

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
1. LISTE DES ABREVIATIONS	4
2. INTRODUCTION	5
3. MATÉRIEL ET MÉTHODES	6
3.1 OBJECTIFS PRINCIPAL et SECONDAIRES	6
3.2 CRITÈRES DE JUGEMENT PRINCIPAL ET SECONDAIRES	6
3.3 POPULATION	7
3.4 SCHÉMA DE L'ÉTUDE	7
3.5 RECUEIL DES DONNÉES.....	8
3.6 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES.....	8
3.7 DÉFINITIONS	8
3.8 ANALYSE STATISTIQUE	10
4. RÉSULTATS.....	10
4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	10
4.2 DÉTAILS DES TRAITEMENTS ASSOCIÉS	13
4.3 MORTALITÉ À J90 (TABLEAU 2)	13
4.4 CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRE.....	14
4.4.1 Durée moyenne de séjour en réanimation (DMS)	14
4.4.2 Taux brut de TVP	15
4.4.3 Taux brut d'EP	16
4.4.4 Incidence des MTEV	16
4.4.5 Fréquence des évènements indésirables	16
5. DISCUSSION	18
6. CONCLUSION	20
7. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	21
8. ANNEXES.....	24

1. LISTE DES ABREVIATIONS

BARC : Bleeding Academic Research Consortium

CCI : Index de Comorbidité de Charlson

COVID -19 : Maladie à coronavirus 2019, contraction de COronaVirus Disease-2019

DMS : Durée Moyenne de Séjour

ECMO : Oxygénation par Membrane Extracorporelle

GFHT : Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose

GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

IMC : Indice de Masse Corporelle

MIR : Médecine Intensive Réanimation

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

OHDN : Oxygène à Haut Débit Nasal

SARS-CoV-2 : Acronyme anglais pour « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 »

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

USI : Unité de Soins Intensifs

VM : Ventilation Mécanique

2. INTRODUCTION

Le « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 » (SARS-CoV-2) agent causal de la Coronavirus Disease 2021 (COVID-19) peut être responsable d'une insuffisance respiratoire aigüe, dont 5% à 10% développent une forme sévère avec nécessité d'une prise en charge spécialisée en Unité de Soins Intensifs (USI) ou Médecine Intensive et Réanimation (MIR) (1).

La réponse inflammatoire au SARS-CoV-2 semble déclencher une activation thrombotique aussi bien veineuse qu'artérielle par un dysfonctionnement de la coagulation (2–4). Des rapports d'autopsies ont montré à la fois une micro angiopathie thrombotique, en particulier de la circulation pulmonaire, et des phénomènes macro vasculaires thromboemboliques, à savoir thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP). (5,6) L'incidence cumulée d'EP dans les Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA) lié au SARS-CoV-2 est de 11,7% contre 2,1% dans les SDRA non liés au SARS-CoV-2, soit 6 fois plus élevé (7). Il semble intéressant de noter que l'EP n'est pas nécessairement associée à une TVP, ce qui soulève l'hypothèse d'un mécanisme thrombotique plutôt que thromboembolique (8).

Les phénomènes inflammatoires complexes, connus sous le nom de « tempête cytokinique », induits par le SARS-CoV-2 peuvent, en parti, être responsables de ces atteintes, entraînant des lésions capillaires, thromboses voire dysfonctionnements d'organes (9).

Au début de la pandémie (Mars 2020) plusieurs observations en France et en Italie rapportent une incidence élevée d'embolie pulmonaire. Dans ce contexte, et malgré l'absence de données probantes publiées, les groupes d'experts à savoir le groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) et le groupe d'intérêt en hémostase péri opératoire (GIHP), ont proposé d'augmenter les doses d'anticoagulation en fonction du risque thrombotique, stratifié sur le risque de complications thrombotiques selon 4 niveaux en fonction du secteur d'hospitalisation (ambulatoire, conventionnelle ou USI/MIR) et de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) (10) (ANNEXE 1).

Cependant le bénéfice en termes de survie ainsi que le niveau d'anticoagulation restent controversés. De nombreuses études observationnelles de faibles effectifs relatent des résultats contradictoires : Helms rapporte une diminution significative des événements thromboemboliques sous anticoagulation curative (11) sans, toutefois, démontrer un impact sur la mortalité que ce soit pour l'anticoagulation préventive dite « renforcée » ou l'anticoagulation curative (12-14).

L'essai contrôlé randomisé REMAP-CAP, analysant l'anticoagulation à dose thérapeutique versus prophylaxie à dose standard, est arrêté précocement pour futilité, ne

démontrant pas d'amélioration des défaillances d'organes de la stratégie curative d'anticoagulation (14). Il ne semble donc pas licite de proposer d'anticoagulation curative systématique chez les patients COVID-19 hospitalisés en MIR.

En revanche, une interrogation persiste sur le niveau d'anticoagulation préventive : standard ou renforcée, à administrer dans ce contexte.

L'objectif de cette étude est de comparer une anticoagulation prophylactique standard à une anticoagulation prophylactique dite renforcée sur la mortalité à 90 jours de l'admission en réanimation des patients présentant un SDRA lié au SARS-CoV-2.

3. MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1 OBJECTIFS PRINCIPAL et SECONDAIRES

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la stratégie d'anticoagulation prophylactique standard ou renforcée sur la mortalité toutes causes confondues à 90 jours de l'admission en Réanimation.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de la stratégie d'anticoagulation sur la durée de séjour en réanimation, l'incidence des Maladies Thromboemboliques Veineuses (MTEV) et leur délai de survenue, l'incidence des événements hémorragiques.

3.2 CRITÈRES DE JUGEMENT PRINCIPAL ET SECONDAIRES

Le critère de jugement principal est la mortalité toutes causes confondues à 90 jours de l'admission en réanimation.

