

Embolie pulmonaire: que doit-on changer dans nos pratiques en 2021



Dr Florence Parent

Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires
Hôpital Universitaire Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre
Centre national de référence de l'hypertension pulmonaire
sévère
Inserm U999. Université Paris-Sud



Liens d'intérêt

- Investigateur: Bayer, Leo Pharma, Actelion, MSD
- Interventions, boards: Bayer
- Invitations congrès: Leo Pharma, Bayer, MSD, CSL Behring, BMS

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)



ESC

European Society
of Cardiology

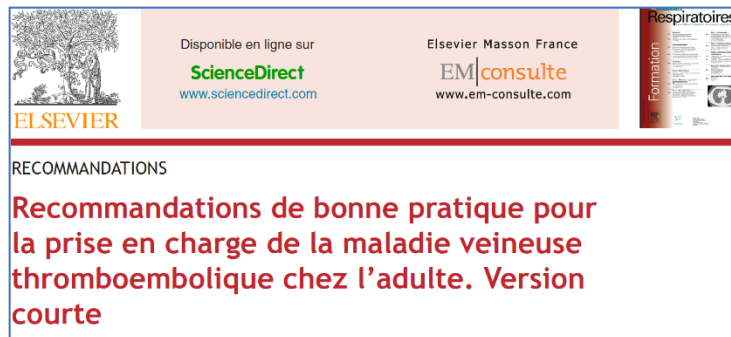
European Heart Journal (2019) **00**, 1–61
doi:10.1093/eurheartj/ehz405

ESC GUIDELINES



Recommandations de Bonne Pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte

O. Sanchez¹, Y. Benhamou², L. Bertoletti³, J. Constant⁴, F. Couturaud⁵, A. Delluc⁶, A. Elias⁷, A-M. Fischer⁸, P. Frappé⁹, N. Gendron¹⁰, P. Girard¹¹, A. Godier¹², C. Gut-Gobert⁵, S. Laporte¹³, I. Mahé¹⁴, L. Mauge¹⁵, N. Meneveau¹⁶, G. Meyer¹⁷, P. Mismetti¹⁸, F. Parent¹⁹, G. Pernod²⁰, I. Quéré²¹, M-P. Revel²², P-M. Roy²³, P-Y. Salaün²⁴, D.M. Smadja²⁵, M-A. Sevestre²⁶



Revue Maladies Respiratoires 2019; 36: 249-283

Revue Maladies Respiratoires: version longue Avril 2021

Revue Maladies Respiratoires : Mise à jour MVTE et cancer Avril 2021



Initial risk stratification of acute PE

Suspected acute PE



Shock or hypotension^a?

Yes

No



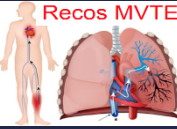
Mortalité ≈ 30%

High-risk^b

Not high-risk^b

Mortalité ≈ 0-15%

Stratification du risque - ESC 2019



Examen
clinique

Pas de choc

Evaluation clinique
du risque: PESI

Evaluation
retentissement VD
TDM/Echo
BNP, cTn...

Stratification
du risque



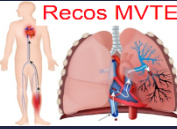
Evaluation du risque de mortalité: score sPESI

Critères du score sPESI	Points
Âge > 80 ans	1
Saturation en oxygène < 90 %	1
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	1
Fréquence cardiaque ≥ 110 bpm	1
Cancer	1
Maladie cardiopulmonaire chronique	1

0 points= 30-day mortality risk 1.0%
(95% CI 0.0%–2.1%)

≥1 point(s)= 30-day mortality risk 10.9%
(95% CI 8.5%–13.2%)

Stratification du risque - ESC 2019



Examen
clinique

Pas de choc

Evaluation clinique
du risque: PESI

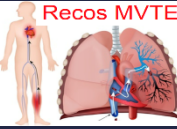
sPESI = 0

sPESI ≥ 1

Evaluation
retentissement VD
TDM/Echo
BNP, cTn...

Stratification
du risque

Stratification du risque - ESC 2019



Examen
clinique

Evaluation clinique
du risque: PESI

Evaluation
retentissement VD
TDM/Echo
BNP, cTn...

Stratification
du risque

Prise en charge

Pas de choc

sPESI = 0

sPESI ≥ 1

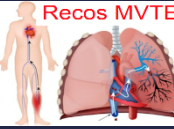
VD non dilaté
ou biomarqueurs
normaux, ou l'un
des 2 anormal

VD dilaté ET
biomarqueur
élevé

Intermédiaire faible

Intermédiaire fort

Stratification du risque - ESC 2019



Examen
clinique

Pas de choc

Evaluation clinique
du risque: PESI

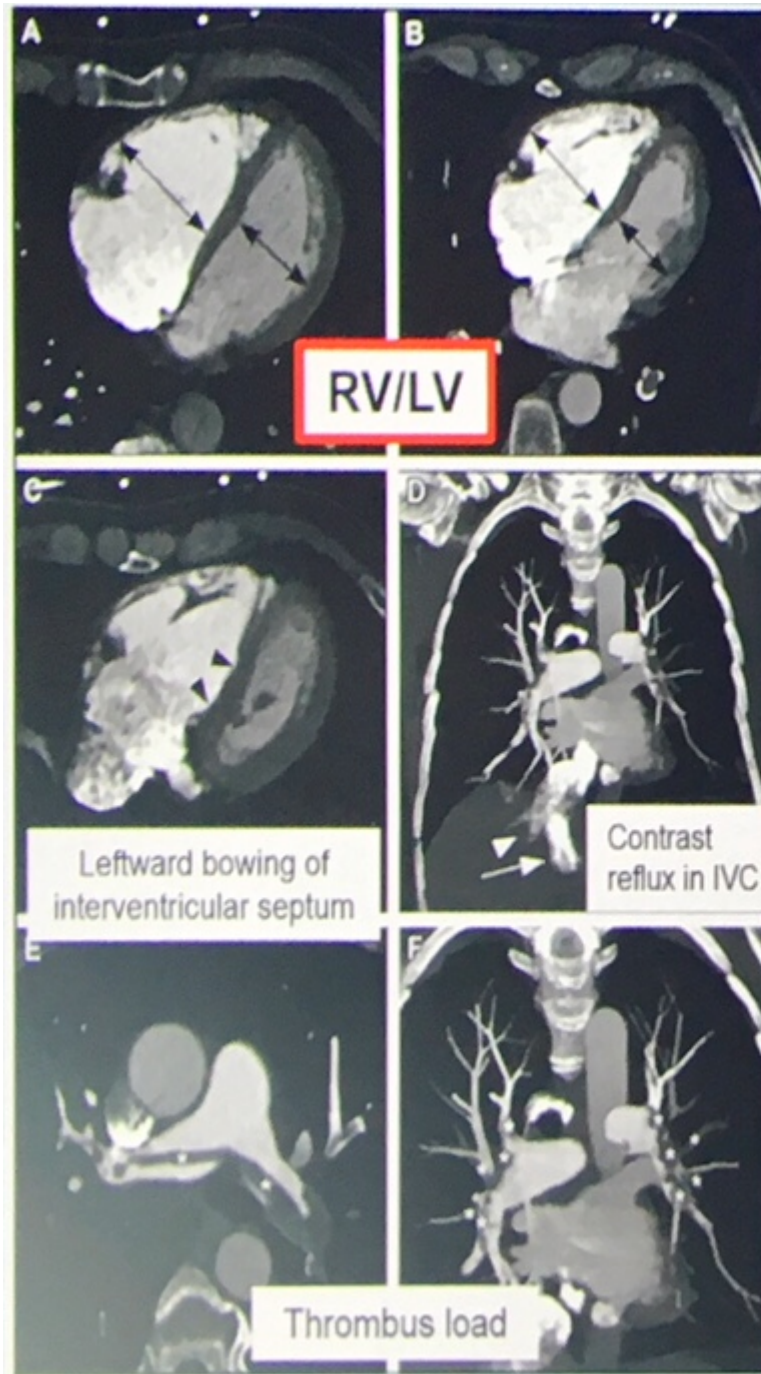
sPESI = 0

sPESI ≥ 1

Taille du VD
Scanner-écho

Evaluation
retentissement VD
TDM/Echo
BNP, cTn...

