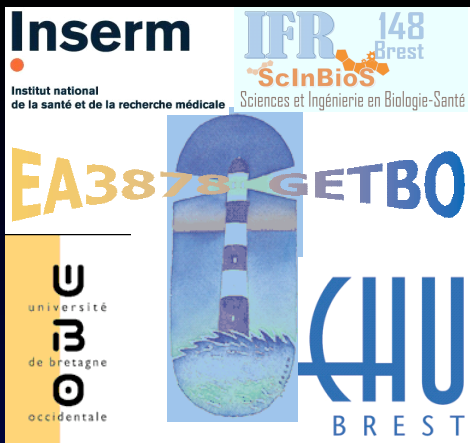




EMBOLIE PULMONAIRE

Durée de traitement

Francis Couturaud

EA3878, GETBO, IFR148, CIC INSERM 502

Département de médecine interne et pneumologie

CHU Cavale Blanche, Brest

Liens d'intérêt

Participation en tant de co-investigateur : BMS, Boehringer, BMS, Bayer, GSK, Novartis, Daiishi

INTRODUCTION

- Embolie pulmonaire (EP) et thrombose veineuse profonde (TVP) :
 - 2 expressions cliniques d'une même entité, la MVTE
- Risques :
 - récurrence mortelle
 - récurrence non mortelle
 - risque de séquelles à long terme (PTS et HTAP)
- Phase initiale de traitement :
 - Grade A principalement
- Phase de prévention secondaire :
 - **durée de traitement** : discutée
 - intensité : discutée
 - Modalités : AOD (anticoagulants oraux directs)

Réduction de la durée de traitement

4 - 6 semaines versus 3 - 6 mois

Chez l'ensemble patients

Etudes	Suivi	Taux de récurrence thrombo-embolique		OR
		Traitement court *	Traitement long *	
B.T.S.	12 mois	7,8% (28/358)	4,0% (14/354)	2,0
Levine	11 mois	11,5% (12/104)	6,8% (7/103)	1,7
Schulman	24 mois	18,1% (80/442)	9,5% (43/456)	1,9

Différence identique que la MVTE soit provoquée ou non

Mais MVTE non provoquées récidivent 2 fois plus que les provoquée

MVTE idiopathique: Traitement de longue durée
3 mois AVK initiaux
puis AVK 2 ans / placebo 2 ans *(Kearon, 1999)*

Suivi*	Placebo 2 ans	AVK 2 ans	Après 2 ans
	<u>Récidive thrombo-embolique</u>		
10 mois	21,4 %	1,3 %	?
	<u>Hémorragie grave</u>		
10 mois	0 %	3,8 %	

MVTE idiopathique: Traitement de longue durée

3 mois AVK initiaux puis AVK 2 ans / placebo 2 ans *(Kearon, 1999)*

Suivi*	Placebo 2 ans	AVK 2 ans	Après 2 ans
<u>Récidive thrombo-embolique</u>			
10 mois	21,4 %	1,3 %	?
<u>Hémorragie grave</u>			
10 mois	0 %	3,8 %	

