

## Facteurs prédictifs de complications thrombo-emboliques chez les patients atteints de Covid-19 et traités en ambulatoire : Résultats de l'étude Observationnelle TUNACOV

### Predictors of thrombo-embolic events in Covid-19 Ambulatory Patients: Insights from the TUNACOV Study

Rania Hammami<sup>1</sup>, Aymen Dammak<sup>2</sup>, Faiza Safi<sup>3</sup>, Nouha Ktata<sup>4</sup>, Hanan Maamri<sup>4</sup>, Mouna Baklouti<sup>4</sup>, Fadhila Issaoui<sup>5</sup>, Nejah Ben Halima<sup>5</sup>, Olfa Chakroun<sup>6</sup>, jihen Jdidi<sup>4</sup>

1. Sfax University, University of Medicine, Cardiology Department, Military University Hospital of Sfax, Tunisia.
2. Sfax University, University of Medicine, Cardiovascular surgery Department, Habib Bourguiba Hospital, Tunisia
3. Sfax University, University of Medicine, Cardiology Department, Hedi Chaker Hospital, Sfax, Tunisia.
4. Sfax University, University of Medicine, Epidemiology Department Hedi Chaker Hospital, Sfax, Tunisia.
5. Sousse University, University of Medicine, Cardiology Department, Farhat Hached Hospital, Sfax, Tunisia
6. Sfax University, University of Medicine, Emergency Department, University Hospital Habib Bourguiba Sfax, Sfax, Tunisia.

#### RÉSUMÉ

**Introduction:** Il n'existe pas de données claires sur l'incidence et les facteurs prédictifs des événements thromboemboliques (TE) artériels et veineux chez les patients atteints de COVID-19 et traités en ambulatoire.

**Objectif:** Analyser les complications TE chez les patients atteints de COVID-19 et comparer l'efficacité et la sécurité du Rivaroxaban aux héparines à bas poids moléculaires (HBPM) dans le traitement prophylactique

**Méthodes:** Il s'agit d'une étude observationnelle incluant des patients atteints de COVID-19 et traités en ambulatoires. Nous avons relevé les facteurs prédictifs de complications thromboemboliques.

**Résultats:** Nous avons inclus 2089 patients atteints de COVID-19 et gérés en ambulatoire durant la période allant du 01 octobre 2020 au 31 décembre 2021. L'âge moyen de nos patients était de 43±16 ans. L'incidence des complications TE veineuses et artérielles était de 0,9%. Les facteurs prédictifs de complications thromboemboliques artério-veineuses étaient la contraception hormonale (OR=23), la forme clinique modérée (OR=3,5), la chirurgie récente ou les fausses couches dans le mois précédant l'atteinte par la COVID-19 (OR=9,2) et les signes tomométriques de COVID-19 (OR=4,9). Par contre, l'activité physique s'est avérée être un facteur protecteur. Une thromboprophylaxie a été prescrite chez 22,5% des cas : l'HBPM dans 18,1% des patients, du Rivaroxaban chez 3,7% des patients et l'association des deux molécules successivement chez 0,6% des patients. Nous n'avons pas constaté de différence statistique concernant les complications thromboemboliques ni hémorragiques majeures entre le groupe traité par Rivaroxaban et le groupe traité par HBPM.

**Conclusions:** Notre étude a montré que l'incidence des complications thromboemboliques est très faible chez les patients traités en ambulatoire.

**Mots clés:** COVID-19, événements thromboemboliques, événements hémorragiques, Rivaroxaban, Héparine de Bas Poids Moléculaire.

#### ABSTRACT

**Introduction:** There are no clear data on the incidence and predictors of arterial and venous thromboembolic (TE) events in COVID-19 ambulatory patients.

**Aim:** We conducted this study to analyze thromboembolic complications in this setting and to compare the efficacy and safety of Rivaroxaban to LMWHs as a thromboprophylaxis treatment.

**Methods:** This is an observational study including COVID-19 patients treated on an outpatient basis. We analysed the predictors of thromboembolic events.

**Results:** We included 2089 patients with COVID-19 managed on an outpatient basis during the period from October 01, 2020 to December 31, 2021. The mean age of our patients was 43±16 years. The incidence of venous and arterial TE complications was 0.9%. Predictive factors for arteriovenous thromboembolic complications were hormonal contraception (OR=23), moderate clinical form (OR=3.5), recent surgery or miscarriage in the month preceding COVID-19 (OR=9.2) and CT signs of COVID-19 (OR=4.9). In contrast, physical activity proved to be a protective factor. Thromboprophylaxis was prescribed in 22.5% of cases: LMWH in 18.1%, Rivaroxaban in 3.7% and a combination of the two molecules successively in 0.6% of patients. There was no statistical difference in thromboembolic or major bleeding complications between the Rivaroxaban and LMWH groups.

**Conclusion:** Our study showed that the incidence of thromboembolic complications is very low in Covid-19 ambulatory patients.

**Key words:** COVID-19, thromboembolic events, hemorrhagic events, Rivaroxaban, Low Molecular Weight Heparin.

#### Correspondance

Rania Hammami

Sfax University, University of Medicine, Cardiology Department, Military University Hospital of Sfax, Tunisia.

