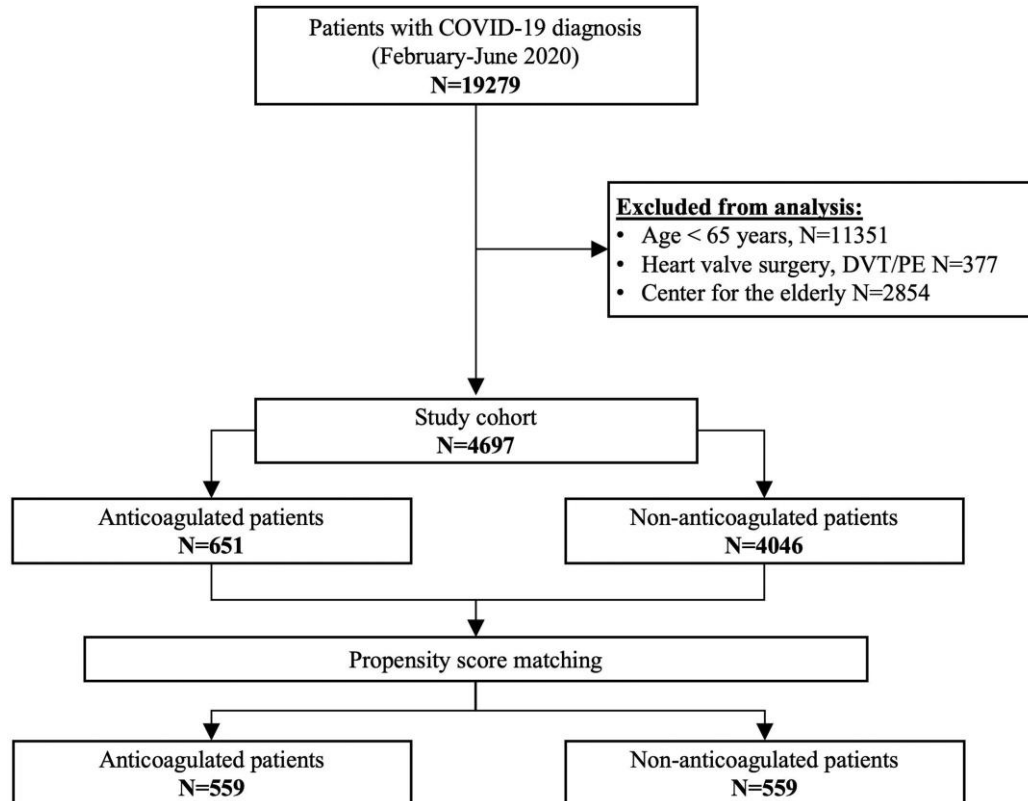
LMWH	3 (13%)
Direct anticoagulants	20 (83%)
Apixaban	16
Rivaroxaban	3
Edoxaban	1
No anticoagulation/temporary IVC filter insertion	1 (4%)

## Treatment outcomes (recorded on 08/05/2020)

Median follow up time (range)	25 (2–86) days
Alive patients	29 (76%)
Discharged	24
Still inpatients	5
Dead patients	9 (24%)
Median time to death (range)	4 (0–22) days
VTE recurrence	1 (3%)
Bleeding while on anticoagulation	0 (0%)

# Patient sous AOD hospitalisés pour COVID-19

## Faut-il arrêter le traitement anticoagulant ?



# Prise en charge des patients sans EP aux urgences

## HOME-COVTE

## HOME-COV

*Douillet et al. en cours de publication, 2020*

## PERCEPIC

*Penaloza et al, Lancet Haema, 2017.*

### Cohorte COVID-19 (n=3000 patients)

- Etude multicentrique prospective avant/après (n=34 centres)
- Population : patients symptomatiques se présentant aux urgences avec une infection SARS-CoV-2 confirmée ou probable
- Evaluation du devenir à J7 et J28 (statut WHO-OSCI)

### Cohorte de comparaison (n= 1757 patients)

- Etude multicentrique prospective observationnelle (n=12 centres)
- Population : patients suspects d'embolie pulmonaire se présentant aux urgences avec une dyspnée et/ou une douleur thoracique.
- Evaluation de la survenue d'une MTEV à J90.