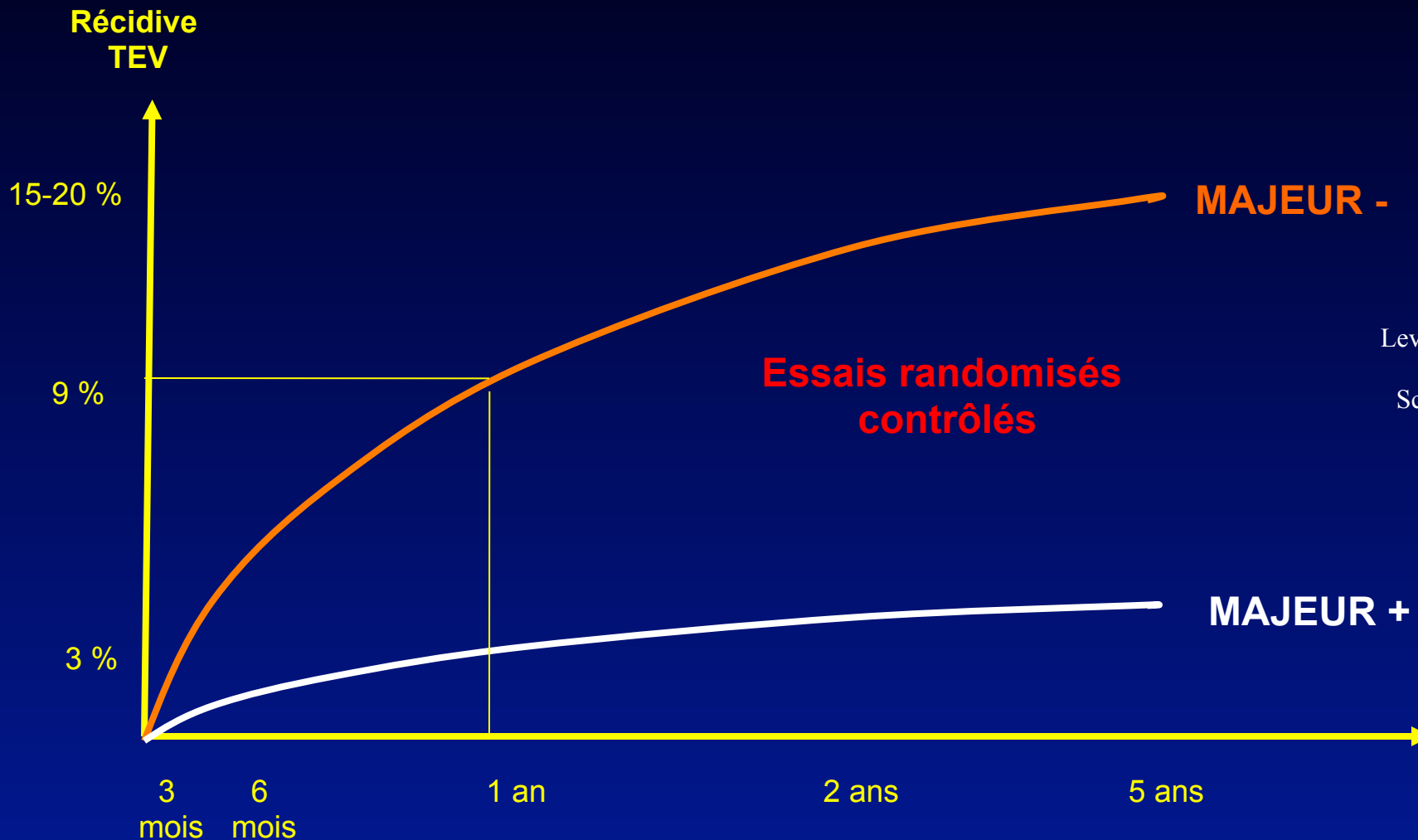
*Etude interrompue précocement

Avec ou sans thrombophilie *(Kearon, Blood 2008)*

→ **3 MOIS INSUFFISANT**

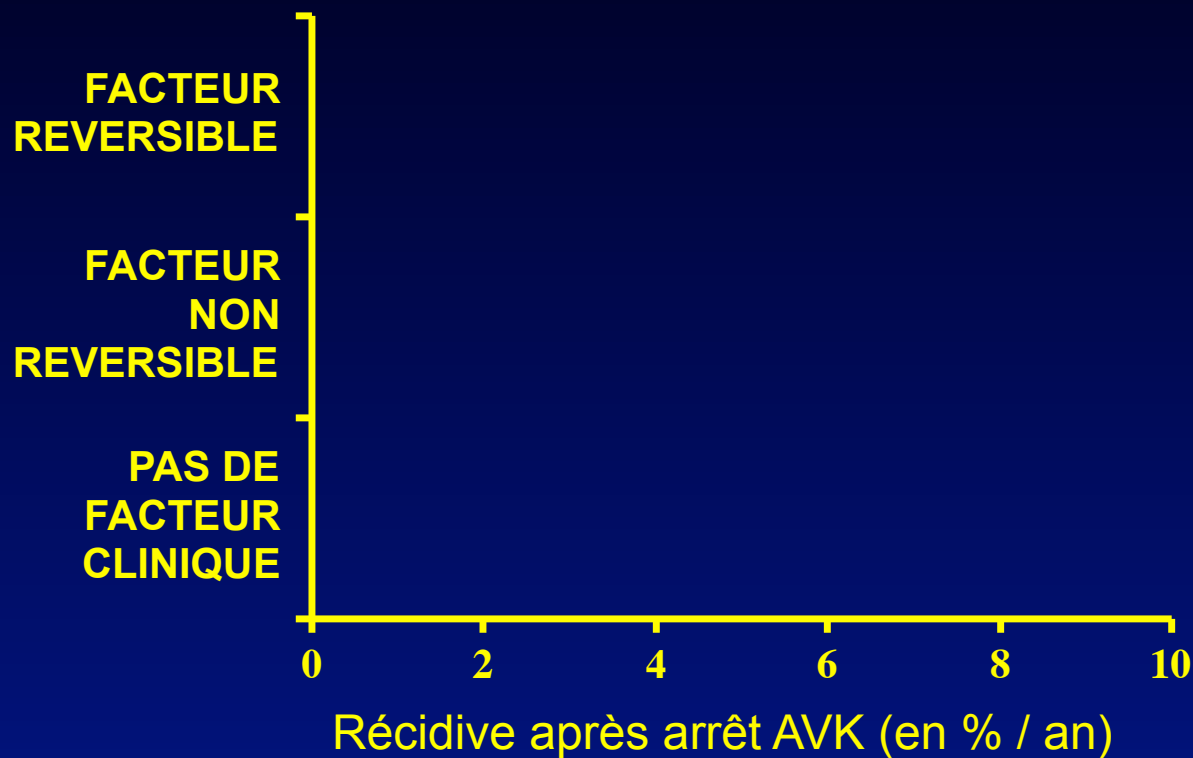
RÉCIDIVE APRÈS ARRÊT DE TRAITEMENT

Facteur « provoquant majeur » / « non provoquant majeur »