Email: raniahammami@yahoo.fr

## INTRODUCTION

La COVID-19 est responsable d'une nouvelle pandémie mondiale et associée à un risque élevé de complications thrombotiques tant veineuses qu'artérielles, en particulier chez les patients hospitalisés ; l'incidence de ces complications semble être corrélée à la gravité du tableau clinique (1). Plusieurs publications récentes ont rapporté une incidence élevée chez les patients admis dans une unité de soins intensifs (USI), allant de 20 à 40%, malgré l'administration d'une thromboprophylaxie (2-5). De ce fait, une anticoagulation prophylactique systématique est recommandée pour les patients atteints de COVID-19 et hospitalisés. Cependant, selon plusieurs registres relatifs à cette pandémie, 70-80% des patients présentent une forme clinique légère ou asymptomatique et traités en ambulatoire (6,7) et nous n'avons pas assez de données scientifiques sur le risque thromboembolique (TE) dans ce contexte. Certains auteurs ont rapporté une incidence d'événements TE comprise entre 0 et 1% pour les patients ambulatoires COVID-19 (1,4,8). De nombreux consensus relatifs à la prévention et à la gestion du risque TE chez les patients COVID-19 ont été publiés par plusieurs organisations durant ces derniers mois. Cependant, seuls le consensus belge et celui de la Société Européenne de médecin vasculaire ont traité la prévention de complication thrombo-embolique en ambulatoire. Ces recommandations Européennes indiquent l'utilisation du score IMPROVE pour évaluer le risque thromboembolique chez les patients ambulatoires (9), tandis que les recommandations belges identifient de nombreux facteurs à haut risque et recommandent la prescription d'une thromboprophylaxie chez les patients présentant au moins un des facteurs à haut risque (10). Chez les patients hospitalisés, la recommandation unanime a été de prescrire de l'héparine de faible poids moléculaire (HBPM), du Fondaparinux ou de l'héparine non fractionnée (HNF) à dose prophylactique, intermédiaire ou thérapeutique. Les anticoagulants oraux directs (AOD) n'ont pas été recommandés dans ce contexte en raison du manque de données et de crainte d'interactions avec les traitements antiviraux ou antibiotiques concomitants. L'efficacité et l'innocuité des AOD dans un contexte ambulatoire font encore l'objet d'un débat et de nombreuses études randomisées sont en cours. Le Rivaroxaban et le Betrixaban ont été étudiés dans la prévention des événements thrombo-emboliques chez les patients non COVID-19 hospitalisés en aiguë ainsi que dans la prolongation de la prévention chez les patients ambulatoires après leurs sorties de l'hôpital (11-13). De plus, certains auteurs ont rapporté des effets pléiotropes pour les anti-Xa comme le Rivaroxaban avec des rôles antiviraux et anti-inflammatoires, encourageant leurs prescriptions, en particulier chez les patients ambulatoires. Par conséquent, nous avons mené cette étude dans le but d'évaluer le pronostic des patients COVID-19 traités en ambulatoire et d'évaluer à la fois la gestion de la thrombo-prophylaxie en vie réelle et l'efficacité et la sécurité des AOD dans ce contexte.

## MÉTHODES

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective dans un gouvernorat tunisien, Sfax, incluant des patients atteints de COVID-19 traités en ambulatoire et pris en charge par des médecins exerçant aux établissements publics ou des médecins de libre pratique, entre le 1er octobre 2020 et le 31 décembre 2020. Ces patients ont été enregistrés dans le registre régional COVID-19 collecté par la direction régionale de la santé. Nous les avons tous contactés par téléphone, ou contactés leurs proches en cas de décès, pour recueillir les données cliniques, les médicaments reçus et l'évolution ultérieure. Une approbation préalable du protocole de l'étude a été obtenue auprès du Comité d'éthique régional, CPP SUD. (référence : 0293/2021)

### Étude de la population et collecte des données

Compte tenu des conditions épidémiques, nous avons évité de convoquer les patients en consultation ; nous avons plutôt choisi de les appeler, ou leurs proches (dans le cas où le patient était décédé). Nous avons réalisé un questionnaire téléphonique concernant les données démographiques, les médicaments et le suivi. Tous les patients ou leurs proches ont donné un consentement éclairé oral lorsqu'ils ont été contactés.

### Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients âgés de 18 ans ou plus ayant un test positif pour le SARS-CoV-2 et traités en dehors de l'hôpital pendant la période de l'étude. Le diagnostic positif de COVID-19 a été confirmé par un test de diagnostic viral obtenu par prélèvement nasopharyngé (réaction en chaîne par polymérase [PCR]). Le plan de traitement initial n'indique pas d'hospitalisation.

### Critères de non-inclusion

Nous n'avons pas inclus les patients chez qui une indication d'hospitalisation d'emblée a été posée mais non faite, lorsque le diagnostic de COVID-19 a été posé et qui ont refusé l'hospitalisation ; ceux sous anticoagulation chronique ; ceux qui ont refusé de participer à l'étude ; et ceux qui ont manqué notre appel. L'organigramme de la méthodologie de cette recherche est disponible dans la Figure 1.

Le recrutement a commencé en janvier 2021 ; trois chercheurs cliniciens ont appelé les patients et ont rempli le questionnaire téléphonique. Les données démographiques des patients et les caractéristiques cliniques de base ont été enregistrées, notamment l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risque, la présentation clinique de l'infection COVID-19, le test des D-dimères, la prise en charge spécifique de la maladie, les médicaments concomitants, la thromboprophylaxie et le suivi clinique à 30 jours. Nous avons défini l'obésité par un IMC > 30Kg/m<sup>2</sup> et l'activité physique régulière par la marche, le jogging ou d'autres activités pendant au moins 30 min, 3 jours par semaine.