Les critères de jugement secondaires sont :

- La durée de séjour en réanimation
- L'incidence de survenue d'une MTEV
- Le taux brut d'embolie pulmonaire
- Le taux brut de thrombose veineuse profonde
- La fréquence d'événements hémorragiques graves
 - Hémorragie digestive
 - Saignement intra crânien
 - Hématome profond
- La fréquence des transfusions dues à un saignement

3.3 POPULATION

Les critères d'inclusion sont :

- Patient âgé de plus de 18 ans
- Hospitalisé en MIR dans un des centres participants à l'étude entre le 1^{er} Février 2020 et le 31 décembre 2021
- Avoir un diagnostic de COVID-19 confirmé par une PCR positive pour le SARS-CoV-2

Les critères de non-inclusion sont :

- Refus de participation à l'étude
- Patient sous mesure de protection juridique (tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice)
- Femmes enceintes
- Patient recevant une anticoagulation curative au long cours (pour des anomalies de coagulation, une MTEV antérieure, des troubles du rythme cardiaque ou la présence d'une valve mécanique, ou recevant une anticoagulation curative COVID-19 en lien avec un diagnostic de MTEV précédant l'admission en réanimation.)

3.4 SCHÉMA DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique. Les données ont été recueillies de manière rétrospective dans les services de Médecine Intensive et Réanimation (MIR) des Pays de Loire et Bretagne, soit au total 15 services de réanimation (Nantes, Angers, Rennes, Brest, Vannes, Morlaix, St Malo, St Brieuc, Lorient, Quimper, Laval, Le Mans St Nazaire, La Roche sur Yon, Cholet) entre le 1^{er} février 2020 et le 31 décembre 2021.

L'analyse comparative est réalisée entre deux groupes : anticoagulation préventive standard et anticoagulation préventive renforcée.

Un angioscanner est systématiquement réalisé dans les 24-48 heures de l'admission en MIR. En cas de dégradation respiratoire ou en l'absence d'amélioration clinique du patient, un nouvel angioscanner est réalisé.

La recherche de TVP n'est pas réalisée de façon systématique, mais en présence d'un argument clinique (fièvre persistante sans documentation microbiologique, dysfonction de cathéter ...).

3.5 RECUEIL DES DONNÉES

Les données des patients ont été saisies rétrospectivement dans un formulaire électronique de rapport de cas (Castor EDC, Amsterdam) par l'investigateur de chaque centre.

Les informations démographiques recueillies étaient les suivantes : âge, sexe, IMC, index de comorbidité de Charlson (CCI) (15), le score SAPS II (Simplified Acute Physiology Score (16), le score de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (17).

Les données recueillies en lien avec l'infection à SARS-CoV-2 étaient la date des 1^{ers} symptômes, le support respiratoire au cours du premier jour de soins intensifs, la date d'instauration de la ventilation mécanique, la sévérité du SDRA selon les critères de Berlin (18), la nécessité d'une oxygénation par membrane extra-corporelle, l'utilisation d'agents antiviraux ou de corticothérapie.

Les paramètres biologiques, incluant le taux de leucocytes et lymphocytes, la créatinine, les paramètres de coagulation (TP, TCA, fibrinogène), les D-dimères ainsi que les résultats des gaz du sang, ont été recueillis dans les 24 heures de l'admission du patient en réanimation.

Les thérapeutiques (antibiothérapie, corticothérapie précoce, immunomodulation et prophylaxie anti thrombotique), les complications au cours du séjour (MTEV, saignements, transfusions) et la date de sortie de réanimation ou décès, ont également été recueillies.

3.6 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

S'agissant d'une étude non interventionnelle descriptive, le consentement écrit des patients n'est pas nécessaire, ils ont reçu une lettre d'information et ont eu la possibilité de s'opposer à la collecte des données.

3.7 DÉFINITIONS

L'anticoagulation préventive dite standard est définie par l'administration en sous cutané d'HBPM (LOVENOX) à la dose de 4000UI/24h (19).

En lien avec les recommandations des groupes d'experts GIHP et GFHT (11), les patients admis en réanimation à partir du mois d'Octobre 2020 ont reçu, en l'absence d'EP ou de TVP diagnostiquées, une anticoagulation préventive dite renforcée. Celle-ci est définie par l'administration sous cutanée d'HBPM à la dose de 6000 UI par 24h en cas d'IMC < 30 kg/m², ou de 4000 UI toutes les 12h en cas d'IMC > 30 kg/m². En cas d'insuffisance rénale aiguë ou chronique avec une clairance < 30mL/min/1,73m², ils recevaient une anticoagulation préventive renforcée par Héparine non fractionnée (HNF) avec un objectif d'AntiXa compris entre 0.2 et 0.3 UI/mL.

La thrombose veineuse profonde est définie par l'obstruction plus ou moins complète d'une veine profonde dans les extrémités supérieures (jugulaire interne, sous-clavière, axillaire) ou inférieures (iliaque, fémorale, poplitée, gastrocnémien, péronier, tibial postérieur) par un thrombus constitué in situ. Le diagnostic de TVP est confirmé par la réalisation d'une échographie doppler des axes vasculaires ou imagerie vasculaire avec produit de contraste, tomographie ou angiographie (20).

L'embolie pulmonaire est définie par une obstruction plus ou moins complète d'une artère pulmonaire ou d'une branche de cette artère, pouvant être de novo ou secondaire à une migration d'un thrombus veineux profond. Le diagnostic d'EP est confirmé par une angioTDM (21).

En cas d'embolie pulmonaire objectivée à l'angioscanner thoracique, ou de TVP confirmée par l'échographie doppler des membres inférieurs, les patients sont traités par anticoagulation curative, par HBPM à la dose de 100UI/kg si la clairance de la créatinine est supérieure à 30mL/min/1,73m² ou par HNF en cas de clairance < 30mL/min/1,73m² avec une cible d'AntiXa comprise entre 0.3 à 0.7UI/mL.

Les saignements majeurs significatifs cliniquement sont définis par un grade ≥ 3 selon l'échelle de Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (22).

Pour rappel, le grade 3 est défini par :

- Hémorragie manifeste associée à une chute de l'hémoglobine de 3 à 5 g/dL, nécessité de transfusion.
- Hémorragie avec chute de l'hémoglobine < 5g/dL, nécessitant un support par agents vasopresseurs, ou une intervention chirurgicale pour la maîtriser, ou tamponnade cardiaque.
- Hémorragie intracrânienne confirmée par imagerie

La corticothérapie précoce est définie par l'administration de corticoïdes avant ou dans les 24 heures suivants l'admission en réanimation.

3.8 ANALYSE STATISTIQUE

Une analyse descriptive est effectuée pour l'ensemble des variables. Les variables quantitatives continues sont exprimées en moyenne \pm écarts-type et les variables qualitatives catégorielles en effectifs et pourcentages. Les comparaisons des valeurs moyennes entre les deux groupes sont effectuées à l'aide du test T de Student ou du test U de Mann-Whitney. Les comparaisons des pourcentages sont réalisées à l'aide du test du χ^2 ou test de Fisher. Tous les tests sont bilatéraux.