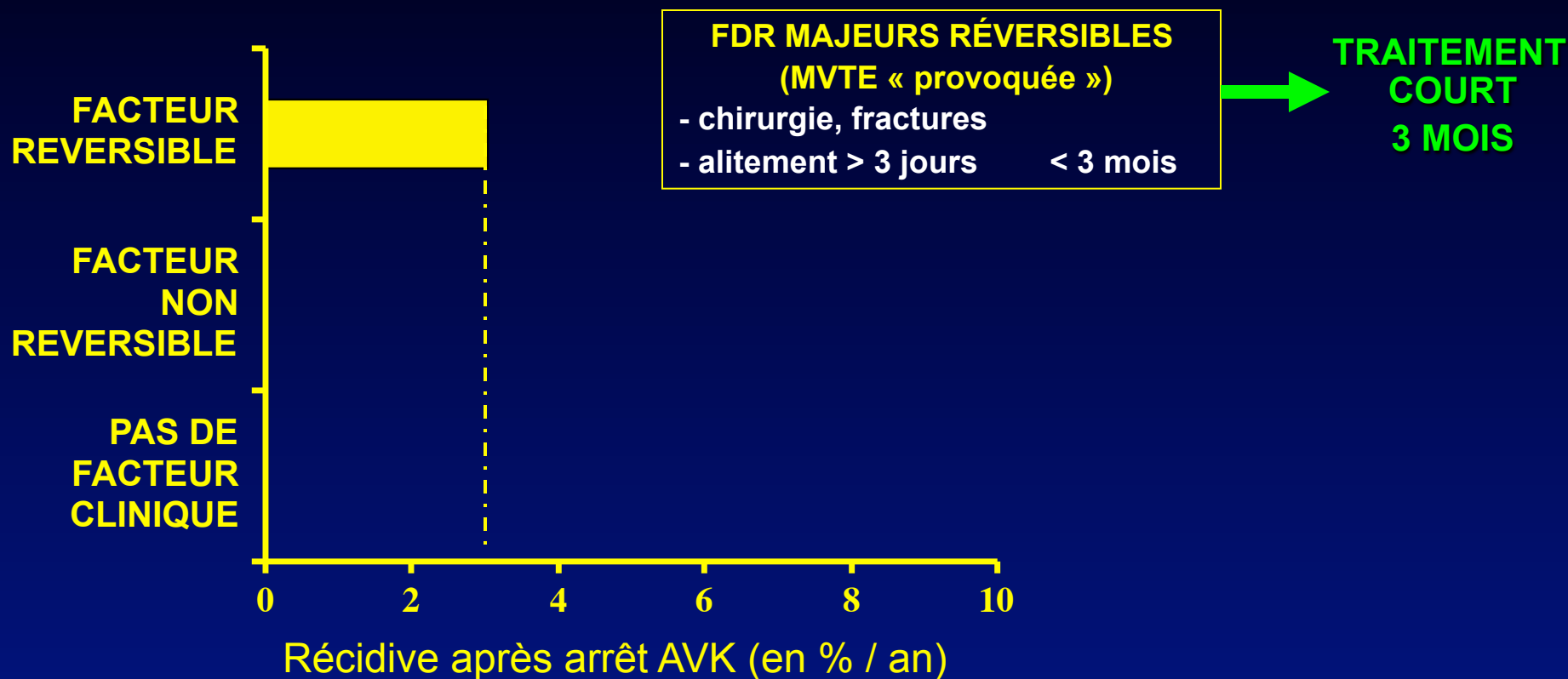


Levine, TH 1995
BTS 1992
Schulman 1995
Kearon 1999
Agnelli 2004

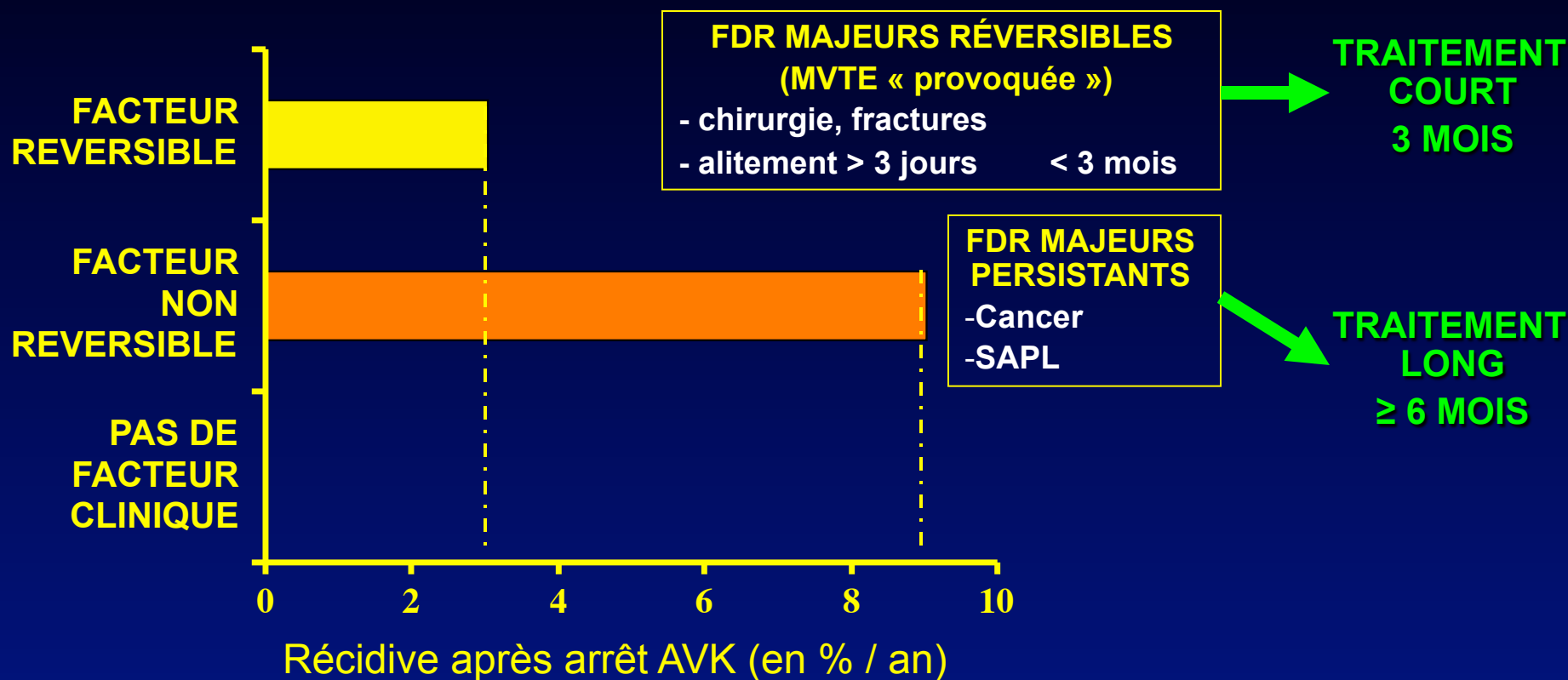
PARAMÈTRES DÉTERMINANTS



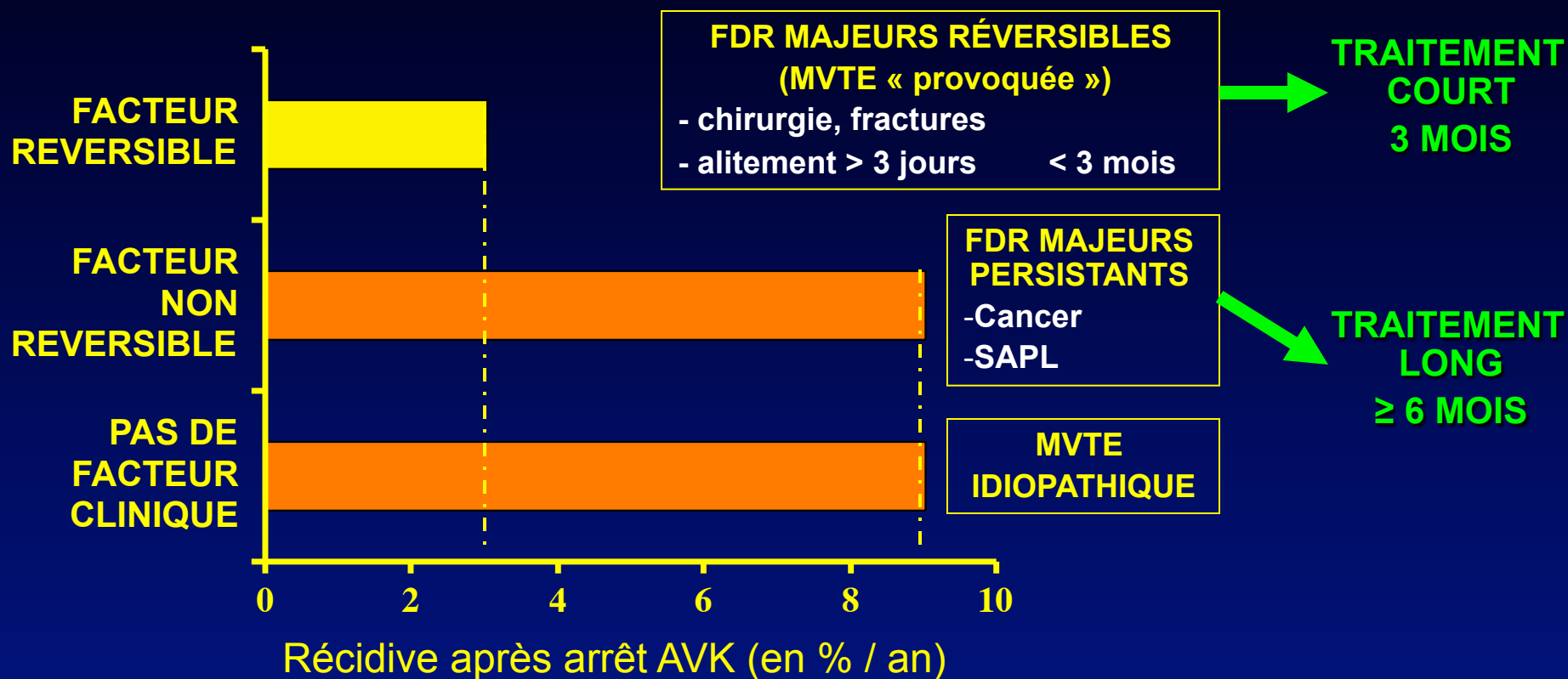
PARAMÈTRES DÉTERMINANTS



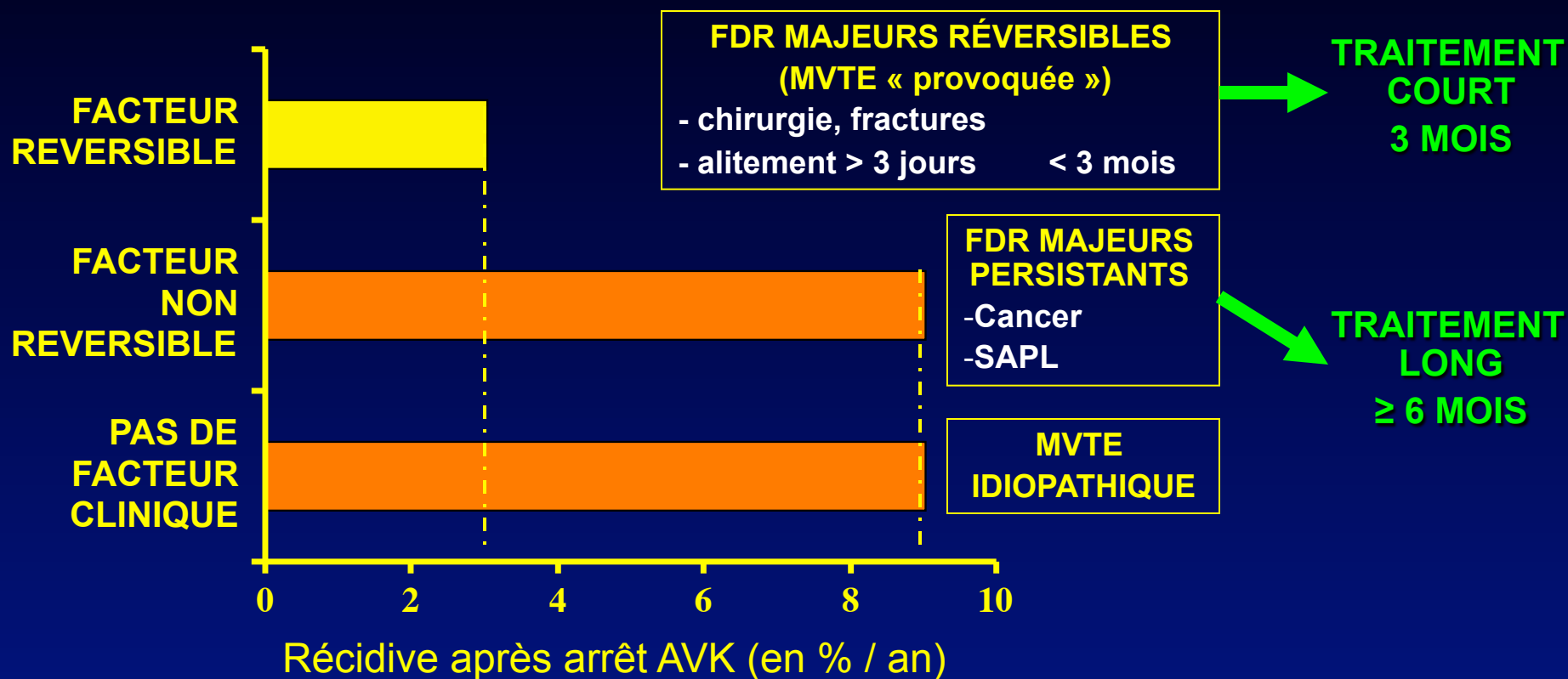
PARAMÈTRES DÉTERMINANTS



PARAMÈTRES DÉTERMINANTS