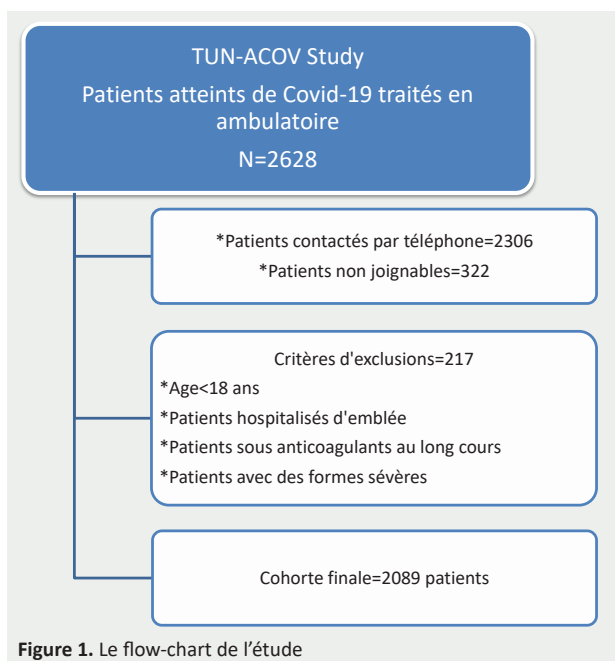


Figure 1. Le flow-chart de l'étude

Nous avons classé la présentation clinique selon les directives du NIH (14).

**Infection asymptomatique ou pré-symptomatique :** Individus dont le test virologique est positif pour le SARS-CoV-2 mais qui ne présentent pas de symptômes compatibles avec la COVID-19. **Maladie légère :** Les personnes qui présentent un des divers signes et symptômes de la COVID-19 (p. ex. fièvre, toux, mal de gorge, malaise, maux de tête, douleurs musculaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte du goût et de l'odorat), mais qui n'ont pas d'essoufflement, de dyspnée ou d'images thoraciques anormales.

**Maladie modérée:** Les personnes qui présentent des signes d'atteinte des voies respiratoires inférieures lors de l'évaluation clinique ou de l'imagerie et qui ont une saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) ≥94% à l'air ambiant.

**Maladie Grave:** Les personnes qui ont une SaO<sub>2</sub> <94% à l'air ambiant, un rapport entre la pression partielle artérielle d'oxygène et la fraction d'oxygène inspirée (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) <300 mmHg, une fréquence respiratoire >30 cycles/min, ou des infiltrats pulmonaires >50%.

Nous avons relevé l'anticoagulation initiale reçue par les patients lorsque le diagnostic de COVID-19 a été posé. Le protocole prophylactique d'HBPM était défini par l'Enoxaparine 4000U une fois par jour ou deux fois par j si IMC ≥40kg/m<sup>2</sup>. Le régime thérapeutique a été défini par 1mg/kg BID avec ajustement selon la fonction rénale. Dans les autres cas, nous avons considéré que le patient recevait un régime intermédiaire (15).

Le Rivaroxaban était le seul AOD prescrit car c'était le seul AOD disponible dans notre pays à cette période. La dose prophylactique était définie par Rivaroxaban 10 mg/j ; la dose thérapeutique par Rivaroxaban 20mg /j, ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min).

Nous avons évalué le risque thromboembolique de nos patients à l'aide du score IMPROVE. Nous avons considéré que le patient présentait un risque TE élevé si le score IMPROVE était ≥ 4 (10).

Nous avons considéré les facteurs suivants comme des facteurs de risque TE élevé : présentation clinique modérée, antécédents personnels de TEV, âge ≥ 70 ans, thrombophilie connue, cancer actif, indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à ≥35 kg/m<sup>2</sup>, D-dimères supérieurs à la limite supérieure de la normale du laboratoire local (dans les 2 semaines suivant le premier jour du test COVID-19) et chirurgie majeure au cours du dernier mois (10).

### Résultats primaires

Les principaux critères de jugement primaire sont: les complications thromboemboliques veineuses symptomatiques, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'ischémie aiguë des membres et la mortalité toutes causes confondues.

Les critères de jugements secondaires étaient : les complications hémorragiques définies selon la Société internationale de thrombose et d'hémostase (SITH) (9). Les hémorragies majeures sont définies par une hémorragie fatale et/ou une hémorragie symptomatique dans une zone ou un organe critique, par exemple intracrânienne, intramédullaire, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique, intramusculaire avec un syndrome des loges associé et/ou saignement entraînant une baisse du taux d'hémoglobine de 2 g/dL (1,24 mmol/L) ou plus, ou nécessitant la transfusion de deux unités ou plus de sang total ou de concentré de globules rouges. Tous les saignements non majeurs ont été considérés comme des saignements mineurs.

### Analyse statistique

Nous avons calculé le nombre de sujets nécessaires en fonction du taux de prescription prophylactique en pratique. Compte tenu du manque de données dans la littérature, ce taux a été défini à partir d'une pré-enquête auprès de 20 médecins prescripteurs, le taux de prescription était de 25%. Le nombre minimal de sujets requis a été estimé à 1800 pour un risque d'erreur de 5% et une précision de 2%.

L'analyse statistique a inclut le taux de survenue d'événements primaires à 30 jours chez les patients atteints de COVID-19. Les nombres et les pourcentages ont été rapportés pour les variables binaires et catégorielles. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique multivariable pour identifier les facteurs de risques de survenue d'événements primaires. Les variables incluses dans le modèle de régression ont été sélectionnées sur la base de l'analyse univariée et des connaissances antérieures.

Afin d'analyser l'efficacité et la sécurité des AOD, nous avons comparé les données cliniques entre le groupe AOD et le groupe HBPM, puis nous avons comparé les paramètres après ajustement des facteurs de confusion, en utilisant le test de régression logistique binaire. Nous avons exclu de cette comparaison les patients qui avaient reçu à la fois une HBPM et un AOD.