La survie à J90 est comparée entre les groupes à l'aide d'un modèle de Cox ajusté sur le score IGS2 (23) et sur la corticothérapie précoce. Une courbe de Kaplan-Meier est également réalisée.

La durée de réanimation et la survenue de MTEV sont comparées entre les groupes à l'aide d'un modèle de survie à risque compétitif de Fine and Gray avec le décès en évènement compétitif, et ajusté sur le score IGS2 et sur la corticothérapie précoce. Des courbes d'incidence cumulées sont réalisées pour ces deux variables.

Les variables binaires sont comparées entre les groupes à l'aide d'un test du χ^2 ou un modèle logistique ajusté sur le score IGS2 et sur la corticothérapie précoce.

Le risque de première espèce est fixé à 5%. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS (version 9.4, Cary, NC).

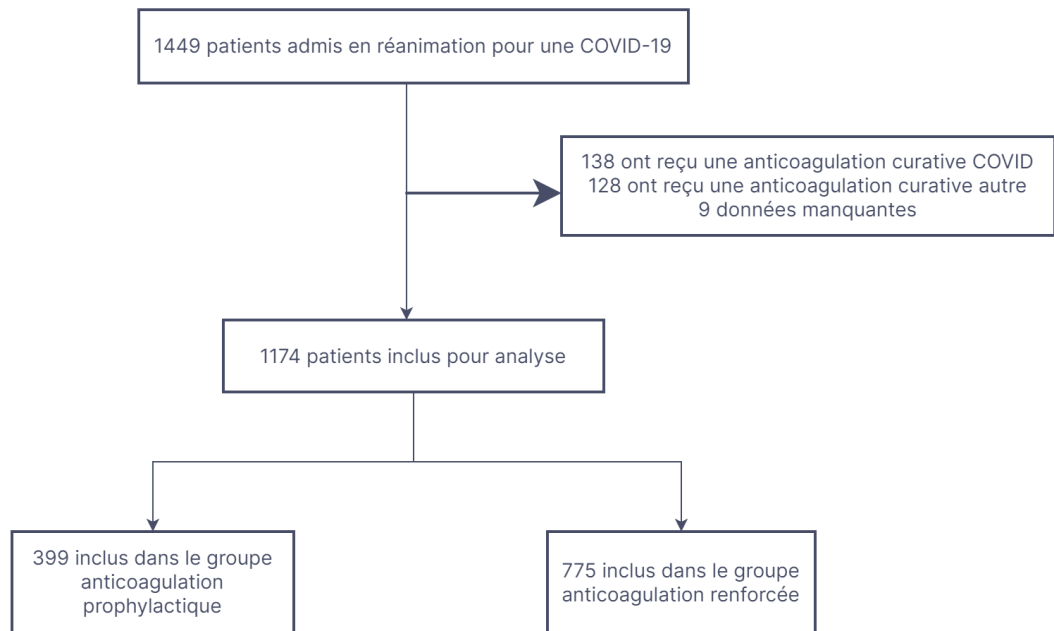
Les données manquantes sont décrites en effectifs et pourcentage pour chaque variable. S'agissant d'une étude observationnelle aucune imputation ne sera réalisée.

4. RÉSULTATS

4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION

Entre le 1^{er} février 2020 et le 31 décembre 2021, 1449 patients ont été admis dans les 15 centres de réanimation participants, dont 1174 inclus dans l'analyse après exclusion des patients sous anticoagulation curative. Sur ces 1174 patients, 399 patients ont été inclus dans le groupe anticoagulation prophylactique standard et 775 patients ont été inclus dans le groupe anticoagulation renforcée. (Figure 1)

Figure 1 : Flow chart



La table 1 rapporte les principales caractéristiques des patients. L'âge moyen est de 63 ± 13 ans avec une majorité d'hommes (68%). L'IMC moyen est de $29,76 \pm 6,17 \text{ kg/m}^2$ et les patients sont, pour la majorité, hypertendus (51,5%). Le délai moyen entre l'apparition des symptômes de COVID-19 et l'admission en réanimation est de 8 ± 11 jours. Dans l'ensemble, les patients présentaient une hypoxémie sévère avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ moyen de 185 mmHg sous oxygénation standard et de 128 mmHg sous Oxygène à Haut Débit Nasal (OHDN) ou Ventilation Mécanique (VM) à l'admission en réanimation. Le score SOFA moyen est de $3,9 \pm 2,6$ et le score IGS2 moyen est de $32,8 \pm 13$.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'admission et pendant le séjour en réanimation chez les patients COVID positifs