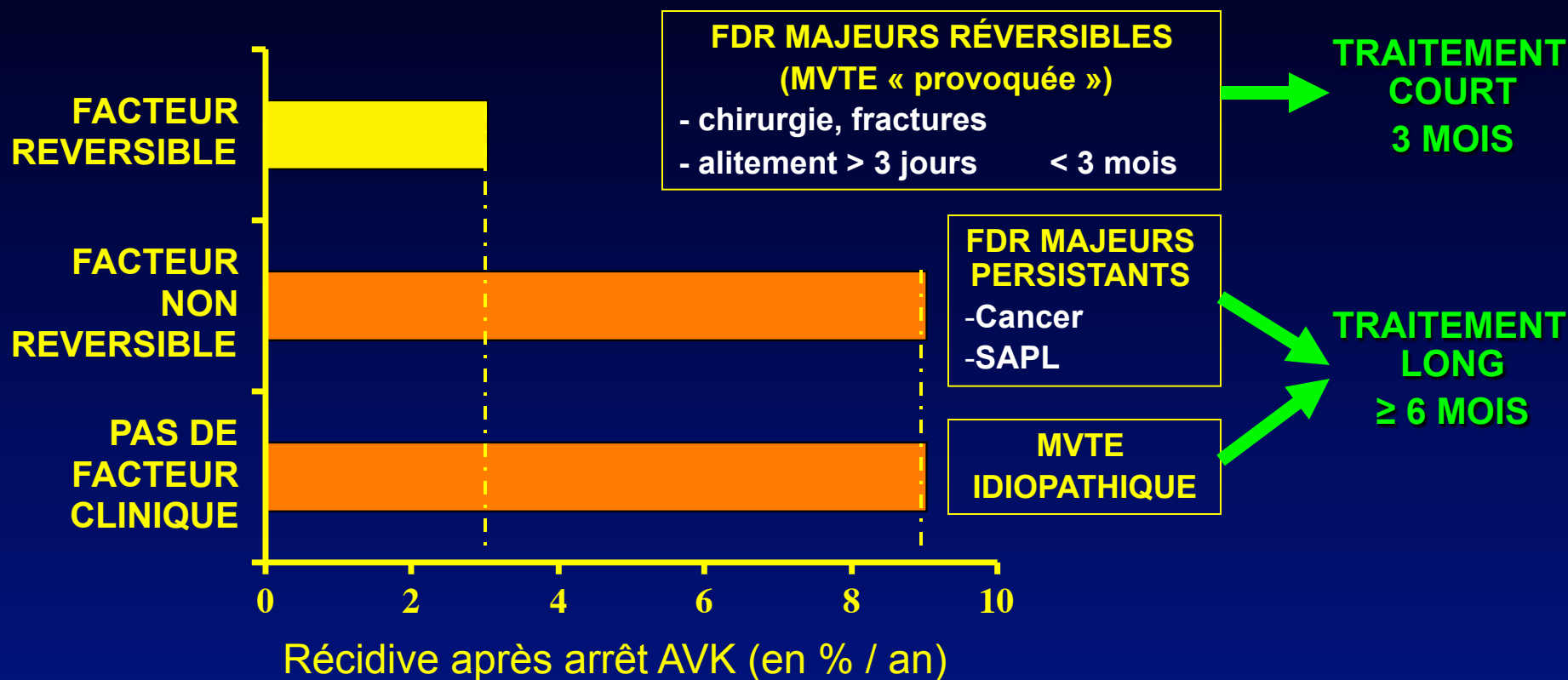


PARAMÈTRES DÉTERMINANTS



AVEC OU SANS THROMBOPHILIE (mineur)

PARAMÈTRES DÉTERMINANTS



AVEC OU SANS THROMBOPHILIE (mineur)

PARAMÈTRES MODULATEURS

Risque
de
récidive

x 3

x 2

x 1

THROMBOPHILIE

THROMBUS RÉSIDUEL

D-DIMÈRES

AUTRES (sexe, hormones, âge....)

REVERSE
RIETE
AUTRICHE
FARIVE
BREST....

Indépendants?