Stratification
du risque

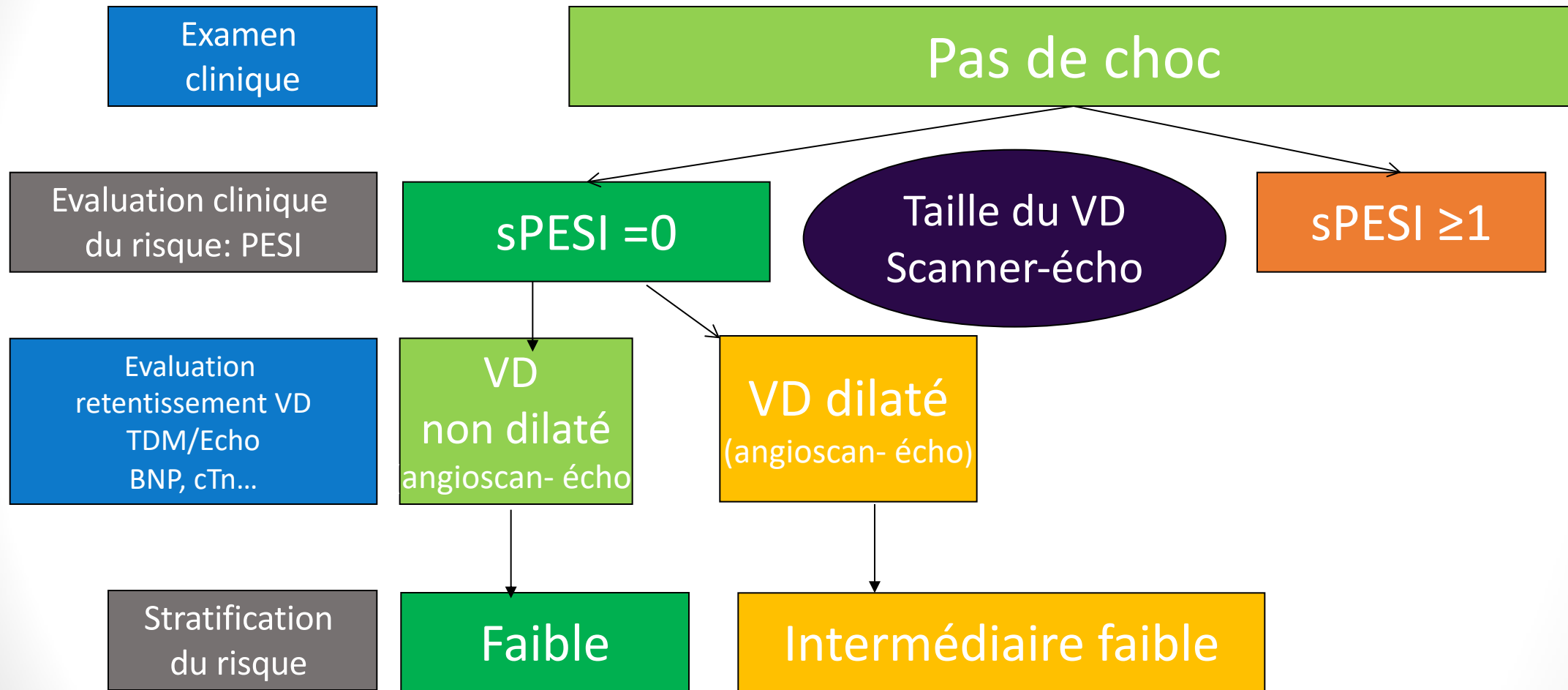
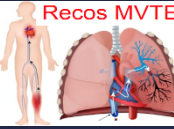


Imaging of the RV dysfunction by CTPA

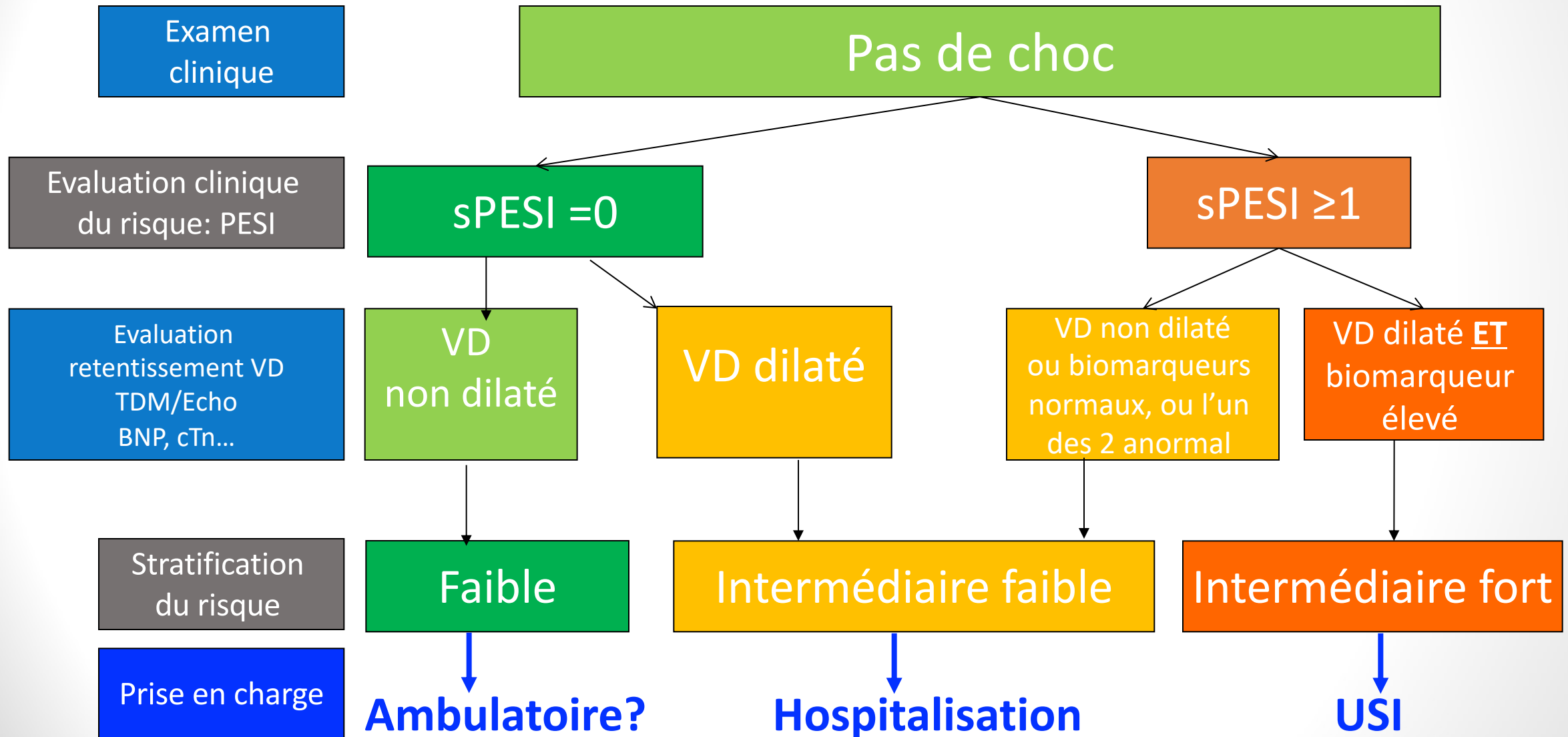
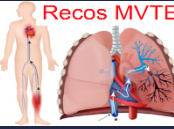
- Meta-analysis 49 studies (13162 patients with PE)
- $RV/LV \geq 0.9$ or 1.0
 - OR 2.5 (95%CI, 1.8-3.5) all-cause mortality
 - OR 5.0 (95%CI, 2.7-9.2) PE-related mortality
 - Strongest prognostic value
- Other CTPA parameters were not predictive for all-cause mortality

Meinel et coll Am J Med 2015;128:747-59

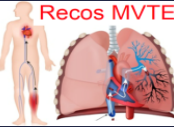
Stratification du risque - ESC 2019



Stratification du risque - ESC 2019



Traitement anticoagulant initial de la MVTE



Option 1: AVK

parenteral ≥ 5 jours

relais précoce AVK (INR 2-3)

Option 2: AOD d'emblée et MTEV : option disponible en France

AOD dose intensive

- RIVAROXABAN 15 mg X2/j 21j
- APIXABAN 10 mg x2/j 7j

AOD dose d'entretien

- RIVAROXABAN 20 mg x1/j
- APIXABAN 5 mg x2/j

AOD et MTEV : option non disponible en France

parenteral ≥ 5 jours

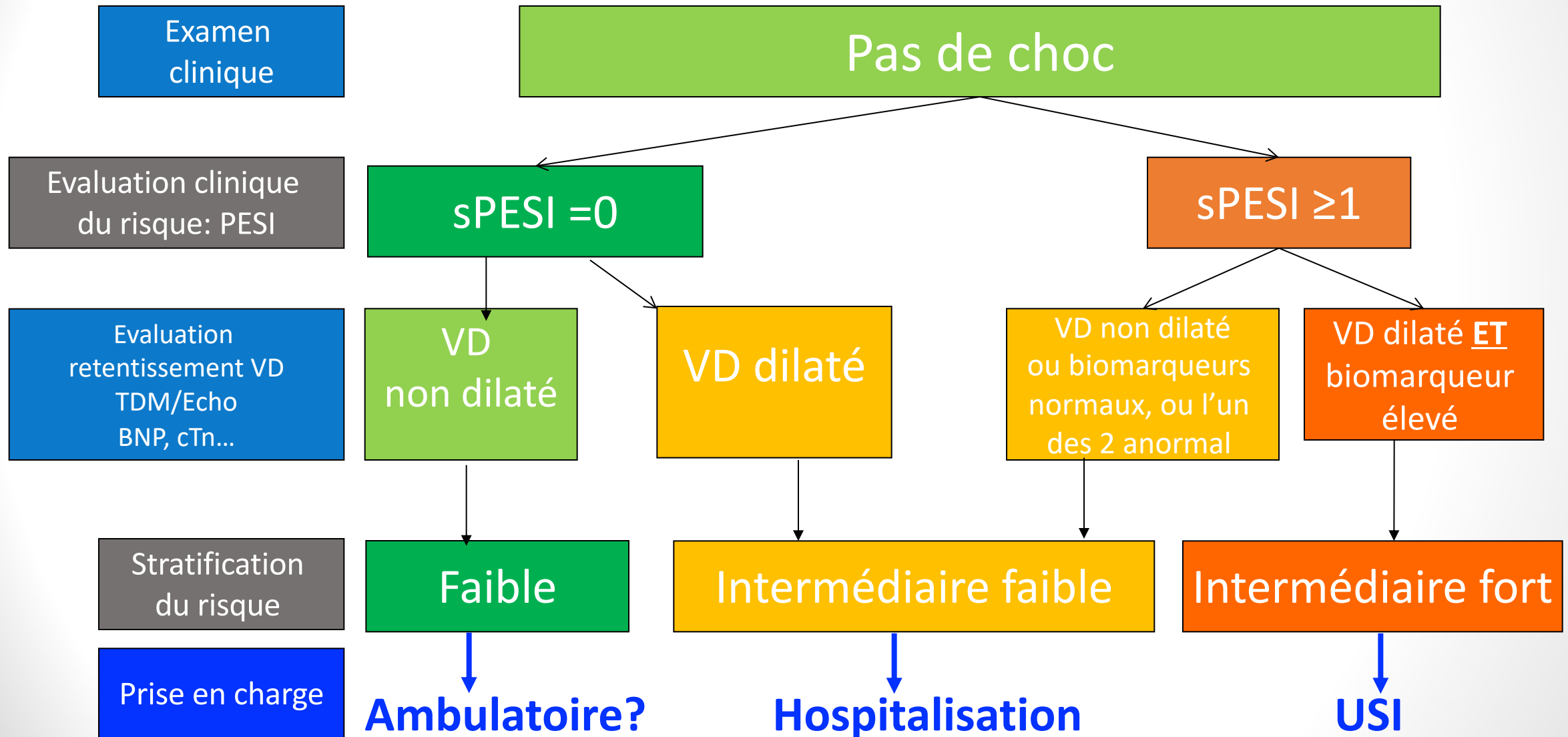
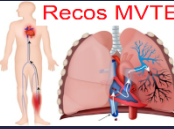
AOD dose d'entretien