	Total N = 1174	Cas N = 775	Contrôle N = 399	P value
Données patients				
Âge (années), moyenne, (ET)	62,72 (13,53)	63,19 (12,3)	61,79 (13,53)	0,0821
Homme, n (%)	805 (68,57)	525 (67,74)	280 (70,18)	0,3949
IMC, kg/m ² , (ET)	29,76 (6,17)	30,24 (6,20)	28,82 (6)	0,0002
Hypertension, n (%)	604 (51,45)	410 (52,90)	194 (48,62)	0,1644
Tabagisme actif, n (%)	71 (6,09)	43 (5,57)	28 (7,12)	0,2943
Diabète, n (%)	338 (28,79)	217 (28)	121 (30,33)	0,4045
Immunodépression, n (%)	161 (13,71)	103 (13,29)	58 (14,54)	0,5566
Indice de Charlson, moy, (ET)	3,43 (2,53)	3,55 (2,54)	3,20 (2,49)	0,0267
ATB < 3 mois, n (%)	102 (8,75)	60 (7,78)	42 (10,63)	0,1030
Hospitalisation < 48 heures, n (%)	84 (7,16)	51 (6,58)	33 (8,29)	0,2820
Données COVID-19				
Vaccination, n (%)	49 (14,94)	46 (16,79)	3 (5,56)	0,0343
Délai entre le début des symptômes et l'admission en réanimation, moyenne, (ET)	8,06 (11,93)	7,83 (14,30)	8,51 (4,50)	0,82
Variants, n (%) <ul style="list-style-type: none"> - Historique, - Alpha (anglais) - Bêta (sud africain) - Delta (indien) - Omicron - Données manquantes 	852 (72.5) 85 (7.2) 14 (1.2) 118 (10.0) 1 (0.08) 104 (8.8)	530 (68.4) 80 (10.3) 14 (1.8) 108 (13.9) 1 (0.1) 42 (5.4)	322 (80.7) 5 (1.2) 0 (0) 10 (2.4) 0 () 62 (15.5)	
Données à l'admission				
SOFA, moyenne, (ET)	3,94 (2,60)	3,71 (2,48)	4,37 (2,75)	< 0,0001
Score IGS2, moyenne, (ET)	32,81 (13,77)	32,20 (13,18)	33,96 (14,75)	0,0474
Fréquence respiratoire/min, moyenne, (ET)	26,08 (6,27)	25,75 (6,29)	26,71 (6,18)	0,0148
Lymphocytes, moyenne, (ET)	1,16 (4,73)	1,16 (4,03)	1,45 (5,80)	0,3966
CRP, mg/L, moyenne, (ET)	135,91 (91,84)	131,36 (90,68)	144,61 (93,60)	0,0737
Support ventilatoire à l'admission, n (%) <ul style="list-style-type: none"> - Oxygénothérapie standard - Optiflow - VNI - Ventilation invasive 	683 (58,88) 337 (29,05) 15 (1,29) 125 (10,78)	405 (52,94) 278 (36,34) 11 (1,44) 71 (9,28)	278 (70,38) 59 (14,94) 4 (1,01) 54 (13,67)	< 0,0001
PaO ₂ /FiO ₂ , moyenne, (ET) <ul style="list-style-type: none"> - Sous oxygénothérapie standard - Sous optiflow ou ventilation mécanique 	185 (96) 128 (61,64)	167 (80,72) 124 (61,17)	201 (109,41) 138 (61,98)	<0,001 <0,01
Corticothérapie, n (%)	850 (72,40)	684 (88,26)	166 (41,60)	<0,001
Anti IL6, n (%)	233 (19,85)	227 (29,29)	6 (1,50)	<0,001
Traitements en réa et suppléance d'organe				
Ventilation invasive, n (%)	665 (66,04)	419 (59,52)	246 (81,19)	<0,001
Durée IOT, moyenne, (ET)	20,33 (19,29)	21,08 (20,70)	19,04 (16,54)	0,53
Curares, n (%)	593 (50)	377 (49)	216 (54)	0,078
Décubitus ventral, n (%)	455 (68,42)	296 (70,64)	159 (64,63)	0,81
ECMO VV, n (%)	47 (7,07)	29 (6,92)	18 (7,32)	0,52
NAD, n (%)	484 (41,26)	295 (38,11)	189 (47,37)	<0,01
EER, n (%)	102 (8,70)	53 (6,85)	49 (12,31)	0,068

IMC : indice de masse corporelle; ATB : antibiotiques; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; IGS2 : index de gravité simplifiée; CRP : C-reactive protein; VNI : ventilation non invasive; PaO₂ : pression partielle en oxygène; FiO₂ : fraction inspirée d'oxygène; IL6 : interleukine 6; IOT : intubation oro trachéale; ECMO VV : oxygénation par membrane extra corporelle veino-veineuse; NAD : Noradrénaline; EER : Epuration extra rénale

4.2 DÉTAILS DES TRAITEMENTS ASSOCIÉS

Dans le groupe anticoagulation prophylactique renforcée, 88% ont reçu une corticothérapie dite précoce avec délai médian d'introduction de 0 [-2 :0] jours, pour une durée moyenne de 9±14jours. La dose moyenne d'équivalent de prednisone est de 48±31mg, la Dexaméthasone étant administrée le plus fréquemment à 95%. 30% des patients ont également reçu une immunomodulation par anti-IL-6R.

Dans le groupe anticoagulation prophylactique standard, 41% ont reçu une corticothérapie avec un délai médian de 0 [-1 ;0] jours, pour une durée moyenne de 9±4.5jours. La dose moyenne d'équivalent de prednisone est de 80±156mg, la Dexaméthasone étant administrée à 75%. Seulement 6 patients soit 1.6% ont reçu une immunomodulation par anti-IL-6R.

4.3 MORTALITÉ À J90 (TABLEAU 2)

Sur les 1174 patients inclus pour l'analyse de la mortalité à J90, 211 patients sont décédés, 86 (21%) dans le groupe anticoagulation préventive standard et 125 (16%) dans le groupe anticoagulation préventive renforcée.