## RÉSULTATS

Nous avons inclus une cohorte de 2089 patients diagnostiqués COVID-19 et traités en ambulatoire. L'âge médian de notre population était de  $43 \pm 16$  ans (18 – 93 ans). Les femmes représentaient 59% de l'ensemble de la cohorte. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) médian était de  $26,46 \pm 4,5$  Kg/m<sup>2</sup>. Les facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'HTA (12,5%), la dyslipidémie (5,3%), le tabagisme (11,9%), l'obésité (19,4%) et le diabète (9,3%) étaient fréquents.

Les formes cliniques de la COVID-19 étaient modérées chez 254 patients (12,2%), légères chez 1623 patients (77,7%) et asymptomatiques chez 212 patients (10,1%). Les patients étaient pris en charge par des médecins généralistes dans 45,1% des cas, des pneumologues dans 8,8% des cas et des cardiologues dans 4,5% des cas. Le dosage des D-Dimères n'a été réalisé que chez 94 patients (4,5%), la médiane des D-Dimères était de 560 ng/ml avec un écart interquartile =898 ng/ml. Une tomodensitométrie a été réalisée chez 267 patients (12,7%) et a montré des signes de COVID-19 chez 178 patients (8,5%). Nous avons constaté que seuls 125 patients (6%) présentaient un score IMPROVE élevé ( $\geq 4$ ) et que 387 patients (18,5%) avaient au moins un facteur de risque TE élevé selon les consensus belge : Antécédents de TEV chez 29 patients (1,4%), grossesse chez 24 patientes (1,1%), antécédents de néoplasie chez 21 patients (1%), recours à la contraception hormonale chez 13 patientes (0,6%), chirurgie récente ou fausse couche au cours du dernier mois chez 17 patients (0,8%), IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup> chez 84 patients (4%), âge supérieur à 70 ans chez 142 patients (6,8%), signes cliniques modérés chez 254 patients (12,2%) et D-Dimères à la limite supérieure chez 28 patients (1,2%). L'incidence à 30 jours du critère de jugement primaire (décès + complications TE), les événements thromboemboliques artériels et veineux et la mortalité toutes causes confondues sont survenus, respectivement, chez 1,6% (33 patients), 0,9% (19 patients) et 1% (20 patients) de la cohorte. Le Syndrome de Détresse Respiratoire étant la cause de décès la plus fréquente. Nous avons constaté chez 14 patients des complications thromboemboliques non-fatales et chez 6 autres des complications thromboemboliques fatales et 13 cas de décès sans preuves de complications thromboemboliques.

Selon une analyse univariée, la survenue du critère primaire était significativement plus élevée dans le groupe d'âge supérieur à 70ans (10,6% Vs 0,9%), chez les patients hypertendus (3,1% Vs 1,4%), en cas de cardiopathies associées (10,2% Vs 1,3%), en cas de signes tomodensitométriques de COVID-19 (7,9% Vs 1%) ou de forme clinique modérée (6,7% Vs 0,9%). Paradoxalement, le taux de survenue du critère primaire était plus faible chez les patients ayant une activité physique régulière (0,6% Vs 2,5%) (Tableau 1). L'incidence des complications thromboemboliques artérielles et veineuses était significativement plus élevée dans le groupe d'âge supérieur à 70 ans (3,5% Vs 0,8%), en cas de cardiopathies associées (5,1% Vs 0,8%), particulièrement les cardiopathies ischémiques, en cas de signes

tomodensitométriques de COVID-19 (5,1% Vs 0,6%) ou de forme clinique modérée (3,9% Vs 0,5%). L'incidence des événements thromboemboliques était plus faible en cas d'activité physique régulière (0,5% Vs 1,4%) (Tableau 1). La survenue des complications thromboemboliques veineuses et artérielles chez les patients ayant un dosage de D-Dimères dépassant la limite supérieure (42,9%) était significativement plus fréquente comparativement aux patients avec un dosage normal de D-Dimères. Selon l'analyse multivariée, les facteurs prédictifs du critère primaire étaient l'âge supérieur à 70 ans (OR=5,9), le tabagisme (OR=2,87), les signes tomodensitométriques de COVID-19 (OR=2,8) et la forme clinique modérée (OR=3,2). En revanche, l'activité physique s'est révélée être un facteur protecteur (OR=0,29) (Tableau 2).

**Tableau 2.** Facteurs prédictifs des événements thromboemboliques et de décès en analyse multivariée

	OR	95% CI	p
Age >70ans	5,9	2,6-13,2	<0,001
Tabac	2,87	1,02-8,05	0,045
Activité physique	0,29	0,12-0,76	0,01
Chirurgie récente ou avortement durant le dernier mois	3,2	1,3-7,8	0,008
Signes de COVID-19 au scanner	2,8	1,1-7,08	0,02

Les facteurs prédictifs de complications thromboemboliques artério-veineuses étaient la contraception hormonale (OR=23), la forme clinique modérée (OR=3,5), la chirurgie récente ou les fausses couches dans le mois précédant l'atteinte par la COVID-19 (OR=9,2) et les signes tomodensitométriques de COVID-19 (OR=4,9). Par contre, l'activité physique s'est avérée être un facteur protecteur (Tableau 3).

**Tableau 3.** Facteurs prédictifs des complications thromboemboliques en analyse multivariée

	OR [95% CI]	P value
Contraception	23,7[2,6-210]	0,004
Activité physique	0,34[0,122-1]	0,05
Présentation clinique modérée	3,5[1,14-10,85]	0,028
Chirurgie récente ou avortement durant le dernier mois	9,2[1,05-81,42]	0,045
Signes de COVID-19 au scanner	4,9[1,5-15,1]	0,006

Une thromboprophylaxie a été indiquée pour 472 patients (22,5%) : 78 patients (3,7%) ont reçu exclusivement des AOD, 380 patients (18,1%) ont reçu exclusivement des HBPM et 14 patients (0,6%) ont été traités en premier lieu par des HBPM puis par des AOD. Nous avons constaté que les médecins généralistes et les cardiologues ont prescrit les AOD plus fréquemment que les autres spécialités. Tous les patients traités par des AOD ont reçu du Rivaroxaban 10mg/jour. Parmi les patients traités par des HBPM, 256 ont reçu des doses prophylactiques, 21 ont reçu des doses curatives et 103 autres des doses intermédiaires.