- DABIGATRAN 150 mg x2/j
- EDOXABAN 30 ou 60 mg/j

6.7 Recommendations for acute-phase treatment of intermediate- or low-risk pulmonary embolism

Initiation of anticoagulation		
Initiation of anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE, ^c while diagnostic workup is in progress.	I	C
If anticoagulation is initiated parenterally, LMWH or fondaparinux is recommended (over UFH) for most patients. ^{262,309–311}	I	A
When oral anticoagulation is started in a patient with PE who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a VKA. ^{260,261,312–314}	I	A

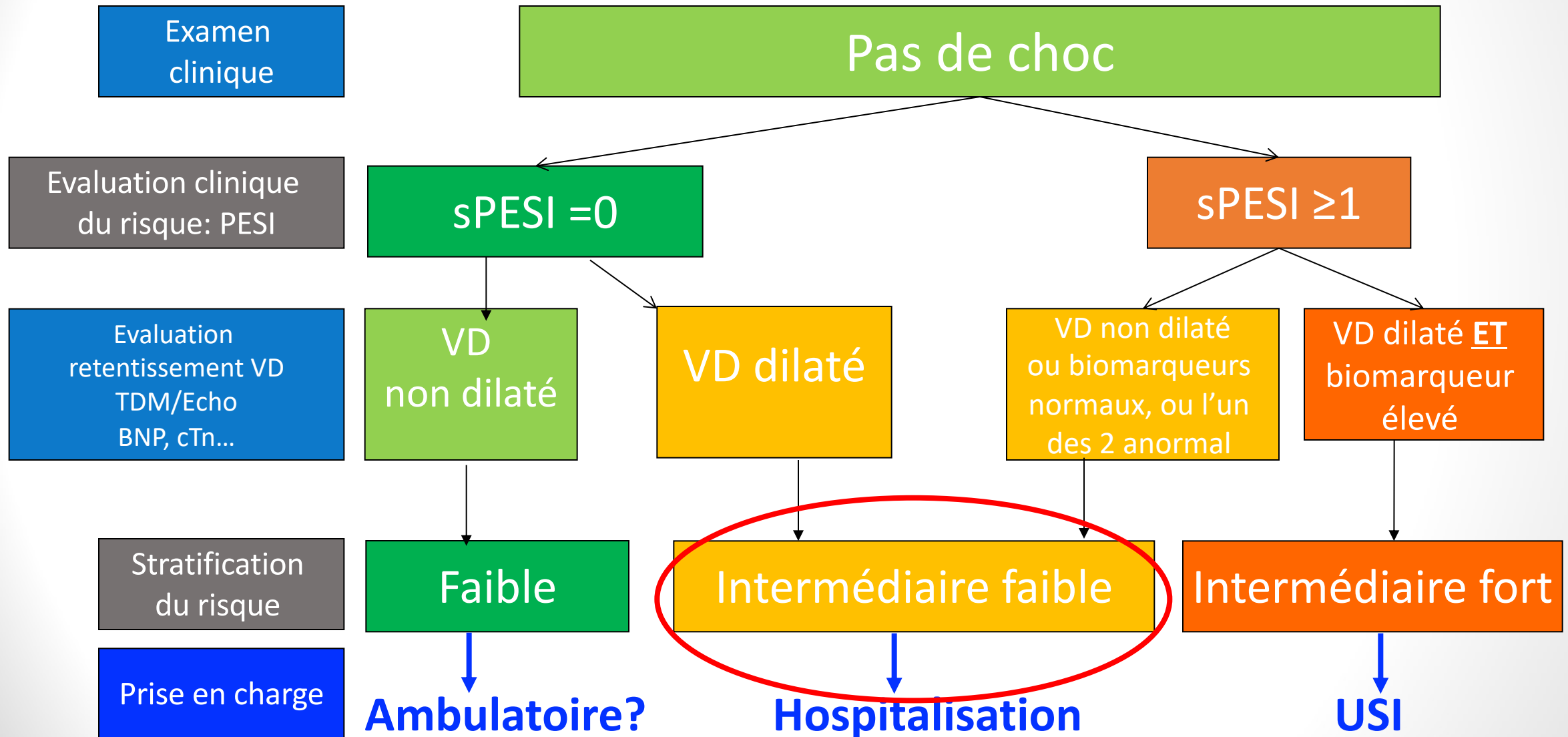
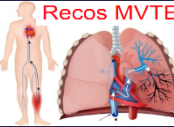
Stratification du risque - ESC 2019



Embolie pulmonaire à faible risque: prise en charge ambulatoire, intérêt des AOD

- En cas de sPESI=0, discuter prise en charge à domicile, si VD non dilaté
- Intérêt des AOD
- Mais, le score ne fait pas tout. Il est recommandé :
 - ⇒ Diagnostic de certitude
 - ⇒ EDUCATION+++
 - ⇒ Evaluation des facteurs de risque de saignement,
 - ⇒ ET de l'environnement social
- Mise en place d'un parcours de soins pour le suivi

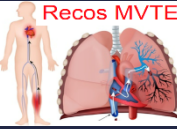
Stratification du risque - ESC 2019



EP à risque intermédiaire élevé

- Hospitalisation en USI
- Pas de thrombolyse d'emblée (Grade1-)

Indiquée en cas d'aggravation hémodynamique sous traitement anticoagulant

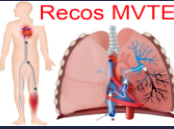


EP à risque intermédiaire élevé

- Patients exclus des études de phase III évaluant les AOD
- Laisser ces patients sous HBPM pendant 2-3 jours
- Discuter le passage à un anticoagulant oral s'ils restent stables
- Toujours appliquer les recommandations d'utilisation:
 - Dose initiale plus élevée pour l'apixaban et le rivaroxaban



- R90 - Il est recommandé d'initier en urgence un traitement par HBPM sans relais immédiat par AOD ou un AVK (Grade 1+).
- R91 - Il est suggéré d'initier le relais par AVK ou par AOD une fois l'état clinique stabilisé (Grade 2+).



Pour quels patients ne pas utiliser d'AOD?

Initiation of anticoagulation

Initiation of anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE,^c while diagnostic workup is in progress.

I

C

If anticoagulation is initiated parenterally, LMWH or fondaparinux is recommended (over UFH) for most patients.^{262,309–311}

I

A

When oral anticoagulation is started in a patient with PE who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a VKA.^{260,261,312–314}

I

A

When patients are treated with a VKA, overlapping with parenteral anticoagulation is recommended until an INR of 2.5 (range 2.0–3.0) is reached.^{315,316}

I

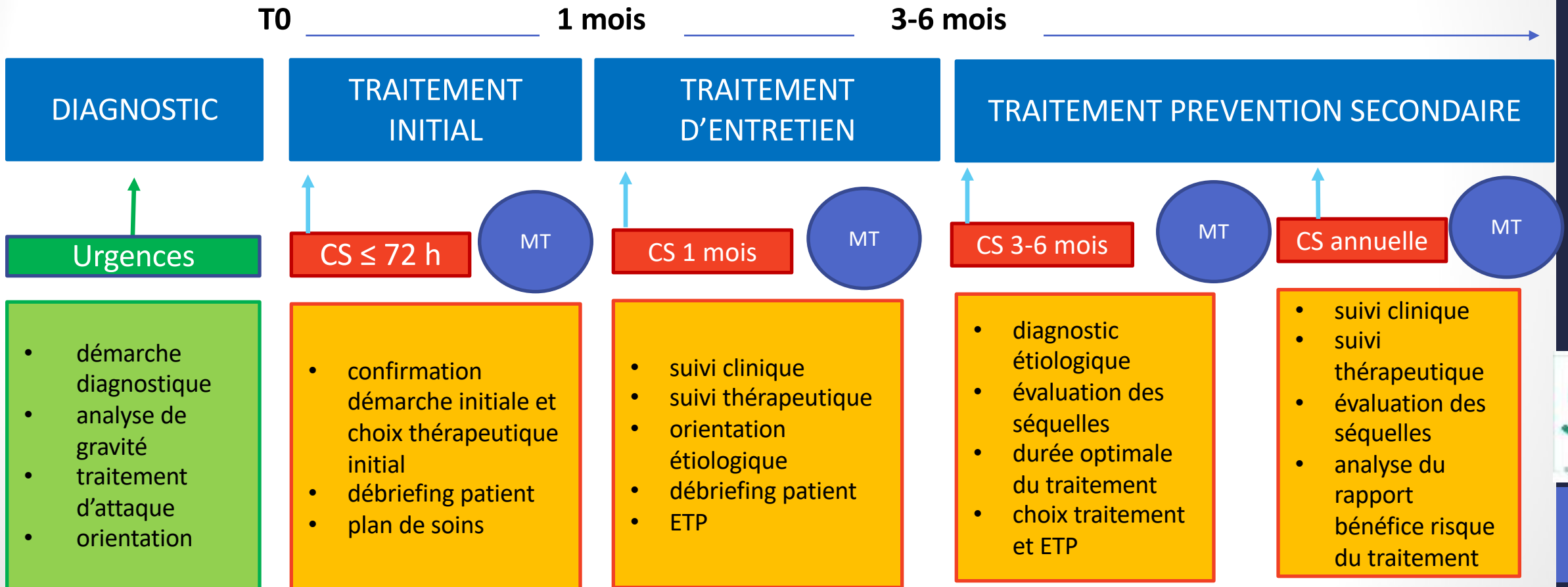
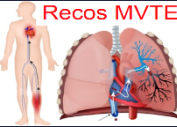
A

NOACs are not recommended in patients with severe renal impairment,^d during pregnancy and lactation, and in patients with antiphospholipid antibody syndrome.^{260,261,312–314}

III

C

Parcours de soins



Facteur favorisant la MVTE



	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif Thrombophilies sévères ^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides
Mineur ^d	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite $\geq$ 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Thrombophilie non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.