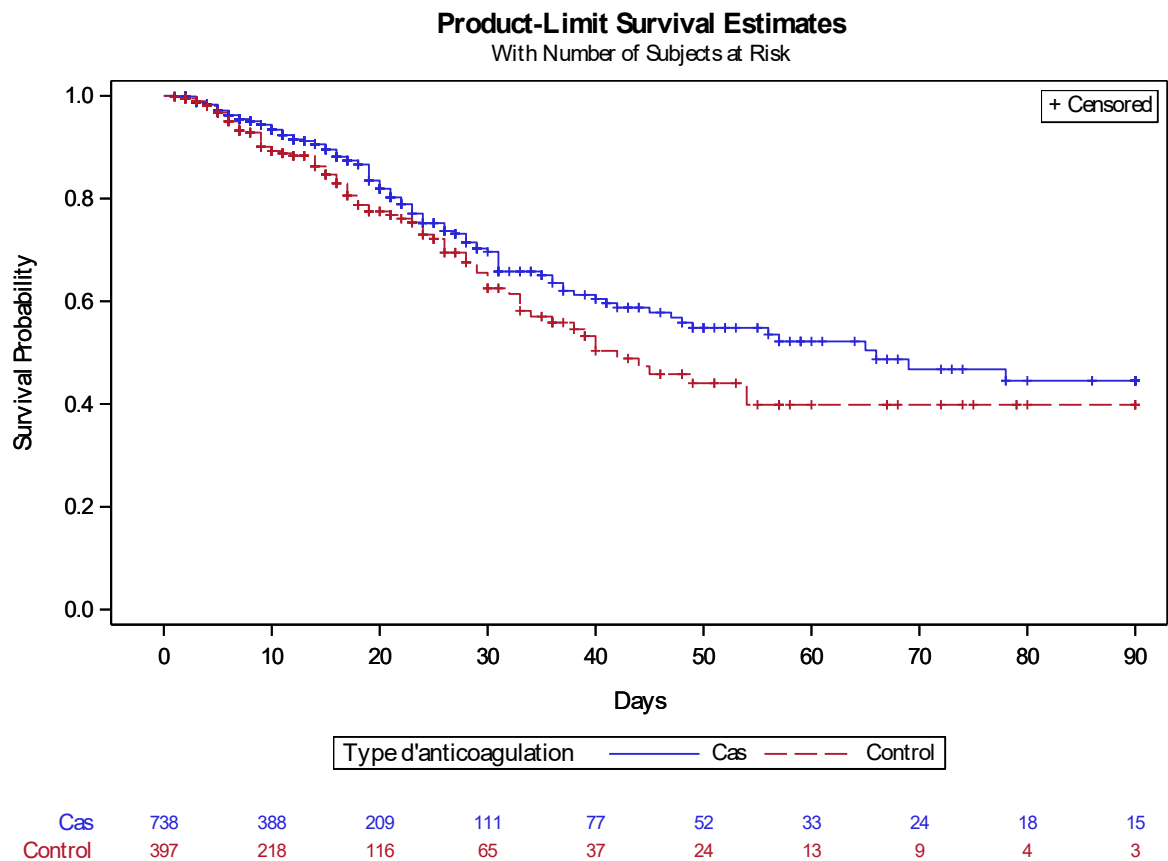
Le modèle de Cox de la survie à J90 ajusté sur le score IGS2 et l'administration d'une corticothérapie précoce ne montre aucune différence significative entre les 2 groupes d'anticoagulation préventive renforcée versus standard, HR 0,84 - IC95% [0,60 ; 1,18] p 0,31. L'augmentation du score IGS2 entraîne un risque significativement plus élevé de décès (HR 1,05 - IC95% [1,04 ; 1,06] p < 0,0001). Le risque de décès n'est, en revanche, pas significativement différent en fonction de l'administration de corticothérapie précoce, HR 1,29 – IC95% [0,92 ; 1,82] p 0,14. (Figure 2)

Tableau 2 : Critères de jugement.

	Total N = 1174	Cas N = 775	Contrôle N = 399	P value
Survie à J90				
Décès, n (%)	211 (17,99)	125 (16,15)	86 (21,55)	-
Vivant, sorti de réanimation, n (%)	945 (80,56)	634 (81,91)	311 (77,94)	
Vivant, toujours en réanimation, n (%)	17 (1,45)	15 (1,94)	2 (0,50)	
Critères de jugement secondaires				
DMS en réanimation, moyenne, (ET)	16,54 (18,53)	16,90 (19,01)	15,84 (16,99)	-
Taux brut de TVP, n (%)	107 (9,11)	59 (7,62)	48 (12,03)	0,013
Taux brut d'EP, n (%)	108 (9,420)	55 (7,10)	53 (13,28)	0,0005

DMS = durée moyenne de séjour ; TVP = thrombose veineuse profonde ; EP = embolie pulmonaire

Figure 2 : Courbe de survie à J90 de Kaplan-Meier

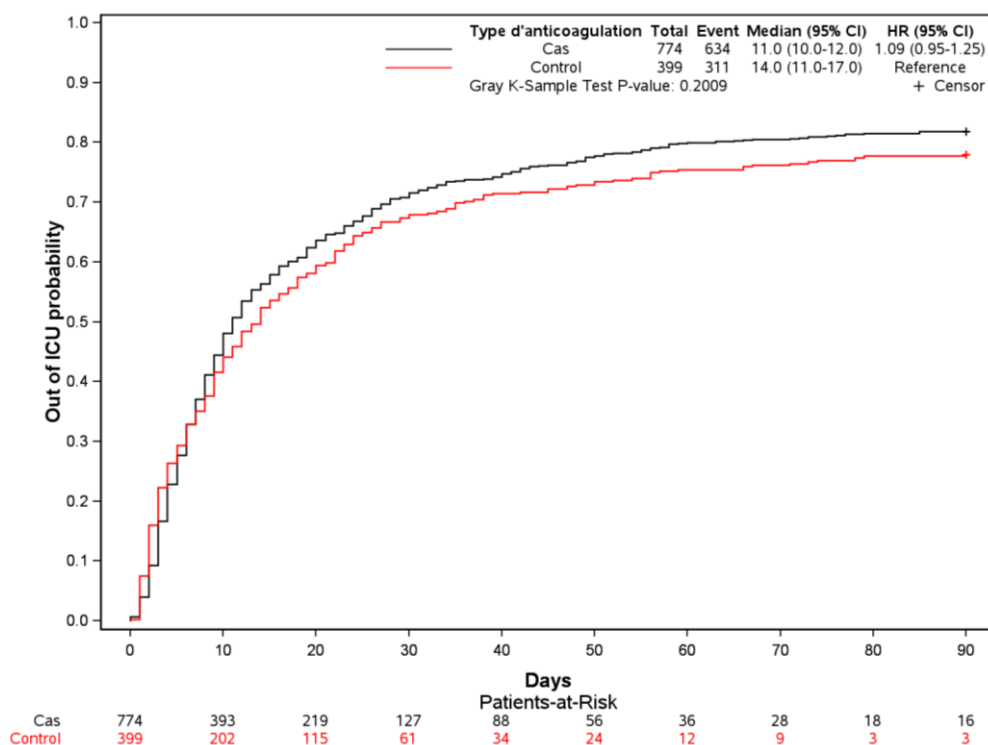


4.4 CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRE

4.4.1 Durée moyenne de séjour en réanimation (DMS)

La DMS est de 16 ± 18 jours. Le modèle à risque compétitif de Fine-and-Gray avec le décès en évènement compétitif ajusté sur le score IGS2 et l'administration précoce de corticoïdes ne montre pas de différence significative entre les deux groupes concernant la DMS, HR 0,93 IC95% [0,79 ; 1,10], p 0,3822. L'augmentation du score IGS2 augmente significativement la DMS, HR 0.96, IC95% [0.95-0.96], < 0.0001. (Figure 3)

Figure 3 : Courbe d'incidence cumulée de la sortie de réanimation avec le décès en évènement compétitif



4.4.2 Taux brut de TVP

Au total, 107 patients (9%) ont présenté une TVP.