Nous avons comparé les données cliniques entre le groupe Rivaroxaban et le groupe HBPM. Les patients traités par Rivaroxaban étaient, plus fréquemment, obèses et tabagiques (Tableau 4).

**Tableau 1.** Analyse univariée selon les évènements thromboemboliques et décès

		Cpc TE-décès (n=33)	OR (95% CI)*	p*	CPC TE (n=2056)	OR (95% CI)**	p**
Age	>70 yo	15 (10,6)	12,7[6,2-25,7]	<b>&lt;0,001</b>	5(3,5)	4,6[1,6-12,9]	<b>0,001</b>
	≤70yo	18(0,9)			15(0,8)		
sexe (%)	Male	19(2,2)	1,9[0,98-3,9]	<b>0,05</b>	9(1,1)	1,18[0,48-2,8]	0,71
	Female	14(1,1)			11(0,9)		
Diabète (%)	Yes	6(3,1)	2,2[0,9-5,4]	0,11	2(1)	1,08[0,25-4,7]	0,7
	No	27(1,4)			18(0,9)		
Hypertension (%)	Yes	8(3,1)	2,2[1,01-5,08]	<b>0,05</b>	4(1,5)	1,7[0,58-5,2]	0,3
	No	25(1,4)			16(0,9)		
Dyslipidémie (%)	Yes	2(1,8)	1,16[0,27-4,9]	0,69	2(1,8)	2,01[0,46-8,8]	0,28
	No	31(1,6)			18(0,9)		
Tabac (%)	Yes	5(2)	1,32[0,5-3,4]	0,58	5(2)	1,3[0,37-4,4]	0,58
	No	28(1,5)			28(1,5)		
ATCD d'AVC (%)	Yes	0 (0)	–	0,9	0(0)	–	0,94
	No	33(1,6)			20(1)		
Obésité (%)	Yes	5(1,2)	0,73[0,2-1,9]	0,53	2(0,5)	0,45[0,1-1,9]	0,22
	No	28(1,7)			18(1,1)		
Insuffisance rénale (%)	Yes	1(6,7)	4,5[0,58-35,7]	0,21	0(0)	–	0,86
	No	32(1,5)			20 (1)		
ATCD de cancer (%)	Yes	0(0)	–	0,71	20(1)	–	0,81
	No	33(1,6)			0(0)		
Maladies cardiaques (%)	Yes	6(10,2)	8,3[3,32-21,1]	<b>&lt;0,001</b>	3(5,1)	6,3[1,8-22,26]	<b>0,017</b>
	No	27(1,3)			17(0,8)		
Cardiopathies ischémiques (%)	Yes	2(5,7)	3,9[0,9-17,2]	0,1	2 (5,7)	6,8[1,5-30,7]	0,04
	No	31(1,5)			18(0,9)		
Asthme/BPCO (%)	Yes	1(0,8)	0,51[0,07-3,8]	0,43	1(0,8)	0,87[0,11-6,61]	0,68
	No	32(1,6)			19(1)		
ATCD de MTEV (%)	Yes	1(0,8)	0,8[0,11-6,16]	0,68	0	–	0,75
	No	19(1)			20(1)		
Contraception (%)	Yes	1(7,7)	5,3[0,67-42,16]	0,18	1(7,7)	9,02[1,11	0,11
	No	32(1,5)			19(0,9)		
Anti-agrégants avant COVID (%)	Yes	4(3,9)	2,7[0,9-7,9]	0,7	2(1,9)	2(1,9)	0,25
	No	29(1,5)			18(0,9)	18(0,9)	
Grossesse (%)	Yes	0	–	0,68	0(0)	–	0,79
	No	33(1,6)			20 (1)		
Chirurgie récente ou avortement durant le dernier mois (%)	Yes	1(5,9)	3,9[0,51-30,9]	0,23	1(5,9)	6,7[0,85-53,5]	0,15
	No	32(1,5)			19(0,9)		
Score IMPROVE > 4(%)	Yes	14(11,2)	11,6[5,7-23,5]	<b>&lt;0,001</b>	7(5,6)	7,7[3,08-19,2]	<b>&lt;0,001</b>
	No	21(1,1)			15(0,8)		
Au moins un FDR (%)	Yes	22(5,7)	7,8[3,9-15,6]	<b>&lt;0,001</b>	14(3,6)	7,4[3,3-19,08]	<b>&lt;0,001</b>
	No	13(0,8)			8(0,5)		
Activité physique (%)	Yes	6(0,6)	0,24[0,09-0,58]	<b>0,001</b>	5(0,5)	0,36[0,13-1]	<b>0,04</b>
	No	27(2,5)			15(1,4)		
Angioscanner pathologique (%)	Yes	14(7,9)	8,5[4,18-17,2]	<b>&lt;0,001</b>	9(5,1)	9,1[3,7-22,5]	<b>&lt;0,001</b>
	No	19(1)			11(0,6)		
Présentation clinique	Asymptomatic or Mild (%)	16(0,9)	8,15[4,06-16,35]	<b>&lt;0,001</b>	10(3,9)	7,48[3,08-18,15]	<b>&lt;0,001</b>
	Moderate (%)	17(6,7)			10(0,5)		
	No				18(0,9)		
Anticoagulation (%)	Yes	14(3,1)	2,6[1,33-5,37]	<b>0,004</b>	8(1,7)	2,3[0,97-5,9]	0,052
	No	19(1,2)			12(0,7)		