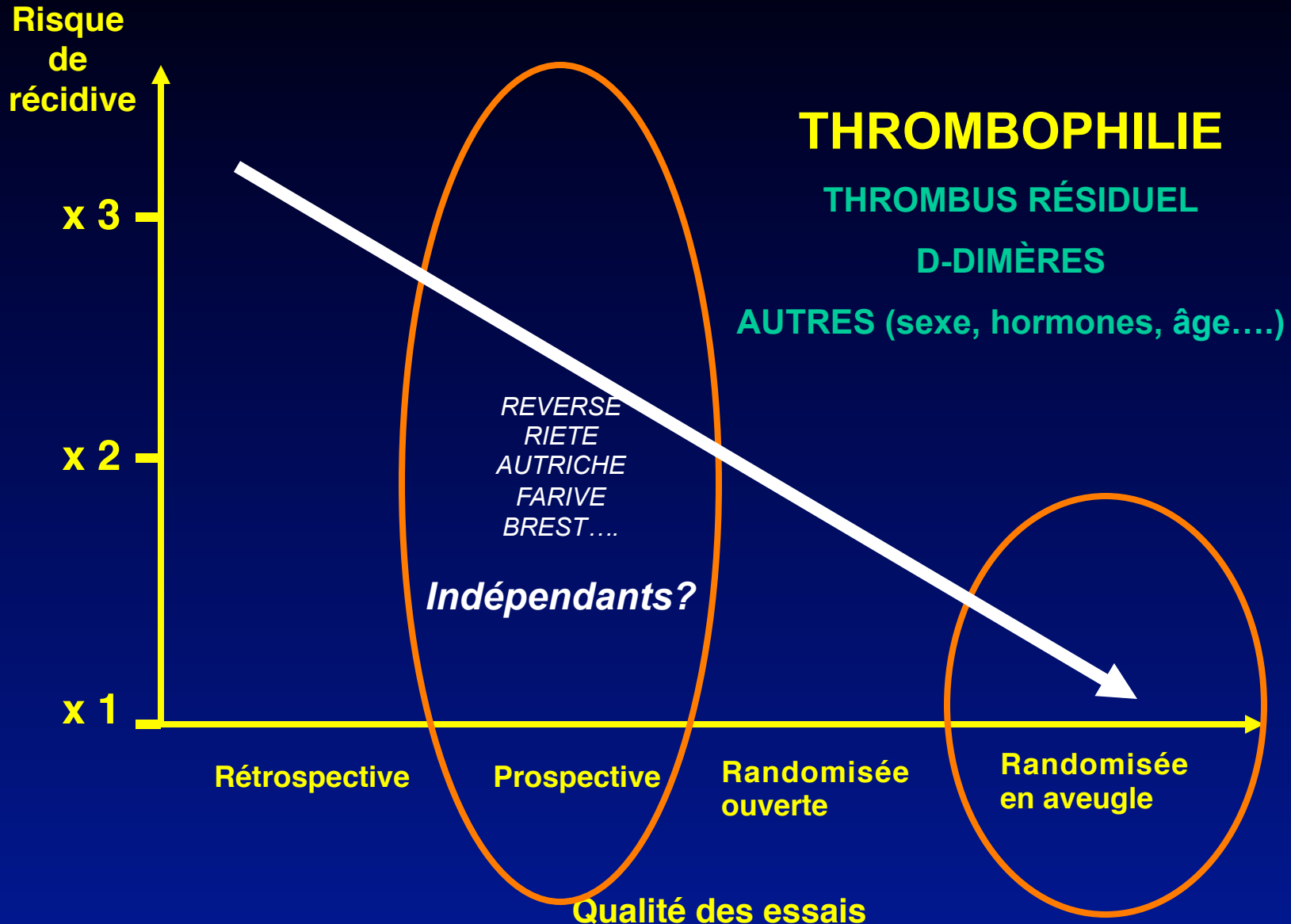
Rétrospective

Prospective

Randomisée
ouverte

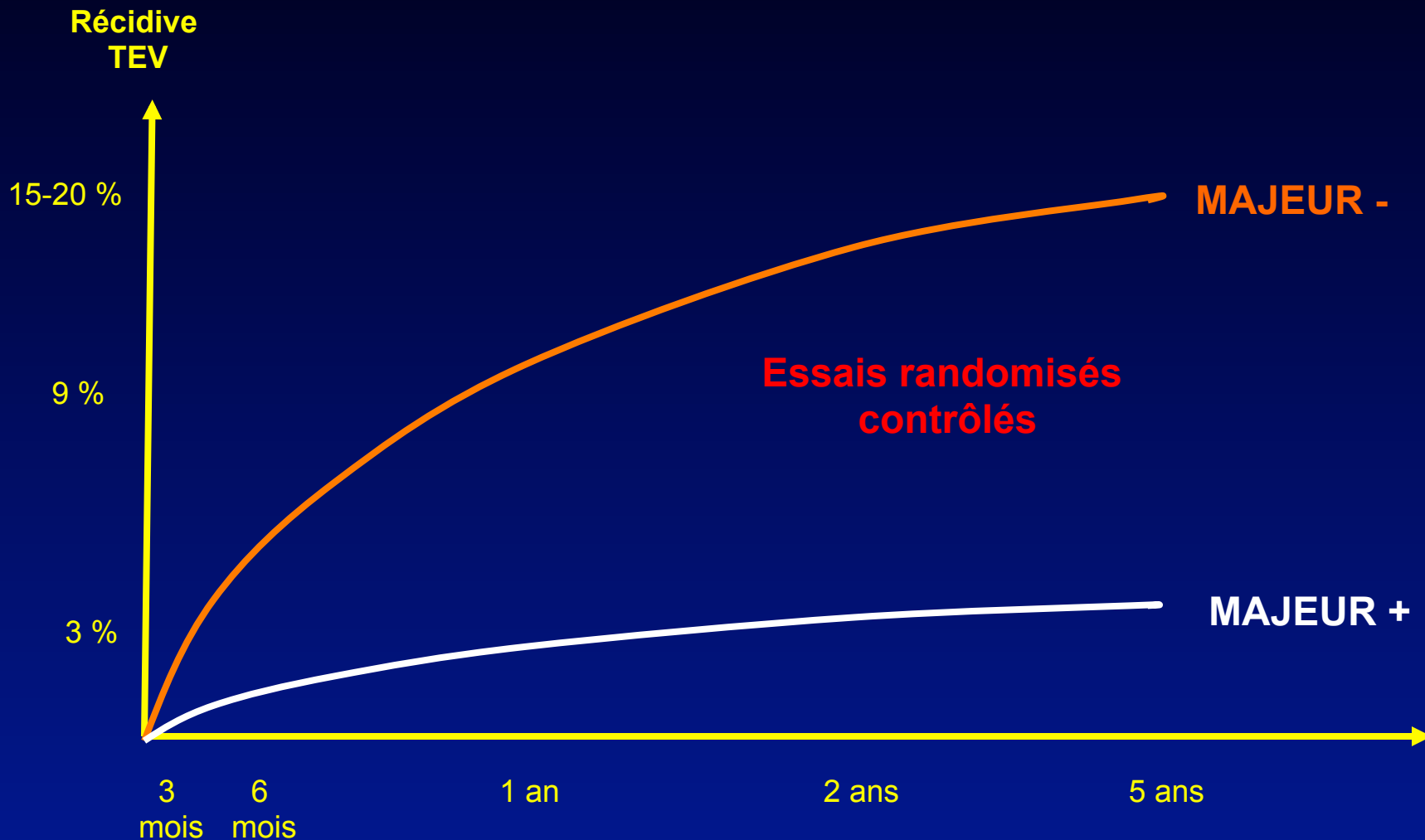
Randomisée
en aveugle

Qualité des essais



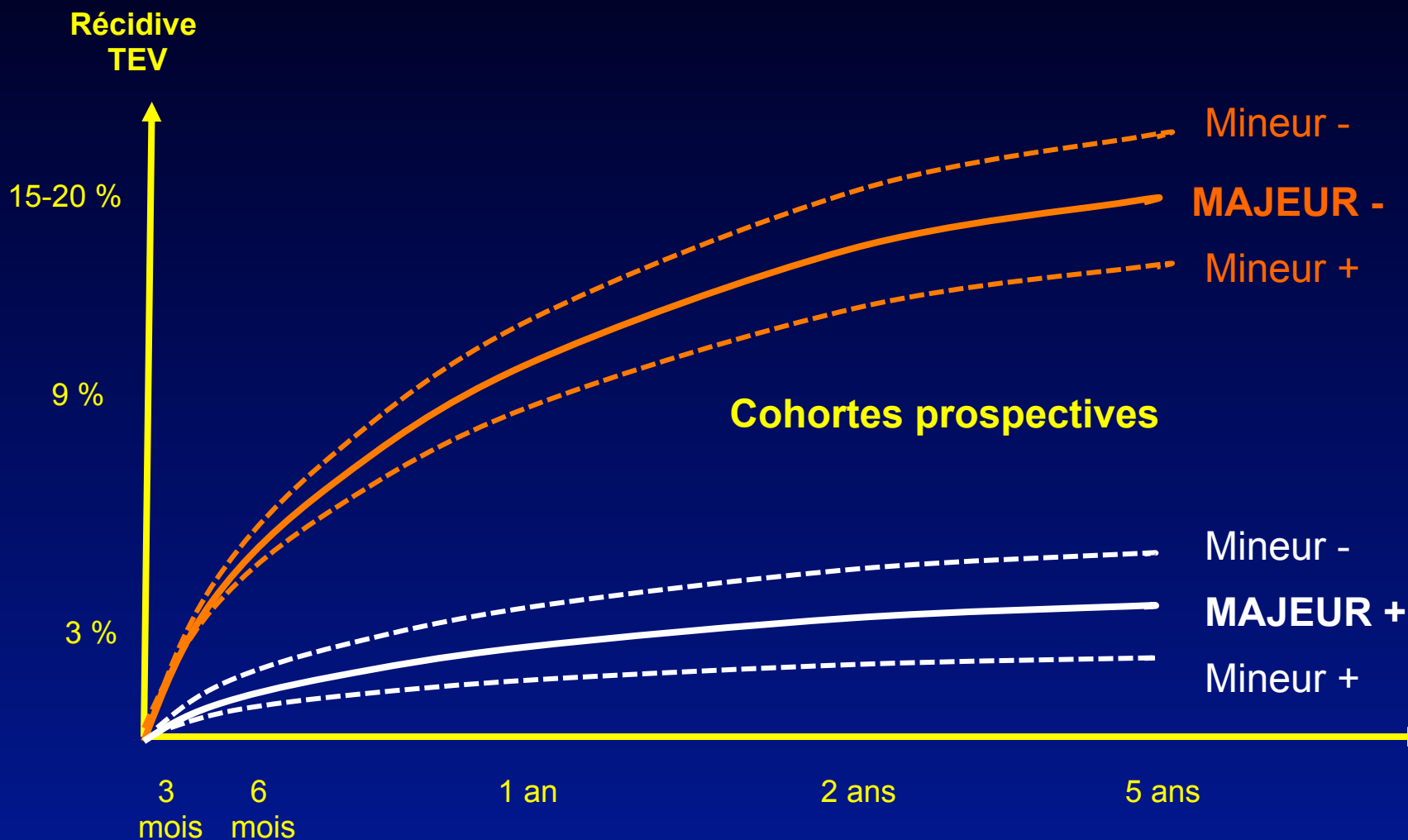
FRÉQUENCE D'UNE RÉCIDIVE APRÈS ARRÊT DE TRAITEMENT

Facteur « provoquant majeur » / « non provoquant majeur »



FRÉQUENCE D'UNE RÉCIDIVE APRÈS ARRÊT DE TRAITEMENT

Facteur « provoquant majeur » / « non provoquant majeur »



PARAMÈTRES MODULATEURS

THROMBOPHILIES

Mineures

- Mutation Leiden hétérozygote
- Mutation prothrombine hétérozygote
- Homocystéine
- Facteur VIII
- Déficit protéine C, S

(Kearon, 1999, Eichinger, 1997, Lindmarker, 1999, Ridker, 2004, Kearon 2004)

(Ridker, 1995, Simioni, 1997, Ridker 2003)

(Miles, 2001; Margaglione, 1998; De Stephano, 1999)

RISQUE x 1

PARAMÈTRES MODULATEURS

THROMBOPHILIES

Mineures

- Mutation Leiden hétérozygote
- Mutation prothrombine hétérozygote
- Homocystéine
- Facteur VIII
- Déficit protéine C, S

(Kearon, 1999, Eichinger, 1997, Lindmarker, 1999, Ridker, 2004, Kearon 2004)

(Ridker, 1995, Simioni, 1997, Ridker 2003)

(Miles, 2001; Margaglione, 1998; De Stephano, 1999)

RISQUE x 1

Incertaines

- Facteur V Homozygote ?
- Facteur V + Mutation prothrombine ?

RISQUE x 1- 2 ?

PARAMÈTRES MODULATEURS

THROMBOPHILIES

~~Mineures~~

- ~~• Mutation Leiden hétérozygote~~
- ~~• Mutation prothrombine hétérozygote~~
- ~~• Homocystéine~~
- ~~• Facteur VIII~~
- ~~• Déficit protéine C, S~~

(Kearon, 1999, Eichinger, 1997, Lindmarker, 1999, Ridker, 2004, Kearon 2004)

(Ridker, 1995, Simioni, 1997, Ridker 2003)

(Miles, 2001; Margaglione, 1998; De Stephano, 1999)

RISQUE x 1

~~Incertaines~~

- ~~• Facteur V Homozygote ?~~
- ~~• Facteur V + Mutation prothrombine ?~~

RISQUE x 1- 2 ?

PARAMÈTRES MODULATEURS

THROMBOPHILIES

~~Mineures~~

- Mutation Leiden hétérozygote
- Mutation prothrombine hétérozygote
- Homocystéine
- Facteur VIII
- Déficit protéine C, S