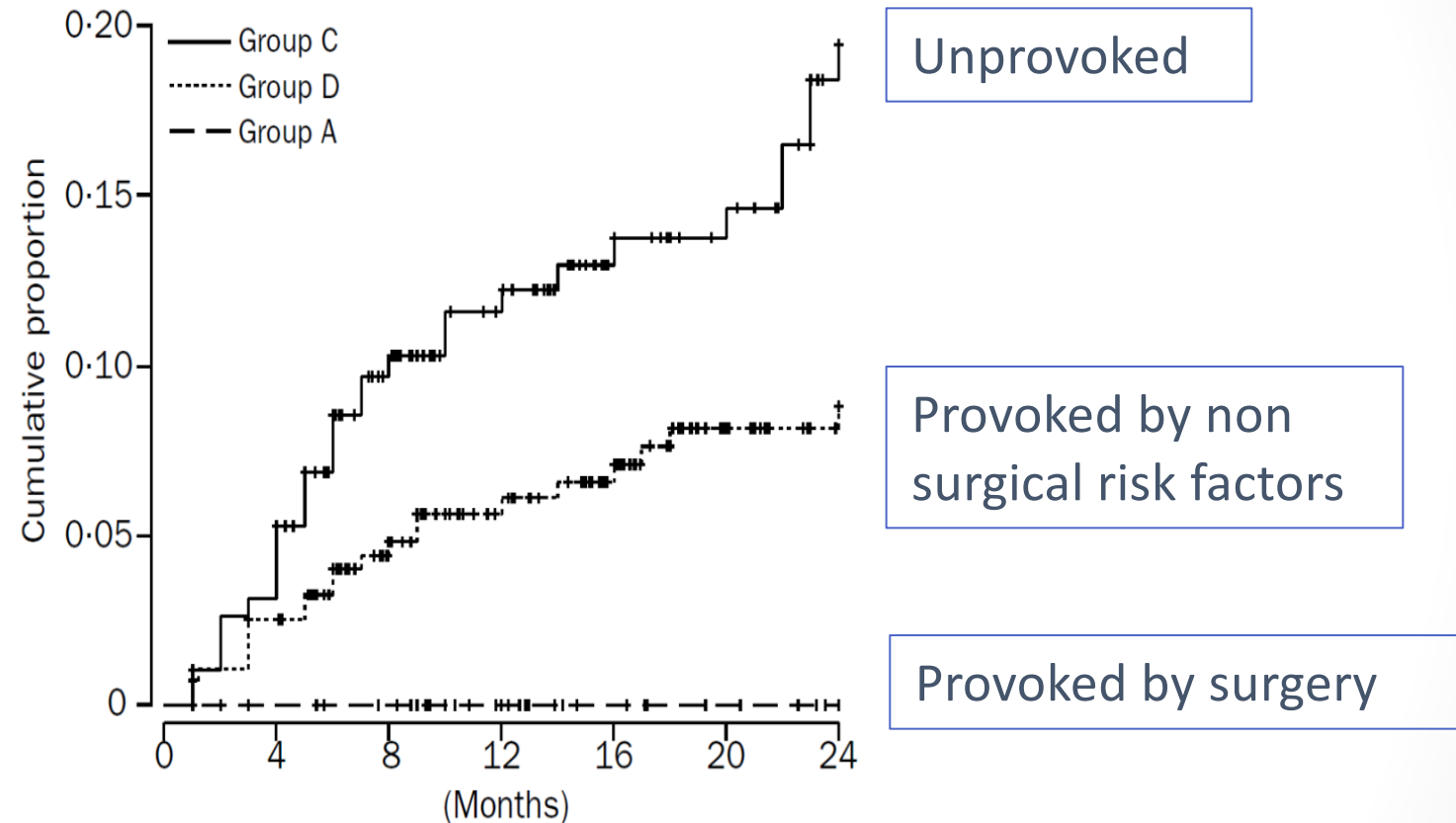
^c Certains déficits en protéine C ou S avec des taux inférieurs à 30 % pourraient être considérés comme thrombophilie majeure.

^d Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).



Impact of clinical risk factors in VTE recurrence

- N=558
- Cumulative proportion of VTE recurrence after cessation of anticoagulant



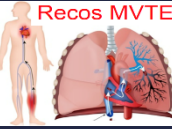
Number at risk

Group C	193	184	153	133	110	98	81
Group D	279	269	235	209	185	155	139
Group A	86	82	79	71	61	58	53

Bilan étiologique

- **Cancer occulte? :**

Pas de recherche systématique, en dehors d'un examen complet, biologie, et dépistage usuel. Sauf en cas de thromboses de sites atypiques : splachnique, membre supérieur, cérébrale, ou de récurrence sous traitement anticoagulant (Grade 2-).



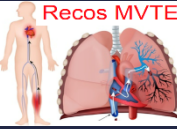
Bilan étiologique

- **Cancer occulte? :**

Pas de recherche systématique, en dehors d'un examen complet, biologie, et dépistage usuel. Sauf en cas de thromboses de sites atypiques : splachnique, membre supérieur, cérébrale, ou de récurrence sous traitement anticoagulant (Grade 2-).

- **Thrombophilie constitutionnelle:** recherche suggérée si

- 1^{er} épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale au 1^{er} degré de thromboses (Grade 2+),
- ETEV récidivant (au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans) (Grade 2+),
- thrombose veineuse non provoquée dans des sites atypiques (splachnique, membre supérieur, cérébrale) (Grade 2+).



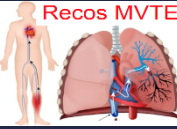
Bilan étiologique

- **Cancer occulte? :**

Pas de recherche systématique, en dehors d'un examen complet, biologie, et dépistage usuel. Sauf en cas de thromboses de sites atypiques : splachnique, membre supérieur, cérébrale, ou de récurrence sous traitement anticoagulant (Grade 2-).

- **Thrombophilie constitutionnelle:** recherche suggérée si

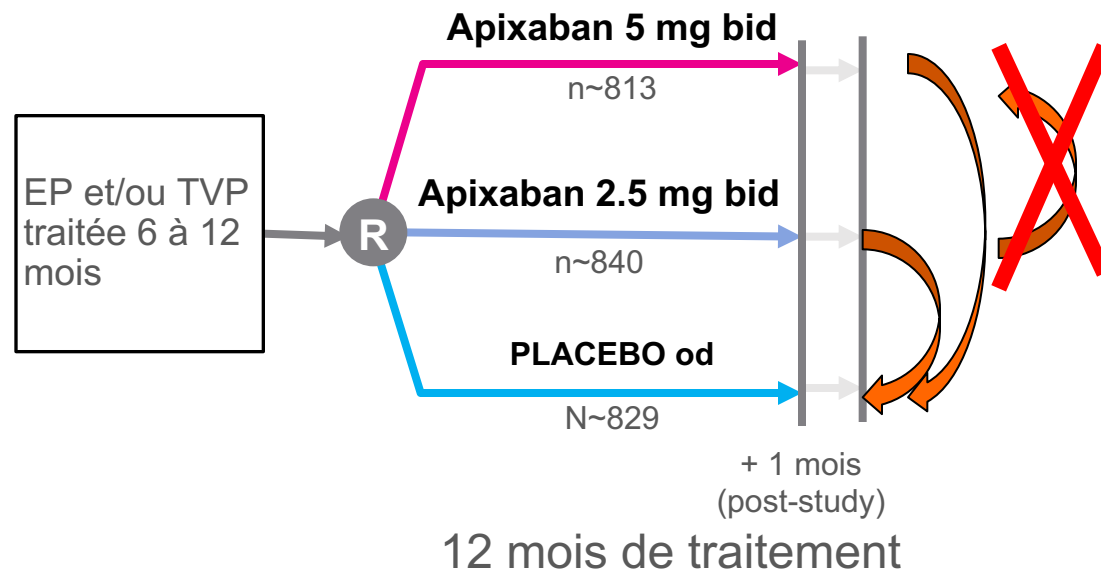
- 1^{er} épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, avant l'âge de 50 ans et avec une histoire familiale au 1^{er} degré de thromboses (Grade 2+),
- ETEV récidivant (au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP et au moins un épisode non provoqué, avant 50 ans) (Grade 2+),
- thrombose veineuse non provoquée dans des sites atypiques (splachnique, membre supérieur, cérébrale) (Grade 2+).
- **SAPL:** 1^{er} épisode de TVP proximale ou d'EP, non provoqué, avant l'âge de 50 ans ou de siège inhabituel ou de MVTE récidivante (Grade 2+).