BPCO : maladie pulmonaire obstructive chronique, TE cpc: complications thromboemboliques, OR: Rapport de cotes  
 \* valeur p et OR selon l'occurrence de l'évènement composite : complication thromboembolique et décès  
 \*\* valeur p et OR selon l'apparition de la complication thromboembolique-

Les complications thromboemboliques sont survenues chez 1,7%, 2,9% et 10,7% des patients, ayant reçu initialement des doses prophylactiques, intermédiaires et curatives de HBPM, respectivement. Des évènements hémorragiques ont été enregistrés chez 8 patients

(0,3%) : dont 5 cas d'hémorragies mineures et 3 cas d'hémorragies majeures (0,14%). Parmi ces derniers, un évènement hémorragique est survenu chez un patient ayant reçu un traitement antiagrégant plaquettaire sans aucun traitement anticoagulant. Les deux autres cas

d'hémorragie majeure sont survenus chez deux patients ayant reçu des HBPM ; le premier évènement consistait en un AVC hémorragique fatal, il est survenu chez une femme âgée de 72ans et traitée par des doses intermédiaires de HBPM. Le second cas était un patient obèse (IMC=35Kg/m<sup>2</sup>) traité par des doses prophylactiques de HBPM (Enoxaparine 40mg \* 2) qui a présenté une hématurie avec chute du taux d'hémoglobine nécessitant une transfusion sanguine avec une évolution sans incidents. Aucun patient du groupe Rivaroxaban n'a présenté d'évènements hémorragiques. Toutes les hémorragies mineures sont apparues dans le groupe des patients traités par des HBPM. La comparaison des données des évènements hémorragiques majeurs à l'aide du test exact de Fisher n'a pas révélé de différence statistiquement significative (0% Vs 0,5%, p=0,7).

Toutes les complications hémorragiques étaient survenues chez des patients présentant au moins un facteur de haut risque thromboembolique, pour lesquels la prescription d'une anticoagulation était bien justifiée.

**Table 4.** Comparaison des données cliniques entre le groupe d'HBPM et le groupe de Rivaroxaban

	Total n=458	Rivaroxaban n=78	HBPM n=380	p
Age ( ans) (moy, SD)	53±16	50±15	54±16	0.07
Age > 70 ans	77 (16.8)	11 (14.1)	66 (17.4)	0.48
Sexe masculin (%)	194 (42.4)	38 (48.7)	156 (41.1)	0.21
Diabète (%)	86 (18.8)	15 (19.2)	71(18.7)	0.91
Hypertension (%)	120 (26.2)	22 (28.2)	98 (25.8)	0.65
Tabac (%)	34 (7.4)	11 (14.1)	23 (6.1)	<b>0.01</b>
Dyslipidémie	43 (9.4)	10 (12.8)	33 (8.7)	0.25
ATCD d'AVC	2 (0.4)	0(0)	2 (0.5)	1
IMC (m <sup>2</sup> /kg) (mediane, ISQR)	27.6 (3.1)	27.7 (3.7)	27.6 (3.1)	<b>0.03</b>
Obésité (%)	151 (33)	31 (39.7)	120 (31.7)	0.16
Insuffisance rénale (%)	7 (1.5)	0 (0)	7 (1.8)	0.60
Histoire MTEV (%)	14 (3.1)	6 (7.7)	8 (2.1)	<b>0.01</b>
Activité physique (%)	190 (41.5)	37 (47.4)	153 (40.3)	0.24
Maladie respiratoire (%)	36 (7.9)	6 (7.7)	30 (7.9)	0.95
Maladie cardiaque (%)	36 (7.9)	5 (6.4)	31 (8.2)	0.60
Contraception (%)	6 (1.3)	5 (6.4)	1 (0.3)	<b>0.001</b>
Historie de cancer (%)	7 (1.5)	3 (3.8)	4 (1.1)	0.09
Avortement ou chirurgie recente(%)	157 (34.3)	22 (28.2)	135 (35.5)	0.21
<b>Présentation clinique</b>				0.21
Asymptomatique (%)	13 (2.8)	3 (3.8)	10 (2.6)	
légère(%)	288 (62.9)	53 (67.9)	235 (61.8)	
Moderée (%)	157 (34.3)	22 (28.2)	135 (35.5)	
Durée des symptômes (jours)	12.6±8	11.04±6.4	12.9±8.7	<b>0.02</b>
Score IMPROVE > 4(%)	92(18.4)	10(12.7)	82(19.5)	0.14
Au moins un facteur risque TE	de222(44.5)	44(55.7)	178(42.4)	<b>0.02</b>
Durée anticoagulation ( jours)	12.06±9.9	14.1±15	11.5±8	0.16
<b>Médecins</b>				
Cardiologues (%)	67 (14.6)	30 (38.5)	37 (9.7)	<b>&lt;0.001</b>
Médecin généraliste (%)	182 (39.7)	41 (52.6)	141 (37.1)	<b>0.01</b>
Pneumologue (%)	96 (21)	1 (1.3)	95 (25)	<b>&lt;0.001</b>
Infectiologue (%)	11 (2.4)	1 (1.3)	10 (2.6)	0.69
Urgentiste/Réanimateur (%)	8 (1.7)	0 (0)	8 (2.1)	0.36
Autres (%)	94 (20.5)	5 (6.4)	89 (23.4)	<b>0.001</b>
Antiagrégants (%)	45 (9.8)	7 (9)	38 (10)	0.78