(Kearon, 1999, Eichinger, 1997, Lindmarker, 1999, Ridker, 2004, Kearon 2004)

(Ridker, 1995, Simioni, 1997, Ridker 2003)

(Miles, 2001; Margaglione, 1998; De Stephano, 1999)

RISQUE x 1

~~Incertaines~~

- Facteur V Homozygote ?
- Facteur V + Mutation prothrombine ?

RISQUE x 1- 2 ?

~~Majeures~~

- Déficit Antithrombine
- Syndrome des antiphospholipides

RISQUE x 2 à 4

PARAMÈTRES MODULATEURS

Thombus résiduel membres inférieurs ??

Données contradictoires; 50% des patients gardent des séquelles

Études prospectives : **Risque x 2** (*Piovella Prandoni, Cosma*)

Études randomisées : **Risque x 1** (*Schulman 1995, Kearon 1999, Levine 1995*)

Thombus résiduel pulmonaire ??

HTP post-embolique (2 à 4% après EP)

Récidive +++ Mortalité +++ (*Fedullo, 2001*)

Anticoagulation à vie

Le traitement curatif : thrombo-endartériectomie

SCORES « DASH », « RECOVER 1 »

SEXE, HORMONES et ÂGE : discordanances, interactions,
sous représentations des jeunes femmes et des vieux

Rodger, CMAJ 2008

REVERSE 1

-Homme

-Femmes avec > 1 item:

-Syndrome post-thrombotique

**-D-dimères ≥ 250 microgr/l
(SOUS traitement)**

-IMC ≥ 30

-Âge ≥ 65 ans

SCORES « DASH », « »RECOVER 1 »

SEXE, HORMONES et ÂGE : discordanances, interactions,
sous représentations des jeunes femmes et des vieux

Rodger, CMAJ 2008

REVERSE 1

- Homme
- Femmes avec > 1 item:
 - Syndrome post-thrombotique
 - D-dimères ≥ 250 microgr/l
(SOUS traitement)
 - IMC ≥ 30
 - Âge ≥ 65 ans

Tosetto, JTH 2012

DASH

- Homme +1
- D-dimères ≥ 500 microgr/l (POST
traitement) +1
- Âge ≤ 50 ans +1
- Femme ayant eu MVTE sous
oestroprogestatifs : - 2

SCORES « DASH », « »RECOVER 1 »

SEXE, HORMONES et ÂGE : discordanances, interactions,
sous représentations des jeunes femmes et des vieux

Rodger, CMAJ 2008

Tosetto, JTH 2012

REVERSE 1

- Homme
- Femmes avec > 1 item:
 - Syndrome post-thrombotique
 - D-dimères ≥ 250 microgr/l
(SOUS traitement)
 - IMC ≥ 30
 - Âge ≥ 65 ans