Dans le groupe anticoagulation préventive renforcée, 59 d'entre eux (7%) ont présenté une TVP. Le délai moyen d'apparition de la TVP est de 16 ± 14 jours. Les localisations principales sont 64% aux membres inférieurs et 20% sur les trajets de cathéters. Les TVP des membres supérieurs et canules d'ECMO sont beaucoup moins fréquentes de l'ordre de 5%.

Dans le groupe anticoagulation préventive standard, 48 (12%) ont développé une TVP, avec un délai moyen d'apparition de 14 ± 8 jours. Les principales localisations sont 80% aux membres inférieurs et 12.5% sur les trajets de cathéters. 1 patient a présenté une thrombose de canule d'ECMO.

Le risque de TVP sous anticoagulation préventive standard est significativement supérieur, $p=0.013$.

4.4.3 Taux brut d'EP

Au total, 108 patients (9%) ont présenté une EP : 55 patients (7%) dans le groupe anticoagulation préventive renforcée et 53 patients (13%) dans le groupe anticoagulation préventive standard. L'anticoagulation préventive standard est significativement associée à un risque majoré de développer une EP ($p = 0,0005$).

Les EP sont principalement segmentaires (56%), puis sous segmentaires (28%) et proximales (15%). Le délai moyen de survenue est de 9 ± 7 jours.

4.4.4 Incidence des MTEV

Sur 1174 patients, 186 patients (16%) ont présenté au moins une complication thromboembolique, 100 patients (13%) dans le groupe anticoagulation préventive renforcée et 86 patients (21%) dans le groupe anticoagulation préventive standard.

Le délai moyen d'apparition d'une complication thromboembolique est de 11 ± 9 jours après l'admission en réanimation.

Le modèle à risque compétitif de Fine-and-Gray avec le décès en évènement compétitif et ajusté sur le score de IGS2 et l'administration de corticoïdes précoce montre que l'anticoagulation préventive standard est significativement associée aux MTEV, HR 0.55 – IC95% [0.38 ; 0.80], $p = 0.0018$. L'administration précoce de corticoïdes et le score IGS2 ne sont pas associés à un risque accru de développer une MTEV, avec respectivement HR 1.06 – IC95% [0.73 ; 1.55], $p = 0.76$ et HR 0.99 – IC95% [0.98 ; 1.00], $p = 0.1285$. (Figure 4)

4.4.5 Fréquence des évènements indésirables

Les complications hémorragiques sont relativement fréquentes, environ 8%. Il s'agit principalement de saignements d'origine digestive. Une transfusion a été nécessaire chez 163 patients. (Tableau 3)

Après régression logistique ajustée sur le score IGS2 et l'administration de corticoïdes précoces, la fréquence des évènements indésirables (saignements et transfusion) n'est pas significativement différente entre les deux groupes (OR 0,86 - IC95% [0,50 ; 1,47], $p = 0,572$).

Figure 4 : courbe d'incidence cumulée de MTEV avec le décès en événement compétitif

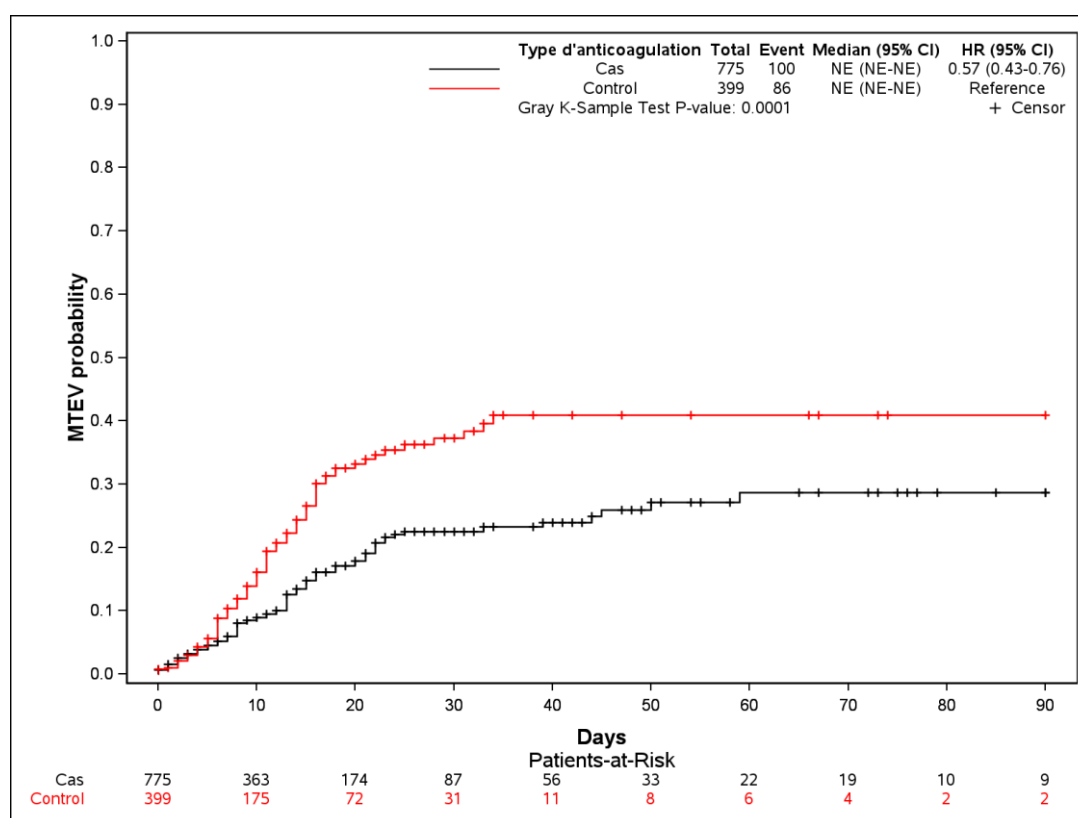


Tableau 3 : Détails et fréquences des évènements indésirables, hémorragies et transfusions.

	Total N = 1174	Cas N = 775	Contrôle N = 399	P value
Complications hémorragiques, n (%)	95 (8,10)	61 (7,87)	34 (8,54)	0,5720
. Hémorragie digestive, n (%)	36 (3,07)	25 (3,23)	11 (2,76)	0,6563
. Saignement intra crânien, n (%)	10 (0,85)	5 (0,65)	5 (1,25)	0,3218
. Hématome profond, n (%)	8 (0,68)	7 (0,90)	1 (0,25)	0,2776
Transfusions, n (%)	163 (13,90)	98 (12,65)	65 (16,33)	0,0839

5. DISCUSSION

Dans cette large étude rétrospective multicentrique, la mortalité à 90 jours n'est pas différente selon la stratégie d'anticoagulation préventive standard ou renforcée malgré une incidence plus importante de MTEV dans le groupe standard.