## DISCUSSION

Notre étude a inclus une large cohorte de patients atteints de COVID-19 et traités en ambulatoire lors de la 1ere pandémie de COVID-19. Un patient sur 5 avait bénéficié d'une thromboprophylaxie soit par Rivaroxaban soit par HBPM, nous avons démontré que l'incidence de complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses est faible et qu'il n'y avait aucune différence significative entre le groupe Rivaroxaban et le groupe HBPM avec une efficacité et sécurité comparables. Les facteurs prédictifs de complications thromboemboliques et artérielles étaient la contraception hormonale (OR=23), la forme clinique modérée (OR=3,5), la chirurgie récente ou les fausses couches dans le mois précédant l'atteinte par la COVID-19 (OR=9,2) et les signes tomodynamiques de COVID-19 (OR=4,9). Par contre, l'activité physique s'est avérée être un facteur protecteur. En effet, la COVID-19 est une infection virale responsable d'une atteinte multi systémique et associée à un risque élevé d'évènements thromboemboliques veineux et artériels. Il est connu que l'incidence de la maladie thromboembolique chez la population générale est très faible, se situant entre 0,1 et 0,3% par an (16), l'incidence chez les patients cancéreux ambulatoires est d'environ 12,6% sur 12 mois de suivi après chimiothérapie (17). Une méta-analyse récente d'études portant sur des patients hospitalisés dans le cadre de l'étude COVID-19 a montré une prévalence globale d'évènements thrombo-emboliques de 14,1% (IC à 95%, 11,6-16,9) (18). L'incidence était plus élevée dans les études qui utilisaient un dépistage par échographie (40,3% ; IC 95% : 27,0- 54,3) que dans celles qui ne le faisaient pas (9,5% ; IC 95%, (7,5-11,7)). Dans les essais contrôlés randomisés menés chez des patients hospitalisés pour pathologie aigue autre que la COVID-19 et ayant reçu une prophylaxie de la maladie TEV, l'incidence des TEV symptomatiques était comprise entre 0,3% et 1%, et l'incidence globale des complications thrombo-emboliques était comprise entre 2,8% et 5,6%. L'incidence des complications thromboembolique veineuse (TEV) dans le contexte ambulatoire est sous-décrite dans la littérature, et c'est pourquoi nous avons mené cette étude observationnelle. Dans le registre américain des complications artérielles et thromboemboliques chez les patients atteints de COVID-19, il n'y a pas eu de cas d'évènements TE en ambulatoire (1). Dans une cohorte récente de 220 588 patients dont le test SARS-Cov-2 était positif, l'incidence des complications thromboemboliques veineuses chez les patients non hospitalisés était de 0,18% et ne différait pas de celle des patients non hospitalisés dont le test était négatif (0,22%) (19). Dans notre cohorte, le taux d'évènements TEV était de 0,7% et était relativement élevé par rapport aux études précédentes, probablement en raison du taux élevé de formes cliniques modérées (12,2%) et de tabagisme (11,9%). Dans le registre américain, la prévalence de la forme clinique modérée et du tabagisme était respectivement de 9,5% et 4,1%. Dans notre cohorte, nous avons constaté que la présentation clinique modérée était un facteur prédictif important des complications TE et des critères primaires. En outre, le

tabagisme était un facteur indépendant des principaux critères primaires.

Contrairement aux patients COVID-19 hospitalisés, il n'y a pas de recommandations claires sur la thromboprophylaxie dans le cadre ambulatoire (9,10,20-22). Seules deux consensus ont discuté la prévention des événements TE chez les patients COVID-19 traités en ambulatoire. Selon les recommandations belges, l'utilisation de la thromboprophylaxie - en particulier l'HBPM dans ce contexte - doit être effectuée chez les patients présentant un risque élevé d'évènements TE défini par au moins un facteur de risque (thrombophilie connue, antécédents personnels ou familiaux de TEV, obésité, grossesse, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, âge >70 ans, cancer actif et/ou chirurgie majeure au cours des 3 derniers mois) (10). Selon les recommandations de la société européenne de maladies vasculaires, les auteurs ont conseillé de calculer le score IMPROVE et de prescrire une thromboprophylaxie chez les patients ayant un score IMPROVE  $\geq 4$  ou un score IMPROVE de 2 ou 3 avec un taux de D-dimères supérieur à la limite supérieure des seuils. En fait, le score IMPROVE- DD TEV a récemment été validé pour le modèle d'évaluation du risque TEV pour les patients non-COVID-19 et, plus récemment, COVID-19(13,23,24).

Dans notre étude, bien que 18,5% de la cohorte seulement présentaient au moins un des facteurs de risque précédents, et que 6% seulement avaient un score IMPROVE élevé, une thrombo-prophylaxie a été prescrite dans 22,5% des cas. Nous avons donc constaté une sur-prescription d'anticoagulants. Cela pourrait s'expliquer par l'absence de recommandations spécifiques pour la prise en charge non hospitalière et par le taux élevé de complications thromboemboliques chez les patients hospitalisés, entraînant souvent le décès. Cette sur-prescription serait acceptable si l'on considère le faible risque de complication hémorragique majeure (0,14%) chez les patients nécessitant une prescription d'anticoagulant.