DASH

- Homme +1
- D-dimères ≥ 500 microgr/l (POST
traitement) +1
- Âge ≤ 50 ans +1
- Femme ayant eu MVTE sous
oestroprogestatifs : - 2

PAS DE VALIDATION PROSPECTIVE

**BUT : valider un NON allongement de traitement sur
groupe à faible risque**

EXTENSION DE LA MVTE

EP versus TVP proximale

Fréquences de récurrence similaires (Schulman, 1995)

Mortalité de la récurrence différentes (Douketis 1998, 2006, Murin 2002, Kniffin 1994)

- le tableau clinique de la récurrence **mime** le tableau initial:
- EP => 60-80% EP lors de la récurrence => mortalité 15%
- TVP => 60-80% TVP lors de la récurrence => mortalité 2%

RISQUE HÉMORRAGIQUE

SANS COMORBIDITÉ ou JEUNE

- **3%/an** (pour INR [2 - 3]) **mortel dans 20% des cas**

(Schulman, 1995, Kearon, 1999, Palareti, 1996, Landefeld 1993)

AVEC COMORBIDITÉS ou VIEUX

- **Jusqu'à 50 %/an** (pour INR [2 - 3]) **mortel dans 20% des cas**

Beyth, 1998, Palareti, 1996, Landefeld, 1993, Kuijer 1999, White 1999, Margaglione 2000, HASBLED score 2011

SCORES HÉMORRAGIQUES

Pisters,
Chest 2010

Table 2—Clinical Characteristics Composing the HAS-BLED Bleeding Risk Score

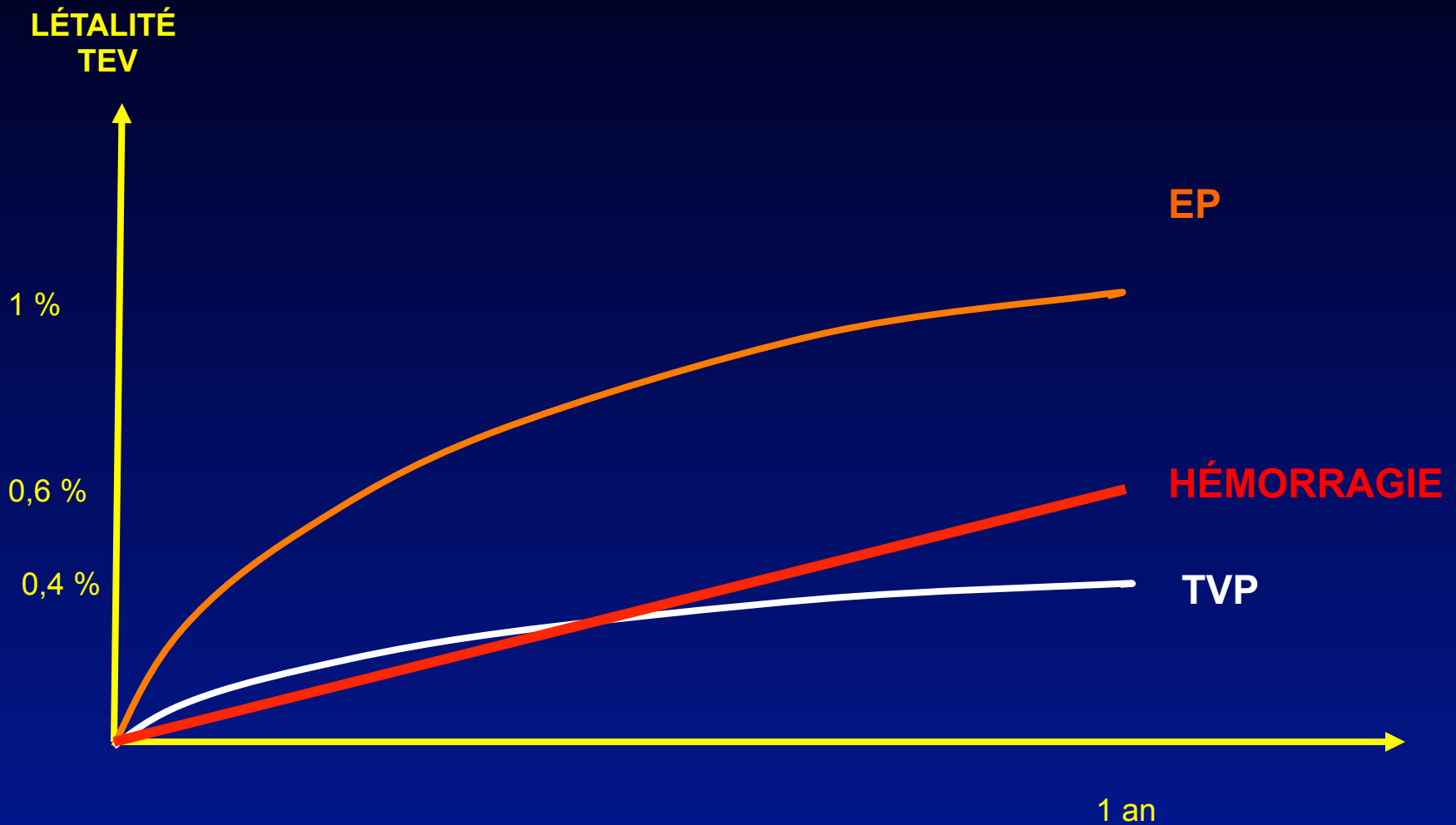
Letter	Clinical Characteristic ^a	Points Awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

Lip, JACC 2011

Table 1 Contemporary Bleeding Risk Stratification Schemas

	Low	Moderate	High	Calculation of Bleeding Risk Score
Kuijjer et al., 1999 (9)	0	1-3	>3	$(1.6 \times \text{age}) + (1.3 \times \text{sex}) + (2.2 \times \text{cancer})$ with 1 point for age ≥ 60 yrs, female or malignancy, and 0 if none
Beyth et al., 1998 (8)	0	1-2	≥ 3	Age ≥ 65 yrs, GI bleed in past 2 weeks, previous stroke, comorbidities (recent MI, Hct $< 30\%$, diabetes, creatinine > 1.5 ml/l) with 1 point for presence of each condition and 0 if absent
Gage et al., 2006 (7)	0-1	2-3	≥ 4	<u>HEMORR</u> , <u>HAGES</u> score: liver/renal disease, ETOH abuse, malignancy, age > 75 yrs, low platelet count or function, rebleeding risk, uncontrolled hypertension, anemia, genetic factors (CYP2C9), risk of fall or stroke, with 1 point for each risk factor present with 2 points for previous bleed
Shireman et al., 2006 (6)	≤ 1.07	$> 1.07 - < 2.19$	> 2.19	$(0.49 \times \text{age} > 70 \text{ yrs}) + (0.32 \times \text{female}) + (0.58 \times \text{remote bleed}) + (0.62 \times \text{recent bleed}) + (0.71 \times \text{alcohol/drug abuse}) + (0.27 \times \text{diabetes}) + (0.86 \times \text{anemia}) + (0.32 \times \text{antiplatelet drug use})$ with 1 point for presence of each, and 0 if absent
Pisters et al., 2010 (16)	0	1-2	≥ 3	<u>HAS-BLED</u> score: Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function (1 point each), Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly Drugs/Alcohol concomitantly (1 point each); maximum 9 points