Extension du traitement: patients at “equipoise”

“Amplify-Ext Study”

N~2,4
88

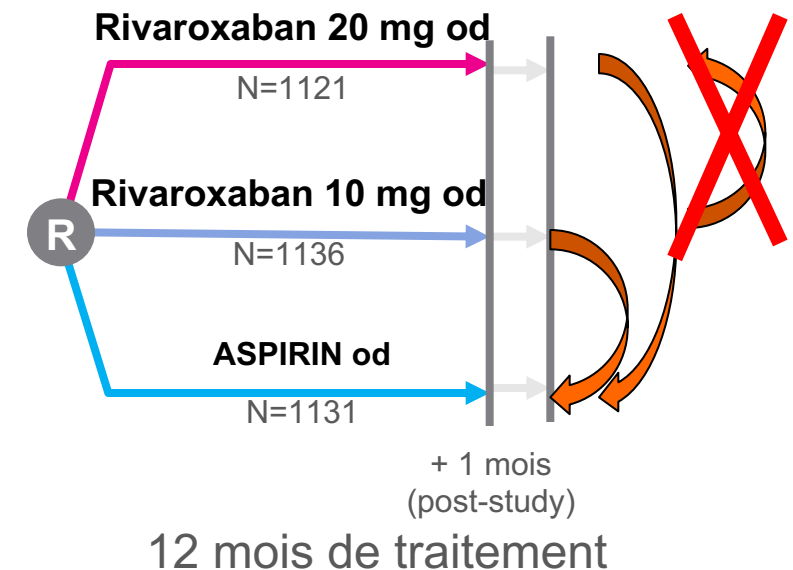


Design: Multicentre, randomized, double-blind, superiority study

AMPLIFY-EXT-investigators, *NEJM* 2013;368(8):699-708

“Einstein-Choice Study”

N~3,3
96



Design: Multicentre, randomized, double-blind, superiority study

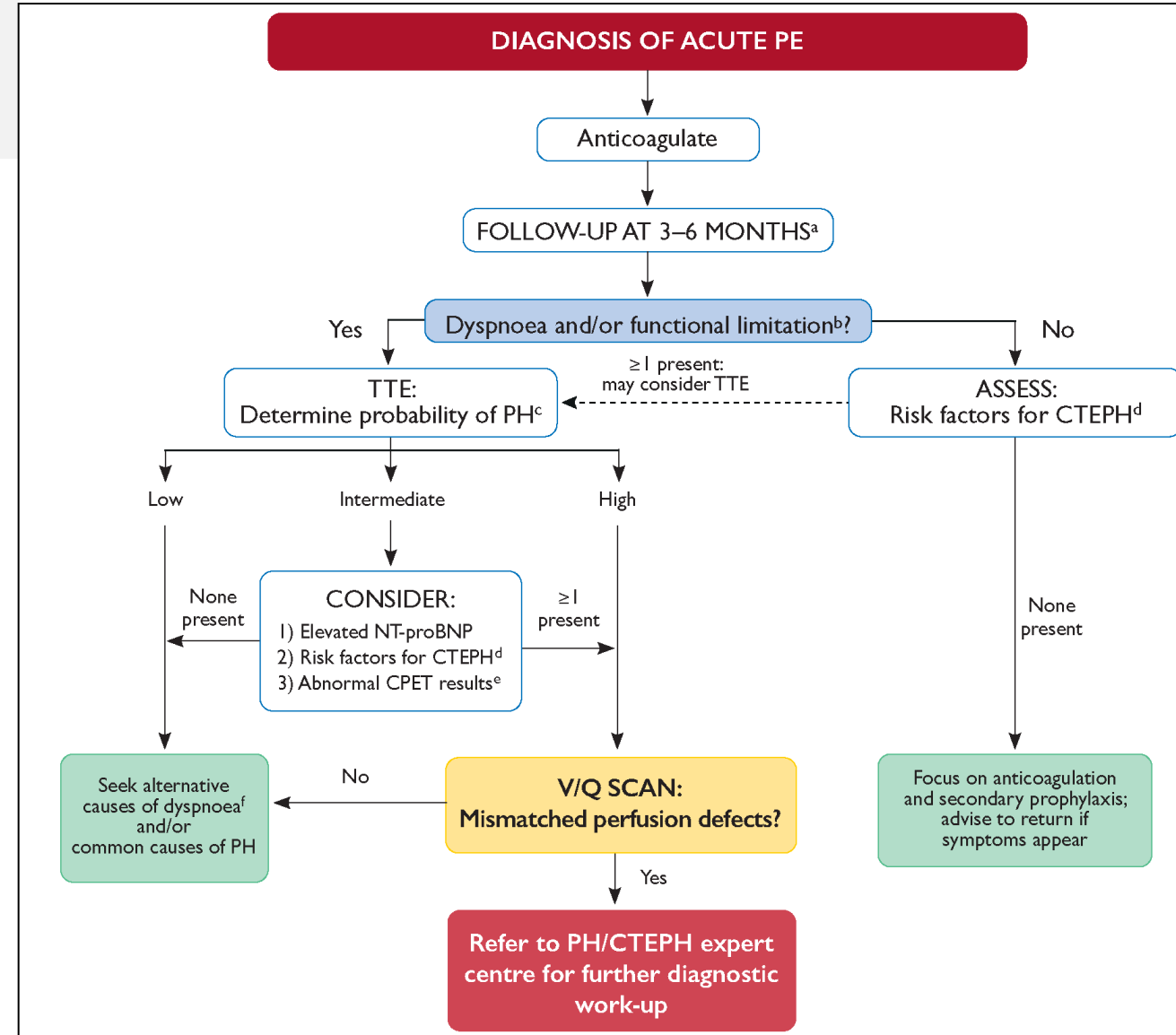
Weitz JI et al, *NEJM* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

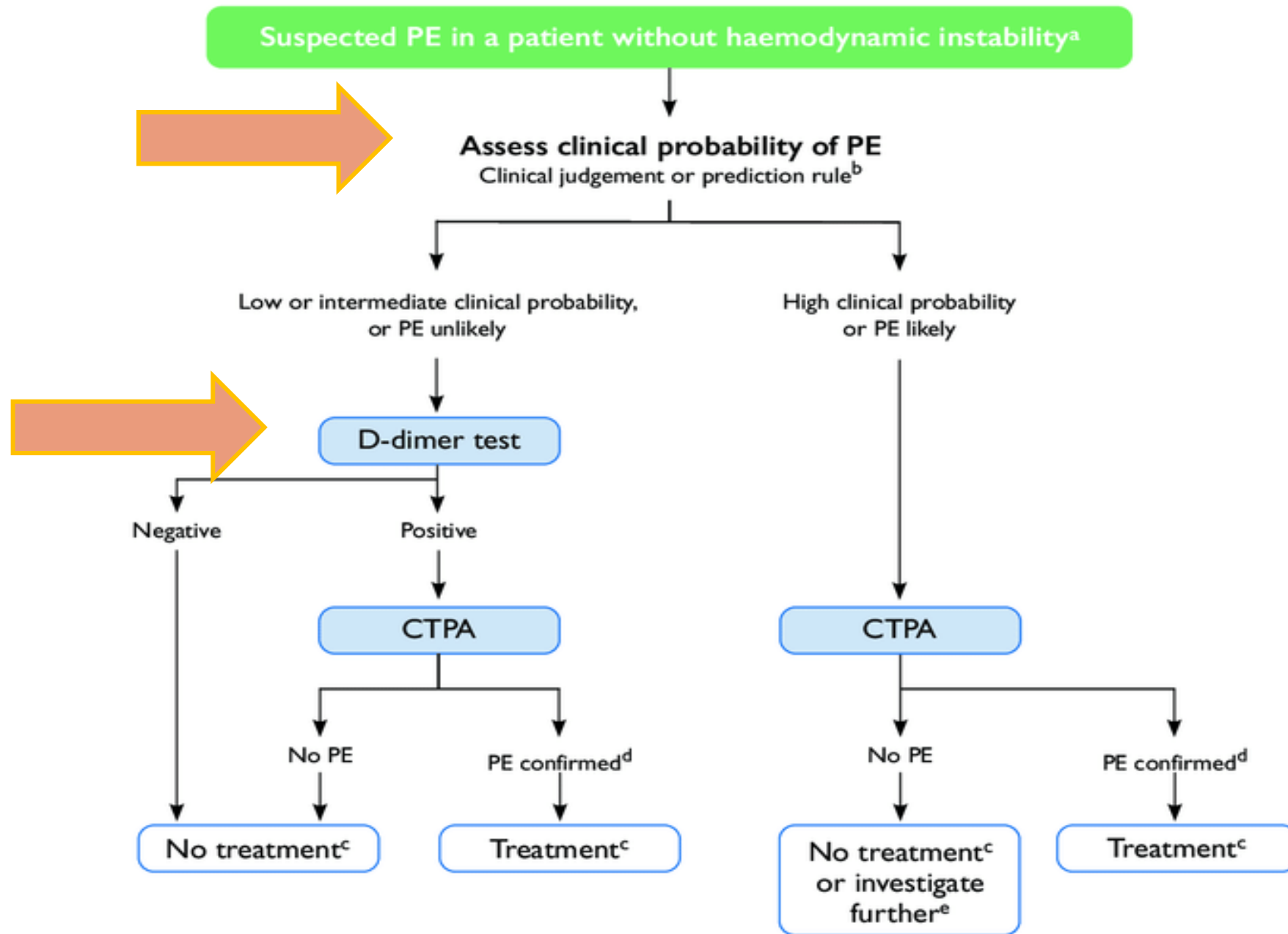
MTEV: Durée du Traitement

Contexte	Exemple	Risque récidive à l'arrêt du traitement (/an)	Durée du traitement	Modification de doses
Facteur de risque majeur temporaire	Chirurgie, trauma	<3%	3 mois	Sans objet
Facteur de risque majeur persistant	Cancer "actif"	7-10%	Tant que le cancer est "actif" ou traité	AOD ½ dose au delà de 6 mois ? (en cours d'investigation)
EP "non provoquée" par un facteur de risque majeur	Env. 50% des EP	>10%	"indéterminée"	AOD ½ dose au delà de 6 mois

Suivi après EP: hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique?