Patients présentant une **dyspnée et/ou une douleur thoracique**

Ayant eu une démarche diagnostique (D-dimères et/ou CTPA)

**N'ayant pas d'EP** (exclusion des patients avec EP diagnostiquée dans les 48 heures).



# Taux d'évènements thrombo-emboliques pendant le suivi

## Résultats

Patient characteristics	Prior weighting-based Propensity score		After weighting-based Propensity score	
	COVID-19 cohort n=2292	comparison cohort n= 1634	COVID-19 cohort n= 550	comparison cohort n= 550
<i>Demographic characteristics</i>				
Age – mean ± SD – yr.	53.9 ± 19.8	53.4 ± 19.7	53.2 ± 18.9	53.2 ± 19.7
Female sex – no. (%)	1256 (54.8)	951 (58.2)	325 (59.1)	325 (59.1)
<i>Medical history – no. (%)</i>				
COPD	185 (8.1)	115 (7.0)	43 (7.8)	43 (7.8)
Chronic respiratory failure	43 (1.9)	48 (2.9)	15 (2.7)	15 (2.7)
Severe or end-stage renal disease (GFR < 30ml/min)	154 (6.7)	47 (2.9)	22 (4.0)	22 (4.0)
Chronic cardiac failure NYHA III/IV	169 (7.4)	90 (5.5)	34 (6.2)	43 (7.8)
Hypertension	683 (29.8)	271 (16.6)	133 (24.2)	133 (24.2)
Diabetes	286 (12.5)	93 (5.7)	50 (9.1)	50 (9.1)
History of thromboembolism	148 (6.5)	186 (11.4)	46 (8.4)	46 (8.4)
Cancer history or active cancer	210 (9.1)	129 (7.9)	37 (6.7)	37 (6.7)
<i>Signs and symptoms – no. (%)</i>				
Dyspnea	1961 (85.8)	979 (59.9)	466 (84.7)	351 (63.8)
Chest pain	1118 (48.8)	1163 (71.2)	286 (52.0)	401 (72.9)
Confusion, <u>impaired alertness</u>	110 (4.8)	16 (1.0)	8 (1.5)	8 (1.5)
Heart rate ≥ 120 beats/min	119 (5.2)	73 (4.5)	28 (5.1)	41 (7.5)
Systolic blood pressure < 90mmHg	16 (0.7)	4 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.4)
Temperature, mean ± SD, °C	37.0 ± 0.9	36.9 ± 2.1	37.0 ± 0.88	36.9 ± 0.72
Weight, mean ± SD, °C	75.8 ± 18.3	76.3 ± 19.9	74.9 ± 17.9	76.6 ± 20.3
Pulse oxygen saturation ≤94% in ambient air or necessity of oxygen therapy	472 (20.6)	355 (21.7)	99 (18.0)	106 (19.3)
Respiratory rate ≥25/min	444 (19.4)	165 (10.1)	115 (20.9)	54 (9.8)