Nous pouvons souligner l'existence de différences significatives entre les groupes notamment sur la ventilation mécanique et l'utilisation de Noradrénaline. En effet, les patients du groupe contrôle sont significativement plus placés sous ventilation invasive (81% versus 59%) et l'utilisation de Noradrénaline est significativement supérieure dans ce groupe également. La mortalité reste cependant similaire malgré ces défaillances, l'anticoagulation standard ne faisant pas moins bien que l'anticoagulation renforcée. Cette différence concernant la ventilation mécanique invasive peut s'expliquer par le développement de l'utilisation de l'OHDN. En effet, craignant un risque d'aérosolisation, ce dispositif n'a quasiment pas été utilisé sur les patients issus de la première vague (36% versus 15%).

L'incidence des MTEV observée dans notre étude est de 16%, bien moindre que les premières descriptions. En effet, Kock, dans une étude rétrospective de faible effectif, démontre une incidence des EP très importante d'environ 80% et des complications thrombotiques dans 31% malgré une anticoagulation préventive standard (24). Cependant nos données sont cohérentes avec des études d'effectifs beaucoup plus larges, identifiant une incidence d'EP à 6,5% et une incidence d'évènements thromboemboliques à 16% (25). L'absence de dépistage systématique des TVP peut probablement expliquer, en partie, une sous-estimation de celles-ci. En revanche, la réalisation systématique d'une angioTDM à l'admission et en cas de dégradation respiratoire ne permet pas d'expliquer cette différence d'incidence d'EP observée.

Une méta-analyse d'études observationnelles portant sur plus de 25 000 patients COVID-19 a montré que l'utilisation d'anticoagulation à dose majorée était associée à une réduction de 50% de la mortalité hospitalière et en particulier des patients de réanimation (26) alors que l'essai à grande échelle ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP n'a montré que peu voire pas d'effet sur la mortalité (27). Des résultats contradictoires ont également été décrits par ces études concernant l'aggravation clinique et le recours à la ventilation mécanique : l'étude RAPID de petit effectif (28), démontre une diminution du recours à la ventilation ou de la mortalité alors que l'essai plateforme n'identifie pas de différence.

Concernant les évènements indésirables et notamment les complications hémorragiques, nos résultats sont concordants avec ceux rapportés par Gabara et al, qui identifie une proportion de 8% d'hémorragie grave (29). Pensavento et al décrivent un taux plus important de saignements (HR 3,89 ; IC 95% [1,9-8]) chez les patients traités par anticoagulation préventive renforcée (30).

L'effet de l'anticoagulation peut également dépendre du moment de son initiation par rapport à l'évolution de la maladie et peut varier en fonction de la gravité de celle-ci (degré d'activation de la coagulation ou d'inflammation) (31–33).

Malgré l'activation démontrée de la coagulation dans de nombreux organes chez les patients atteints de Covid-19 sévère, il est possible que l'initiation d'une anticoagulation à dose thérapeutique après le développement de la Covid-19 sévère soit trop tardive pour modifier les conséquences des processus pathologiques établis. En effet le délai d'admission en réanimation varie entre 8 à 10 jours après le début des symptômes. Les résultats d'autopsies chez les patients atteints de SDRA lié à la COVID-19 ont décrit des microthrombi mais aussi des hémorragies alvéolaires (6). Il est possible qu'en présence d'une inflammation pulmonaire marquée, l'anticoagulation à dose subthérapeutique puisse exacerber l'hémorragie alvéolaire, entraînant une détérioration des résultats.

Outre le caractère rétrospectif de cette étude, une des limites est l'effet temps et apprentissage de la COVID-19. En effet les soins standards se sont modifiés au cours du temps selon les résultats d'études robustes. Notamment, l'introduction de la Dexaméthasone systématique en Juillet 2020 (33). L'action des corticostéroïdes, pouvant engendrer une diminution de l'inflammation locale pulmonaire, est un facteur confondant majeur. Nous avons donc ajusté l'analyse de la mortalité sur leurs administrations, permettant de s'affranchir de ce biais. De même concernant l'anticoagulation prophylactique renforcée, introduite systématiquement après la publication des recommandations des sociétés savantes. Une adaptation des posologies selon le risque thrombotique, les antécédents, l'IMC ou de marqueurs biologiques pourrait être intéressante. Bien que dans notre étude, nous pouvions considérer qu'ils étaient à haut risque thrombotique. En effet, l'IMC moyen est de 30kg/m^2 et la protéine C réactive moyenne à 135mg/L .

De plus, après la publication de l'essai INSPIRATION (12), ne montrant pas de différence en terme de MTEV (RR, 1.00 [95% CI, 0.51-1.96]), de saignements majeurs (RR, 1.53 [95% CI, 0.54-4.28]), ou de mortalité (RR, 0.98 [95% CI, 0.73-1.32]), des recommandations récentes suggèrent qu'une anticoagulation préventive standard devrait être administrée pour les patients admis en USI, abandonnant donc l'anticoagulation préventive renforcée. (34)

6. CONCLUSION

La mortalité à 90 jours n'est pas différente selon la stratégie d'anticoagulation préventive standard ou renforcée malgré une incidence plus élevée de MTEV et une population plus défailante dans le groupe standard. Concordant avec les récentes recommandations, notre étude suggère de considérer l'anticoagulation préventive standard en titre systématique et de réserver l'anticoagulation préventive renforcée pour une population plus ciblée qui pourrait être définie lors d'études ultérieures.

7. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 2020;323(16):1574-81.
2. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 1 mai 2020;130(5):2620-9.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. avr 2020;18(4):844-7.
5. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 9 juill 2020;383(2):120-8.
6. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 18 août 2020;173(4):268-77.
7. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. juin 2020;46(6):1089-98.
8. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of Internal Medicine*. 1 sept 2020;173(5):350-61.
9. Voicu S, Ketfi C, Stépanian A, Chousterman BG, Mohamedi N, Siguret V, et al. Pathophysiological Processes Underlying the High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill COVID-19 Patients. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 8 janv 2021 [cité 20 avr 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.608788/full>
10. on behalf of GIHP and GFHT, Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care*. déc 2020;24(1):364.
11. for the CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care Sepsis Trial Group for Global Evaluation Research in Sepsis), Helms J, Severac F, Merdji H, Schenck M, Clere-Jehl R, et al. Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study. *Ann Intensive Care*. déc 2021;11(1):14.
12. INSPIRATION Investigators, Mazloomzadeh S, Khaleghparast S, Ghadrdoost B, Mousavizadeh M, Baay MR, 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: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA. 27 avr 2021;325(16):1620.

13. Reis S, Popp M, Schmid B, Stegemann M, Metzendorf MI, Kranke P, et al. Safety and Efficacy of Intermediate- and Therapeutic-Dose Anticoagulation for Hospitalised Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Medicine. 23 déc 2021;11(1):57.
14. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 26 août 2021;385(9):777-89.
15. Brusselaers N, Lagergren J. The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research. Methods Inf Med. 2017;56(5):401-6.
16. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. juill 1996;22(7):707-10.
18. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1160659>
19. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. Chest. févr 2012;141(2):e195S-e226S.
20. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Revue des Maladies Respiratoires. févr 2019;36(2):249-83.
21. Meyer G, Becattini C, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). :61.
22. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL, Temple RJ. Bleeding Academic Research Consortium Consensus Report: The Food and Drug Administration Perspective. Circulation. 14 juin 2011;123(23):2664-5.
23. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. Statistics in Medicine. 30 mars 1999;18(6):695-706.
24. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thrombosis Research. juill 2020;191:148-50.
25. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. JAMA. 25 août 2020;324(8):799.

26. Lemos ACB, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, Miranda CH. randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research*. 2020;9.
27. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 26 août 2021;385(9):777-89.
28. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 14 oct 2021;n2400.
29. Gabara C, Solarat B, Castro P, Fernández S, Badia JR, Toapanta D, et al. Anticoagulation strategies and risk of bleeding events in critically ill COVID-19 patients. *Medicina Intensiva* [Internet]. juill 2021 [cité 20 juill 2022]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569121001789>
30. Pesavento R, Ceccato D, Pasquetto G, Monticelli J, Leone L, Frigo A, et al. The hazard of (sub)therapeutic doses of anticoagulants in non-critically ill patients with Covid-19: the Padua province experience. *J Thromb Haemost*.
31. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 18 févr 2021;384(7):610-8.
32. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 7 janv 2021;384(1):20-30.
33. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.
34. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19. *Chest*. juill 2022;162(1):213-25.

8. ANNEXES

ANNEXE 1 : Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 chez un patient hospitalisé

	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 <i>(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)</i>			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	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 si ECMO 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
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

NB: le risque faible n'est pas représenté

*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

Vu, le Président du Jury,

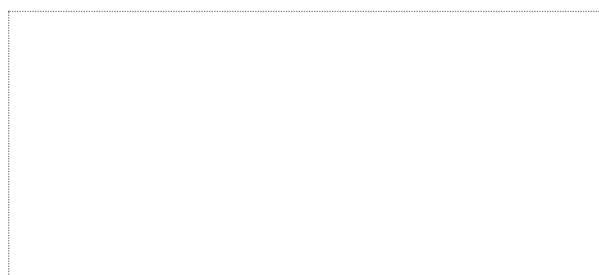
(tampon et signature)



Pr Emmanuel CANET

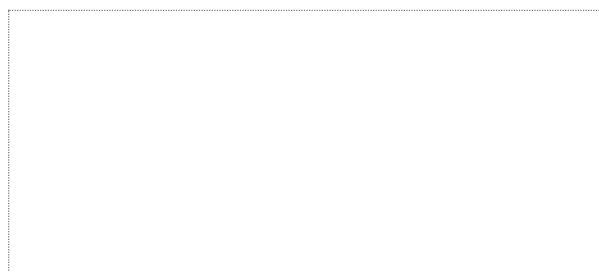
Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Dr Pauline LAMOUCHE-WILQUIN

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Stratégie d'anticoagulation et sécurité chez les patients COVID en réanimation : une étude rétrospective multicentrique.

RÉSUMÉ

Contexte : La réponse inflammatoire au SARS-CoV-2 semble déclencher une activation thrombotique avec une incidence d'embolie pulmonaire 6 fois plus élevée. Cependant la dose optimale d'anticoagulation reste dans ce contexte largement débattue.

Objectif : L'objectif de cette étude est de comparer deux stratégies d'anticoagulation préventive chez les patients COVID-19 sur la mortalité toutes causes à 90 jours de l'admission en réanimation.

Méthode : Tous les patients admis en réanimation entre le 1^{er} février 2020 et le 31 décembre 2021 et présentant une PCR SARS-CoV-2 ont été inclus rétrospectivement. Ils ont été réparti selon 2 groupes : contrôle recevant thromboprophylaxie standard et cas recevant une thromboprophylaxie renforcée. Le critère de jugement principal est la mortalité toutes causes confondues à 90 jours et les critères de jugements secondaires sont la durée moyenne de séjour en réanimation, l'incidence des événements thromboemboliques et la fréquence des événements indésirables.

Résultats : Sur la période, 1174 patients ont été inclus dans l'étude, 399 dans le groupe anticoagulation standard et 774 dans le groupe anticoagulation renforcée. Sur les 1174 patients, 86 sont décédés (21%) dans le groupe anticoagulation standard et 125 (16%) dans le groupe anticoagulation préventive. Ajusté sur l'administration d'une corticothérapie et le score IGS2, il n'y avait pas de différence significative (HR 0,84 - IC95% [0,60 ; 1,18] p 0,31). En revanche, une diminution de l'incidence des MTEV est observée dans le groupe anticoagulation renforcée (HR 0.55 – IC95% [0.38 ; 0.80], p=0.0018), sans différence de fréquence des événements hémorragiques (OR 0,86 - IC95% [0,50 ; 1,47], p 0,572).

Conclusion : Dans cette étude, l'anticoagulation préventive renforcée n'améliore pas la survie à 90 jours par rapport à une anticoagulation préventive standard, mais diminue l'incidence des MTEV, sans majoration du risque hémorragique.

MOTS-CLES

Anticoagulants, Réanimation, Maladie thromboembolique, SARS-COV-2, COVID-19, Mortalité