Le type d'anticoagulant qui devrait être prescrit chez les patients ambulatoires a été peu débattu dans la littérature. Les inconvénients de l'administration d'HBPM chez les patients atteints de COVID-19 étaient le risque de contamination de l'infirmier et la nécessité d'utiliser un équipement de protection individuelle coûteux, en plus du risque de thrombopénie en cas de prescription prolongée. Les avantages des AOD sont l'administration orale, l'inhibition sélective des facteurs de coagulation sans risque de thrombopénie et leur faible coût quotidien. Dans les recommandations de la Société Européenne de maladie vasculaire, nous avons suggéré d'utiliser en ambulatoire soit le Rivaroxaban, soit le Betrixaban, en se basant uniquement sur les résultats d'études non-COVID-19. Dans les études MEGALLAN et RECORD-4, le Rivaroxaban s'est avéré bénéfique pour réduire le risque d'évènements thromboemboliques veineux chez les patients médicalement malades présentant un risque thrombotique élevé et un faible risque hémorragique, y compris ceux atteints de pneumonie et de septicémie (13,25, 26).

Dans notre étude, nous avons démontré que le Rivaroxaban

avait une efficacité similaire à celle de l'HBPM dans la prévention des complications thromboemboliques et des décès chez les patients COVID-19 non hospitalisés. Malgré les deux cas d'évènements hémorragiques majeurs survenus dans le groupe HBPM, le risque de complications hémorragiques n'était pas statistiquement différent entre les deux médicaments. À notre connaissance, il s'agit de la première étude observationnelle évaluant l'utilisation du Rivaroxaban dans un contexte ambulatoire COVID-19. De nombreux médecins ont l'habitude de prescrire des HBPM. Dans notre étude de cohorte, les cardiologues et les généralistes étaient ceux qui osaient prescrire du Rivaroxaban alors que les pneumologues et les infectiologues étaient plus réticents à le faire.

### Limites de l'étude

L'étude actuelle doit également être interprétée dans les limites de sa conception rétrospective avec le biais de sélection potentiel. De plus, nous avons omis d'appeler 322 patients et nous avons probablement sous-estimé l'incidence des TEV car nous n'avons évalué que les évènements TEV symptomatiques, en l'absence de dépistage par Doppler. En outre, la cause inconnue de la mort subite, qui pourrait être secondaire à une embolie pulmonaire, représente une autre limite. De plus, la période et la dose de thrombo-prophylaxie chez les deux groupes n'étaient pas les mêmes, car aucune recommandation standard n'a été adoptée.

## CONCLUSION

L'incidence des complications thromboemboliques chez les patients atteints de COVID-19 et traités en ambulatoire est faible, cependant elle est plus élevée que chez la population générale et plus faible que chez les patients ambulatoires atteints de cancer. Compte tenu de l'absence de recommandations spécifiques, il existe une tendance à la sur-prescription de la thromboprophylaxie dans la pratique réelle. Notre étude observationnelle a montré que l'utilisation des inhibiteurs de Xa, en particulier le Rivaroxaban chez les patients ambulatoires, est aussi efficace et sûre que les HBPM avec le même risque de complications TE, de mortalité et d'évènements hémorragiques. Des études randomisées sont en cours.

## RÉFÉRENCES

1. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 3;76(18):2060–72.
2. Elbadawi A, Elgendy IY, Sahai A, Bhandari R, McCarthy M, Gomes M, et al. Incidence and Outcomes of Thrombotic Events in Symptomatic Patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;41(1):545–7.
3. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun 6;18(6):1421–4.
4. Aktaa S, Wu J, Nadarajah R, Rashid M, de Belder M, Deanfield J, et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi-sourced population-based health

- records cohort study. *Thromb Res.* 2021 Jun 1;202:17–23.
5. Souissi S, Ben Turkia H, Saad S, Keskes S, Jeddi C, Ghazali H. Predictive factors of mortality in patients admitted to the emergency department for SARS-Cov2 pneumonia. *Tunis Med.* 2024 Feb 5;102(2):78-82.
  6. Krittanawong C, Virk HUH, Narasimhan B, Wang Z, Narasimhan H, Zhang HJ, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular risk: A meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Jul 1;63(4):527–8.
  7. Giannis D, Allen S, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Post-Discharge Thromboembolic Outcomes and Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients: The CORE-19 Registry. *Blood.* 2021 Apr 6;
  8. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 16;75(23):2950–73.
  9. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost.* 2020 Dec 1;120(12):1597–628.
  10. Vanassche T, Orlando C, Vandenbosch K, Gadisseur A, Hermans C, Jochmans K, et al. Belgian clinical guidance on anticoagulation management in hospitalised and ambulatory patients with COVID-19. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2020 Oct 3;1–6.
  11. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2016 Aug 11;375(6):534–44.
  12. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2013 Feb 7;368(6):513–23.
  13. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Lu W, Suh E, Yuan Z, et al. Improved Benefit Risk Profile of Rivaroxaban in a Subpopulation of the MAGELLAN Study. *Clin Appl Thromb.* 2019;25.
  14. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. Nih. 2021.
  15. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021 Feb 9;5(3):872–88.
  16. NORDSTRÖM M, LINDBLAD B, BERGQVIST D, KJELLSTRÖM T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992 Aug 1;232(2):155–60.
  17. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013 Feb 1;119(3):648–55.
  18. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Oct;4(7):1178–91.
  19. Al-Samkari H. Finding the Optimal Thromboprophylaxis Dose in Patients with COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2021.
  20. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020 Sep 1;158(3):1143–63.
  21. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. Vol. 120, *Thrombosis and Haemostasis.* Georg Thieme Verlag; 2020. p. 937–48.
  22. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul 1;50(1):72–81.
  23. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the international medical prevention registry on venous thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6).
  24. Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, Kohn N, Giannis D, Chatterjee S, et al. Validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021 Feb 1;5(2):296–300.
  25. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9676):1673–80.
  26. Papadaki S, Tselepis AD. Nonhemostatic Activities of Factor Xa: Are There Pleiotropic Effects of Anti-FXa Direct Oral Anticoagulants? Vol. 70, *Angiology.* SAGE Publications Inc.; 2019. p. 896–907.