# Taux d'évènements thrombo-emboliques pendant le suivi

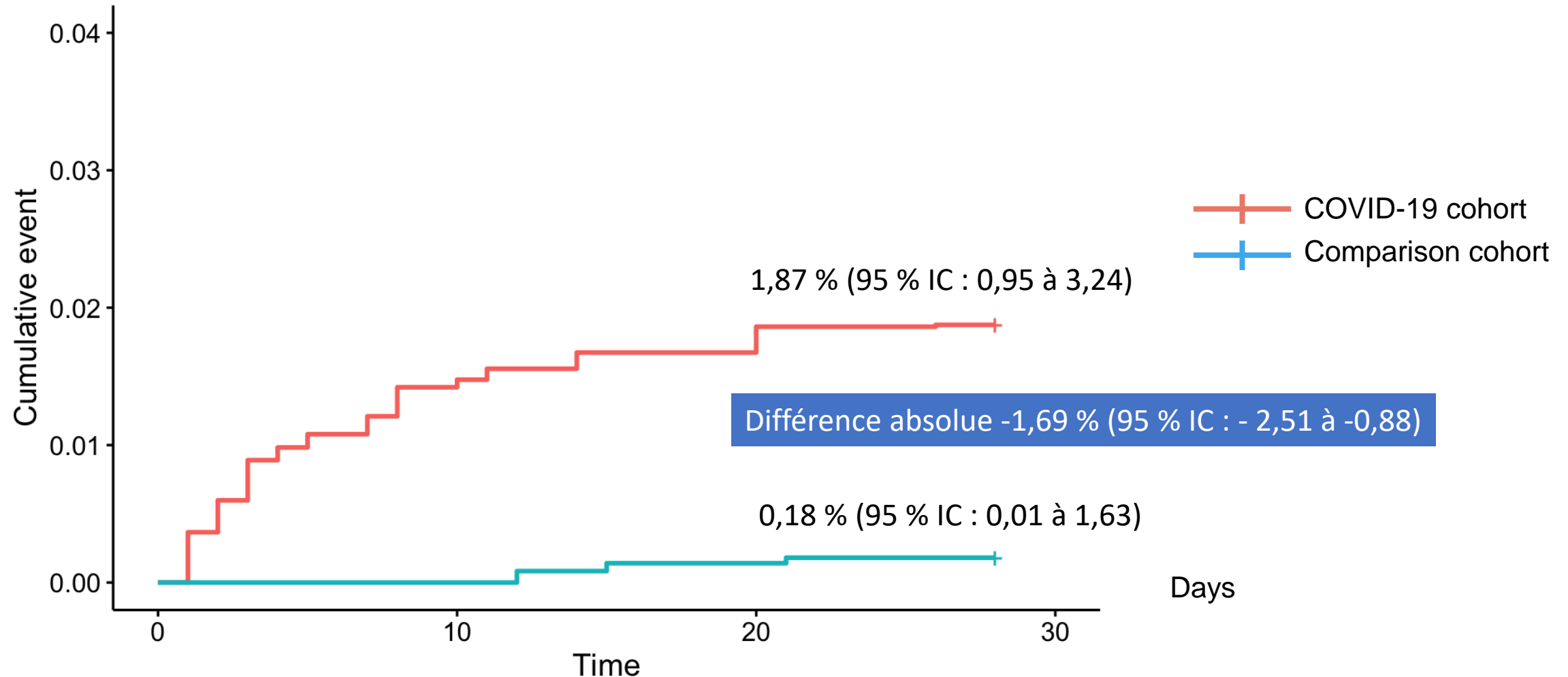


Figure 1. Kaplan-Meier cumulative VTE rate for the primary outcome. Kaplan-Meier curves are shown for the first occurrence of the primary outcome of symptomatic venous thromboembolism (VTE) — a composite of deep-vein thrombosis or pulmonary embolism — within 28-days.

# Taux d'évènements thrombo-emboliques pendant le suivi

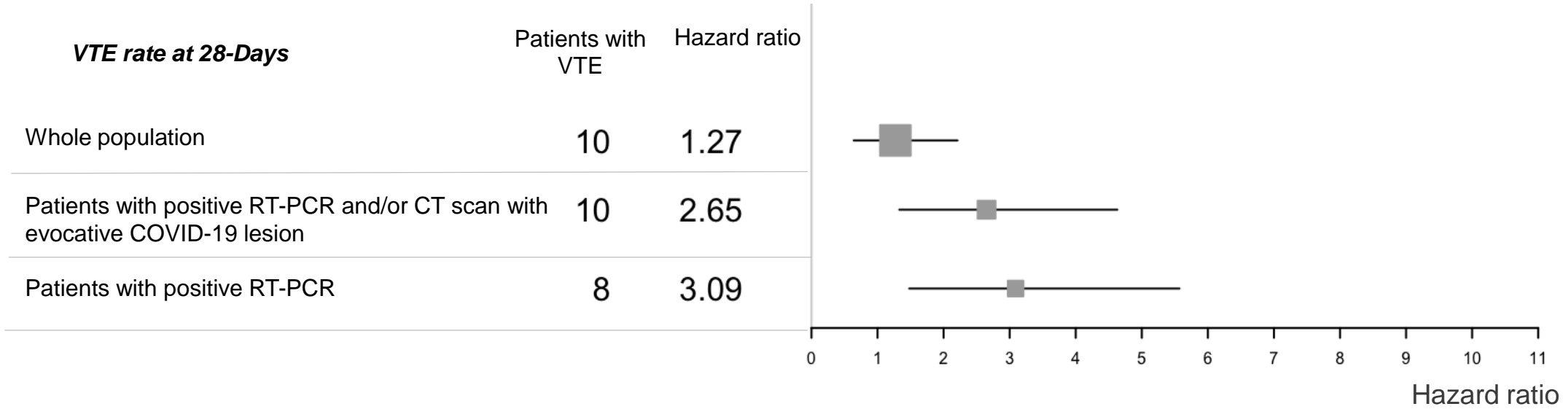


Figure 2. Hazard Ratios for Venous Thromboembolism rate within the 28-days in different subgroup according to different level of COVID-19 probability suspicion.

RT-PCR: Reverse Transcriptase –Polymerase Chain Reaction

CT-Scan: Computed Tomography Scan

COVID-19: Coronavirus Infectious Disease 2019.