- 1 à 3 % après EP
- A rechercher si persistance de signes, dyspnée
- Echocardiographie
+/- scintigraphie pulmonaire
- Attention si PAPs élevée initialement (>60 mm Hg)

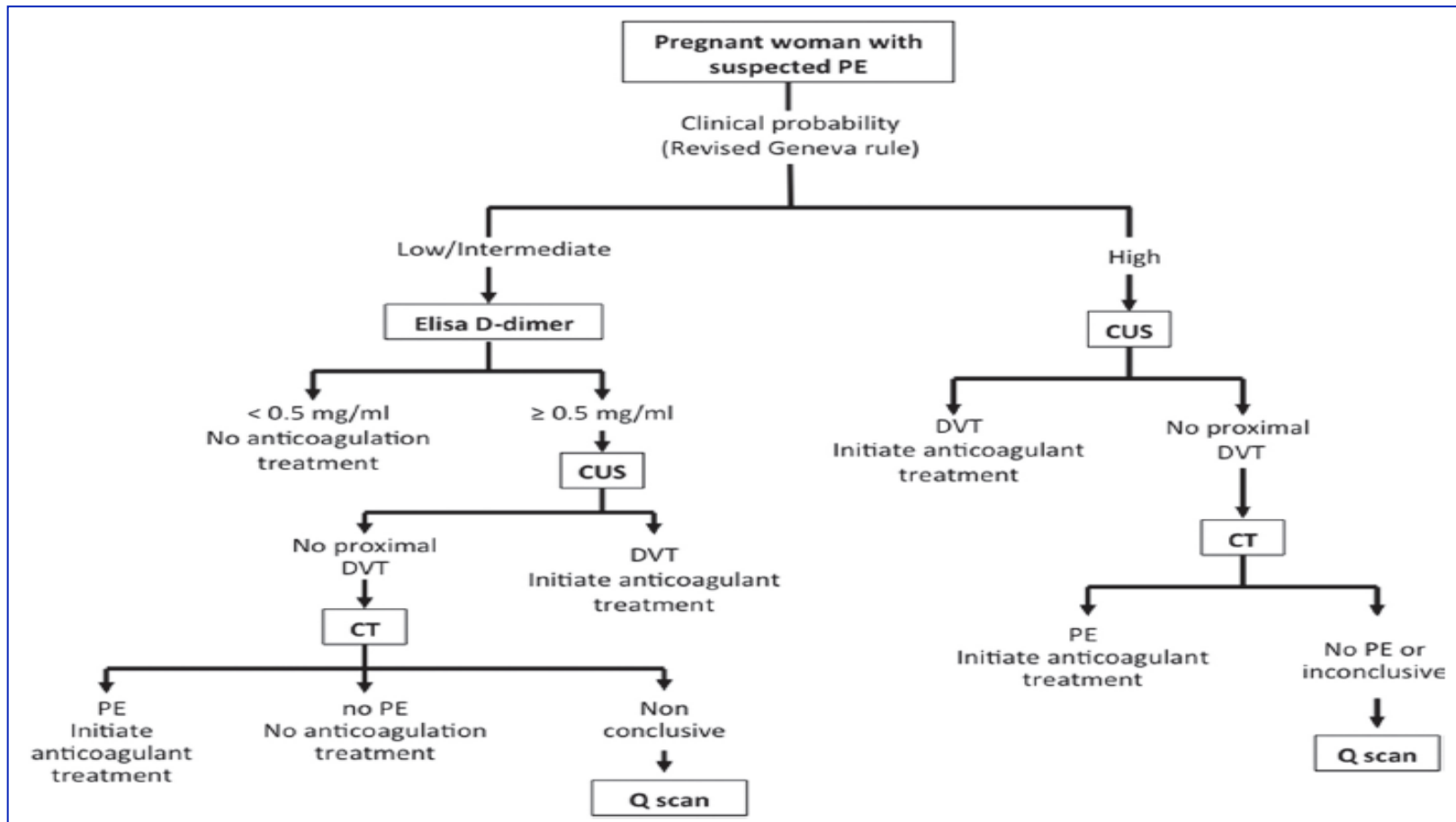




Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy

A Multicenter Prospective Management Outcome Study

Etude CTEP 5



395 patientes incluses

⇒ 7,1 % d'EP confirmée

⇒ 0% d'EP dans les trois
mois de suivi si
stratégie diagnostique
négative

Traitement d'une EP pendant la grossesse :

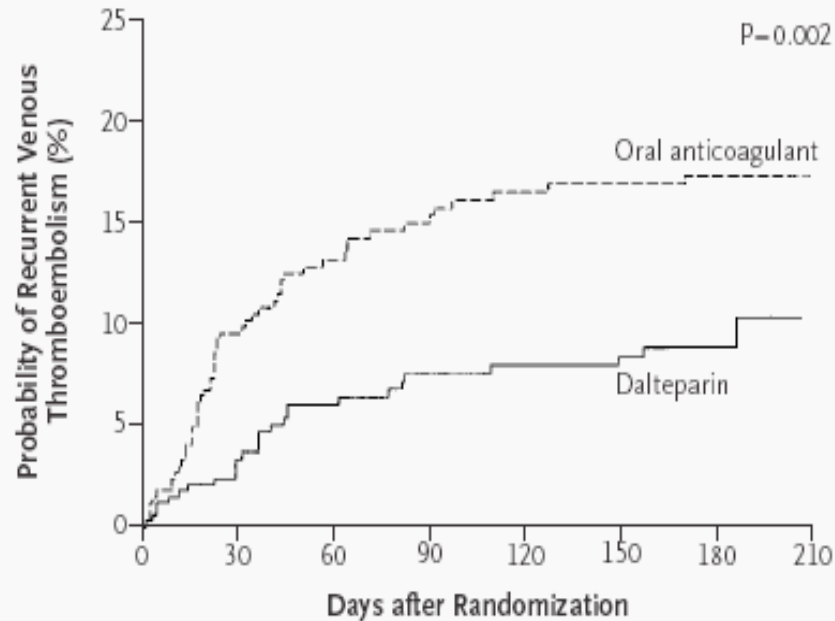
- HBPM
- Quelle dose: adaptée au poids de début de grossesse, selon les mêmes schémas qu'en dehors de la grossesse
- Faut-il surveiller par anti Xa: réservé à certains cas (poids extrêmes, Insuffisance Rénale, haut risque de récurrence)
- Faut-il adapter la dose lors de la prise de poids pendant la grossesse: **NON**
- Faut-il surveiller systématiquement les plaquettes: **NON**

- MVTE provoquée par un facteur de risque :
 - 3 mois et pendant toute la durée de la grossesse et au moins 6 semaines en post-partum
- En postpartum:
 - Relais par AVK (si allaitement*: warfarine ou acénocoumarol)

**BMJ 1977; 1: 1564-5.
J Pediatr 1983; 103: 325-7
Thromb Res. 1989;56:29-36
Eur J Clin Pharmacol. 1981;21:61-64*

Traitement de la MTEV chez un patient ayant un cancer

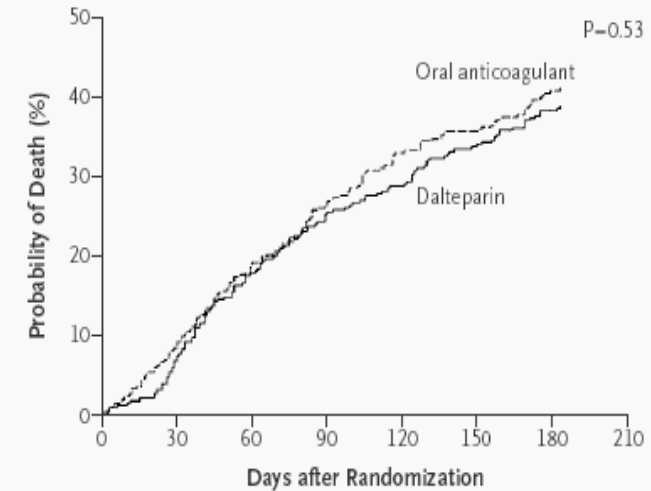
- dalteparine 1 inj/j
- 200 UI/kg/j X 5 sem.
- puis 150 UI/kg/j vs AVK
- 6 mois



No. at Risk

Dalteparin	336	301	264	235	227	210	164
Oral anticoagulant	336	280	242	221	200	194	154

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Symptomatic Recurrent Venous Thromboembolism among Patients with Cancer, According to Whether They Received Secondary Prophylaxis with Dalteparin or Oral Anticoagulant Therapy for Acute Venous Thromboembolism.