# Taux d'évènements thrombo-emboliques pendant le suivi

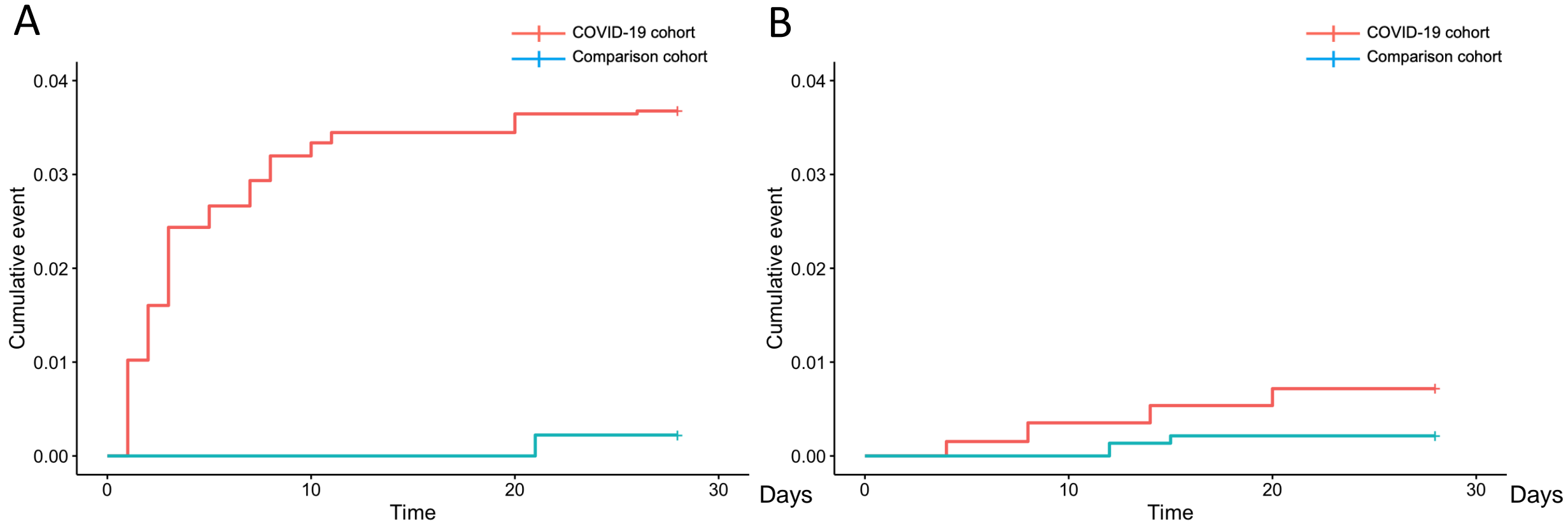


Figure 2. Kaplan-Meier cumulative VTE rate for the primary outcome in the two subgroups

A. Outpatients

B. Hospitalized patients

Kaplan-Meier curves are shown for the first occurrence of the primary outcome of symptomatic venous thromboembolism (VTE) — a composite of deep-vein thrombosis or pulmonary embolism — within 28-days.

# Quelle thromboprophylaxie ?

## Management strategy

COVID-19 <sup>+</sup>	Coagulation tests	Standard-dose VTE PPX	Escalated-dose* VTE PPX	Therap. dose anti-coagulation
Outpatient		Consider†		
<b>Inpatient</b>	X			
Ward	X	X		
ICU	X		X	
Confirmed VTE	X			X
Presumed PE†	X			X
ARDS	X		X	

# Thromboprophylaxie primaire en ville

## Pour les patients en ambulatoire



**SFMV**

Société Française  
de Médecine Vasculaire

Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire  
pour la prévention, le diagnostic et le traitement  
de la maladie thromboembolique veineuse  
des patients avec COVID 19 non hospitalisés

Khider L. & Soudet S. et al. J Med Vasc 2020

**Pour les patients non hospitalisés (SFMV)** : HBPM si réduction mobilité  
+ un FdR parmi IMC>30, âge>70, cancer, antécédent MTEV, chir majeure<3 mois

NB : AOD : Pas d'AMM pour la thromboprophylaxie primaire en cas d'alitement prolongé en raison d'une affection médicale aiguë

# Take home messages

- **COVID-19 et thrombose**
  - Risque élevé d' embolies et/ou de thromboses pulmonaire
  - Risque corrélé à la gravité de la maladie
- **Recherche d'EP aux urgences**
  - Systématique si symptômes thoraciques
  - Application de la stratégie validée
    - Score révisé de Genève – D-dimères ajustés à l'âge – Angioscanner +/- ECMU
- **Au décours des urgences**
  - Traitement curatif initial = HBPM si hospitalisation / COVID-19
    - AOD si COVID-19 avec forme mineure ou en relais
  - Traitement préventif systématique si hospitalisation
    - Posologie renforcée si forme sévère
  - Traitement préventif si ambulatoire et facteurs de risques