No. at Risk

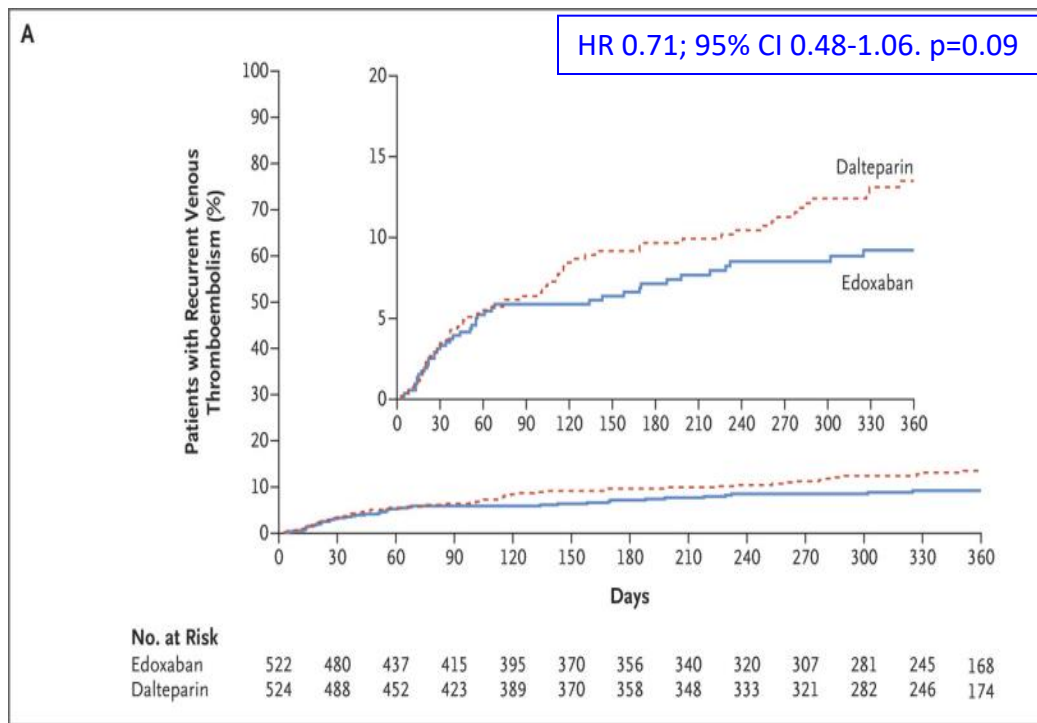
Dalteparin	336	310	274	248	237	220	206
Oral anticoagulant	336	301	268	240	220	211	194

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Death from All Causes among Patients with Cancer, According to Whether They Received Secondary Prophylaxis with Dalteparin or Oral Anticoagulant Therapy for Acute Venous Thromboembolism.

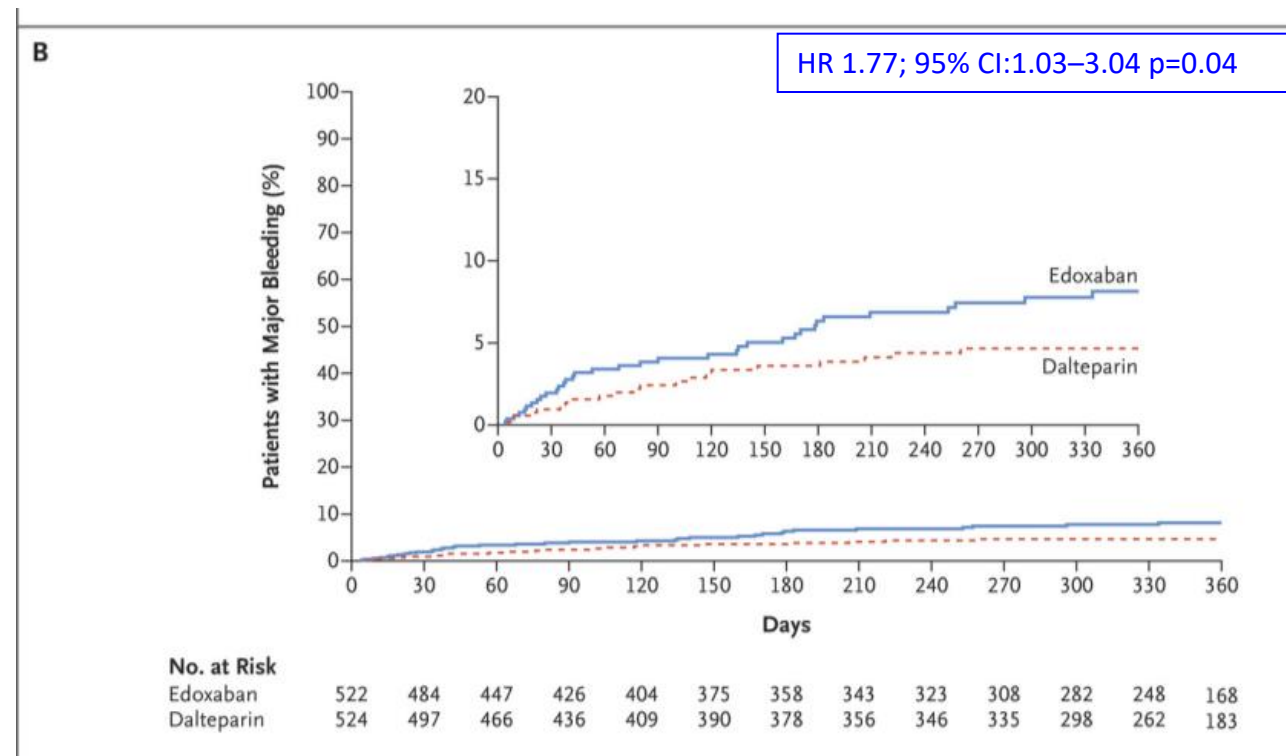
There was no significant difference between the groups (P=0.53 by the log-rank test).

Edoxaban vs HBPM in cancer: HOKUSAI Study

Récidive MVTE



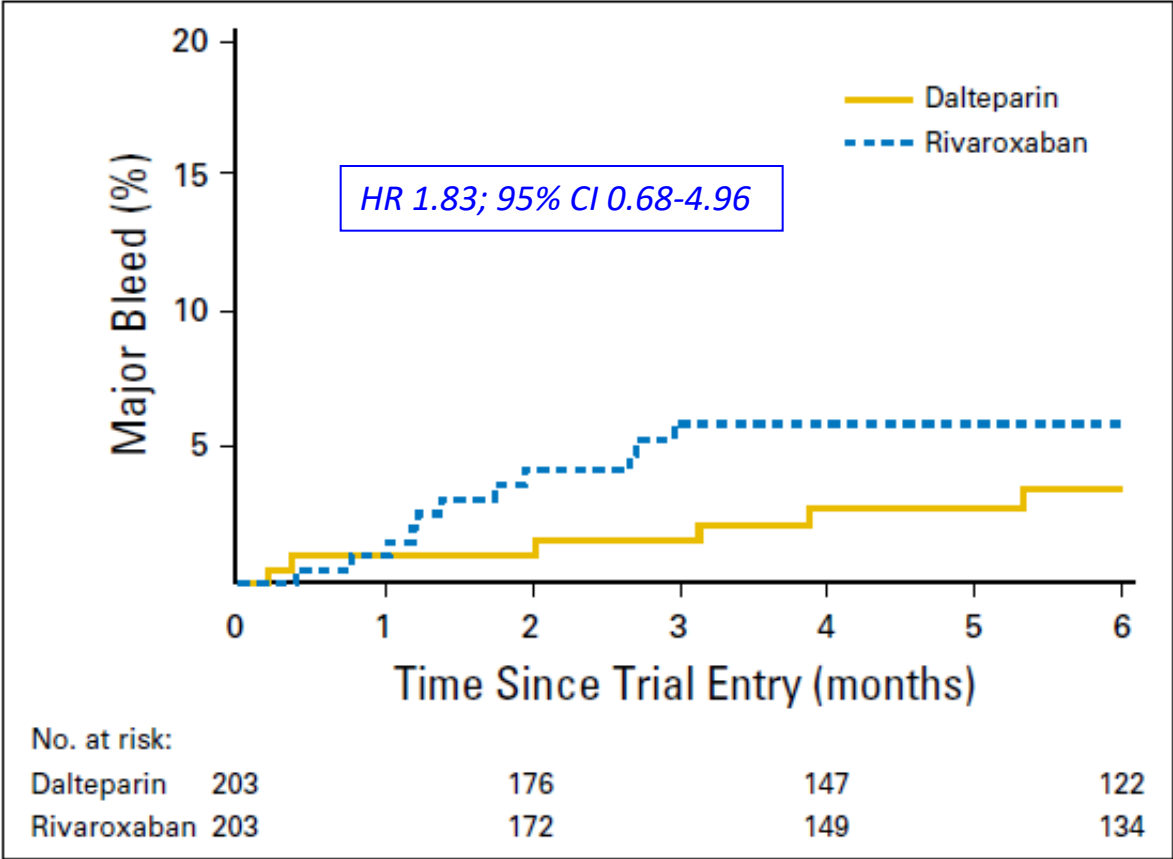
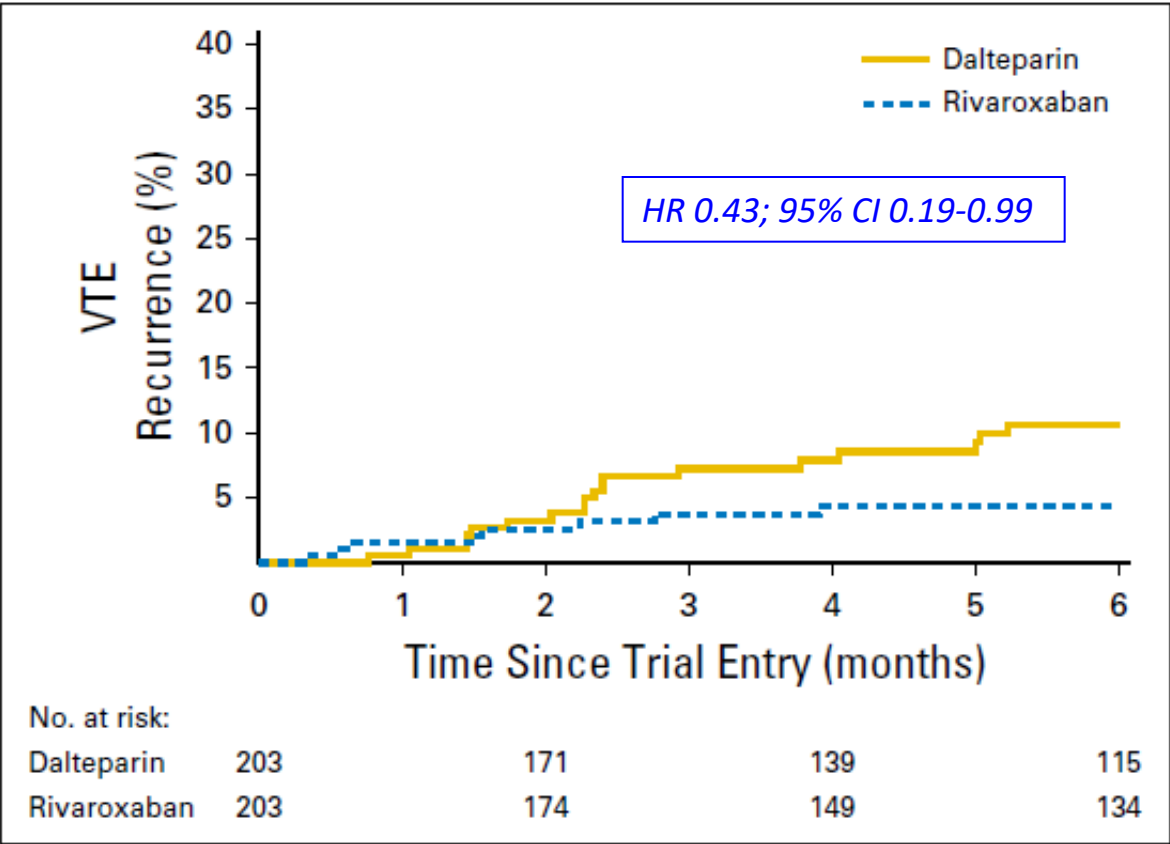
Hémorragies majeures



Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)

J Clin Oncol 2018;36: 2017-23

Annie M. Young, Andrea Marshall, Jenny Thirlwall, Oliver Chapman, Anand Lokare, Catherine Hill, Danielle Hale, Janet A. Dunn, Gary H. Lyman, Charles Hutchinson, Peter MacCallum, Ajay Kakkar, F.D. Richard Hobbs, Stavros Petrou, Jeremy Dale, Christopher J. Poole, Anthony Maraveyas, and Mark Levine

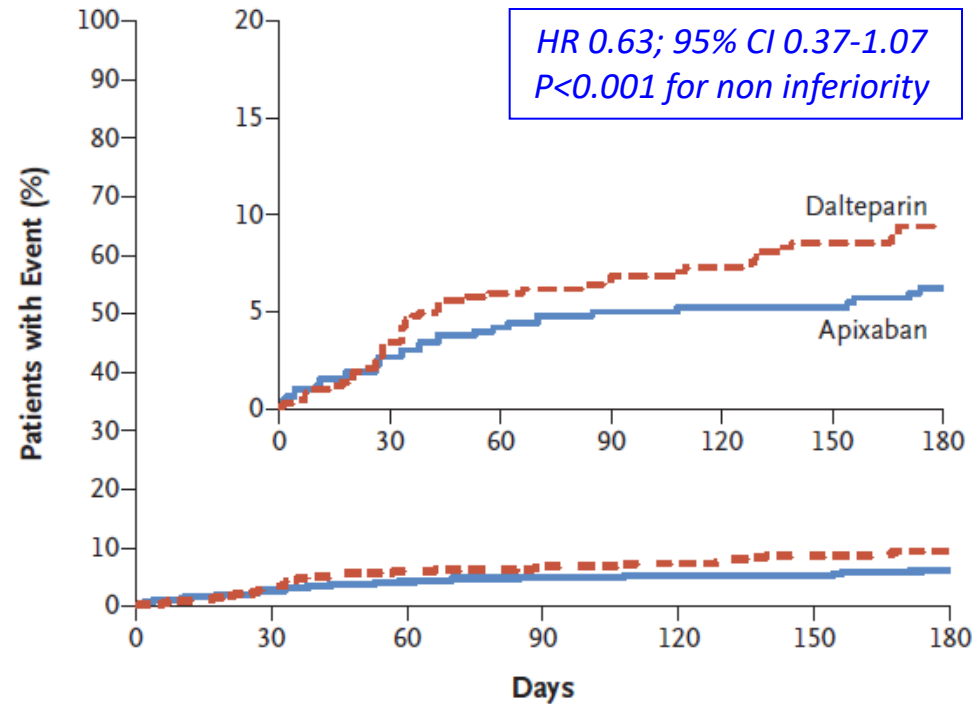


ORIGINAL ARTICLE

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

Agnelli G et al. Caravaggio Study
NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

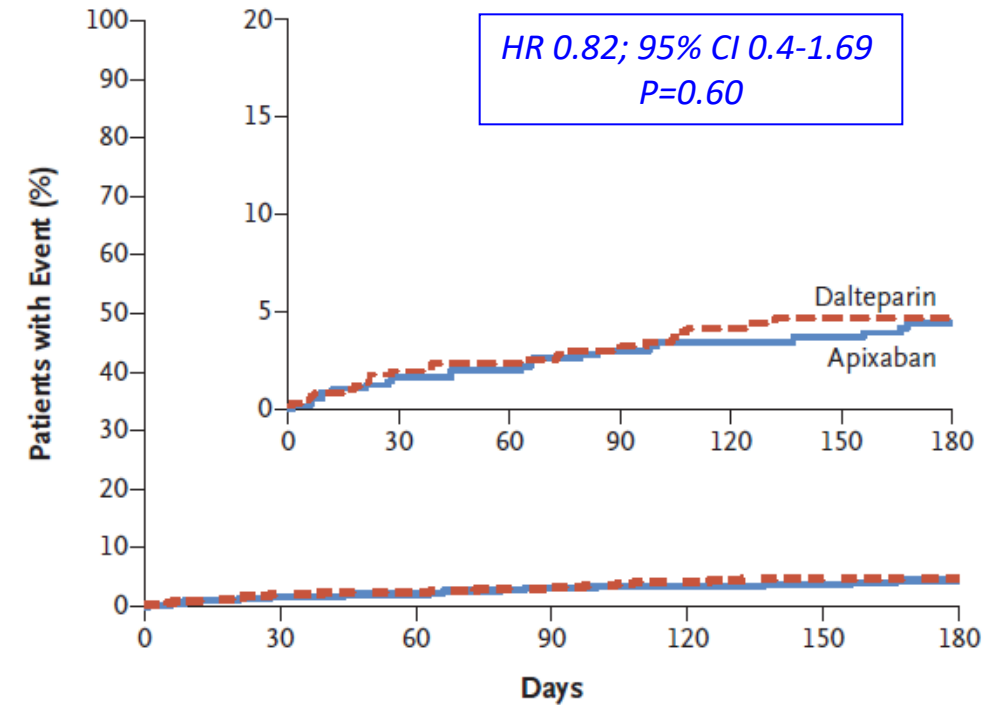
A Recurrent Venous Thromboembolism



No. at Risk

Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217
Apixaban	575	522	481	453	424	399	241

B Major Bleeding



No. at Risk

Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222
Apixaban	575	527	490	458	427	402	238

Hokusai VTE cancer study

Table 4 Major bleeding risk and severity according to cancer type

Cancer type	Edoxaban (<i>n</i> = 522)			Dalteparin (<i>n</i> = 524)		
	Number at risk	Major bleeding <i>n</i> (%)	Severity of presentation category 3 or 4 <i>n</i> (%) ^a	Number at risk	Major bleeding <i>n</i> (%)	Severity of presentation category 3 or 4 <i>n</i> (%) ^a
Brain						
Primary brain tumour	8	1 (12.5)	1	12	0	NA
Brain metastasis	22	1 (4.5)	0	30	3 (10.0)	3 (10.0)
Gastrointestinal ^b	165	21 (12.7)	5 (3.0)	140	5 (3.6)	3 (2.1)
Genitourinary	65	3 (4.6)	0	71	1 (1.4)	1 (1.4)

MTEV et Cancer: AOD vs HBPM

- 4 études, $\geq$ **11** méta-analyses (!!...)

	Récidives MTE	Saignements majeurs	Saignements non majeurs cliniquement significatifs
• Giustozzi et al., JTH 2020 • Tao et al. Eur J Haematol 2020 • Bhatia et al., Am J Cardiol 2020	0.62 (0.43-0.91)	1.31 (0.83-2.08)	1.65 (1.19-2.28)
• Mulder et al., Blood 2020	0.68 (0.39-1.17)	1.36 (0.55-3.35)	1.63 (0.73-3.64)

Traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer:

R16.2 Pour traiter les patients atteints de cancer actif et TVP et/ou EP: **les 6 premiers mois**

- il est recommandé une HBPM sans relais par AVK (Grade 1+).
- il est recommandé un traitement par apixaban (Grade 1 +)
- en alternative, sauf cancer digestif ou uro-génital, il est suggéré d'utiliser un traitement par edoxaban* (Grade 2+)
- en alternative, sauf cancer digestif ou uro-génital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2 +)

Après 6 mois: il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant lorsque le cancer est actif

Interaction des AOD avec le traitement du cancer?

Conclusion

- Algorithmes de prise en charge de l'embolie pulmonaire selon le risque de mortalité sont bien définis
- Prise en charge initiale doit rester hospitalière: diagnostic difficile, évaluation du risque.
- Pour les patients à faible risque: prise en charge ambulatoire possible, mais nécessite la mise en place de consultations post-urgences et de suivi.
- Les AOD participent à une simplification du traitement
- Parcours de soins pour le suivi de ces patients, en particulier:
 - Discussion de la durée du traitement, et place des AOD à demi-dose
 - En cas de traitement prolongé: évaluation régulière du bénéfice-risque du traitement
 - Surveillance biologique sous AOD (foie, rein): tous les 12 à 18 mois (âge, comorbidités)