LÉTALITÉ « RÉCIDIVE » / « HÉMORRAGIE » après une EP ou TVP idiopathique



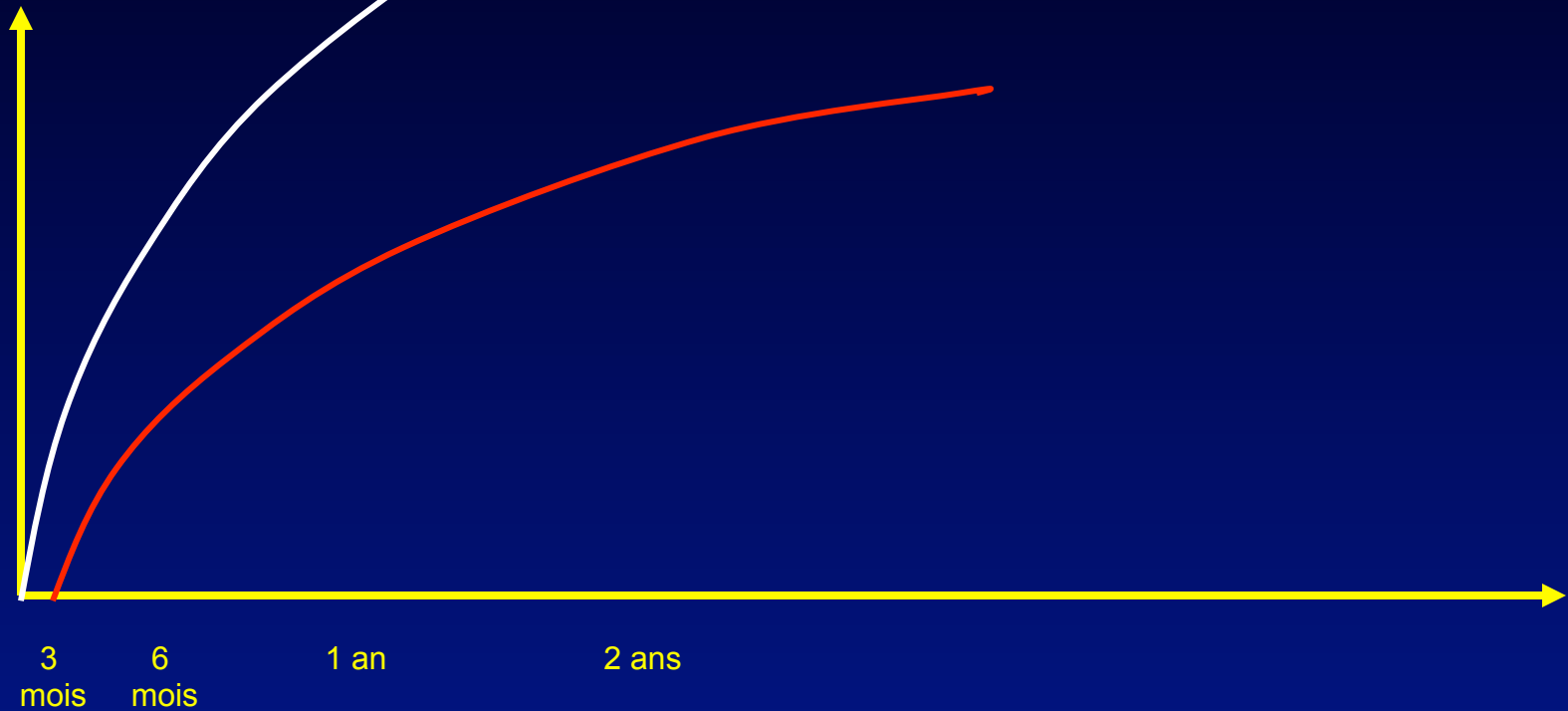
CONSÉQUENCES

- DURÉE
- INTENSITÉ DE TRAITEMENT
- TYPE DE TRAITEMENTS : AOD
- ENDPOINT OPTIMAL

Allongement de la durée de traitement

Impact à long terme?

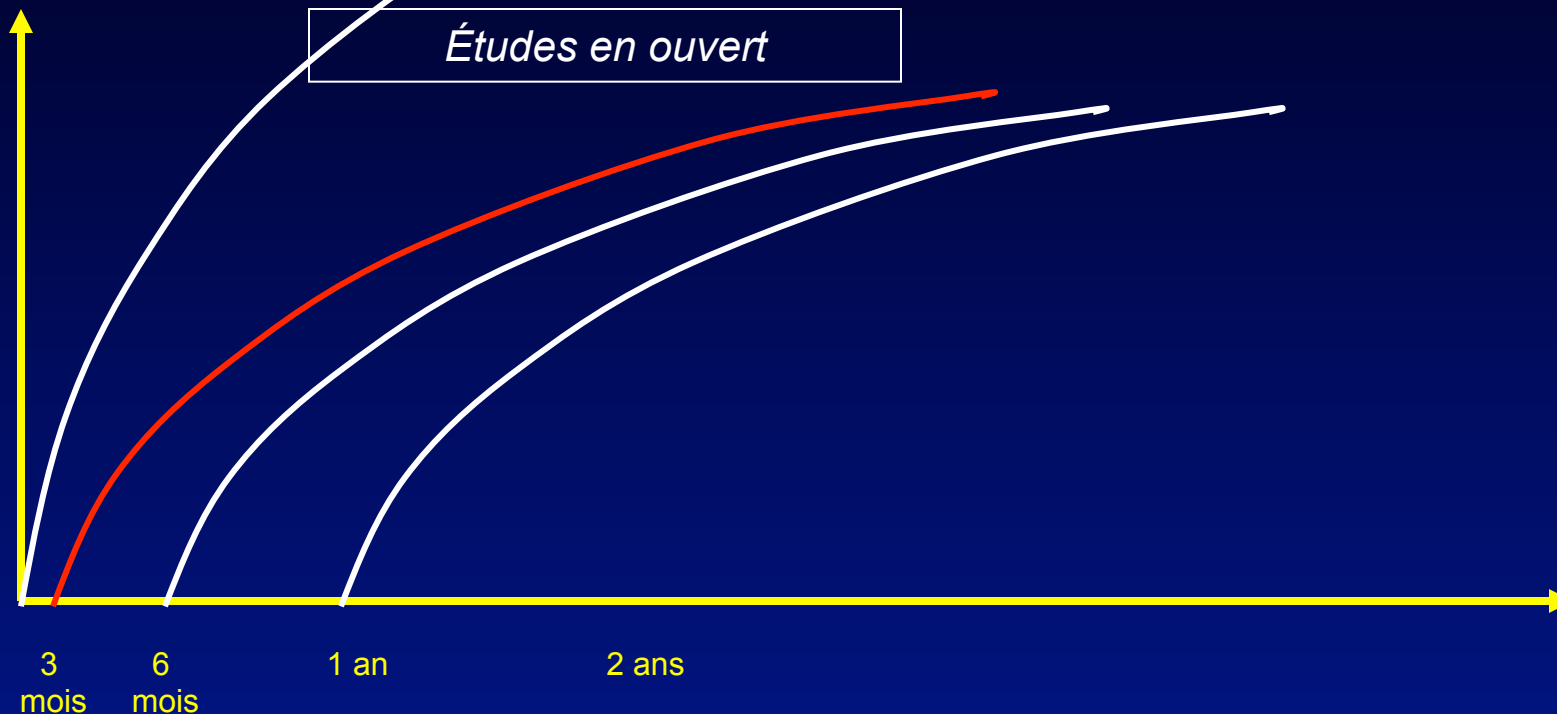
Récidive
TEV



Allongement de la durée de traitement

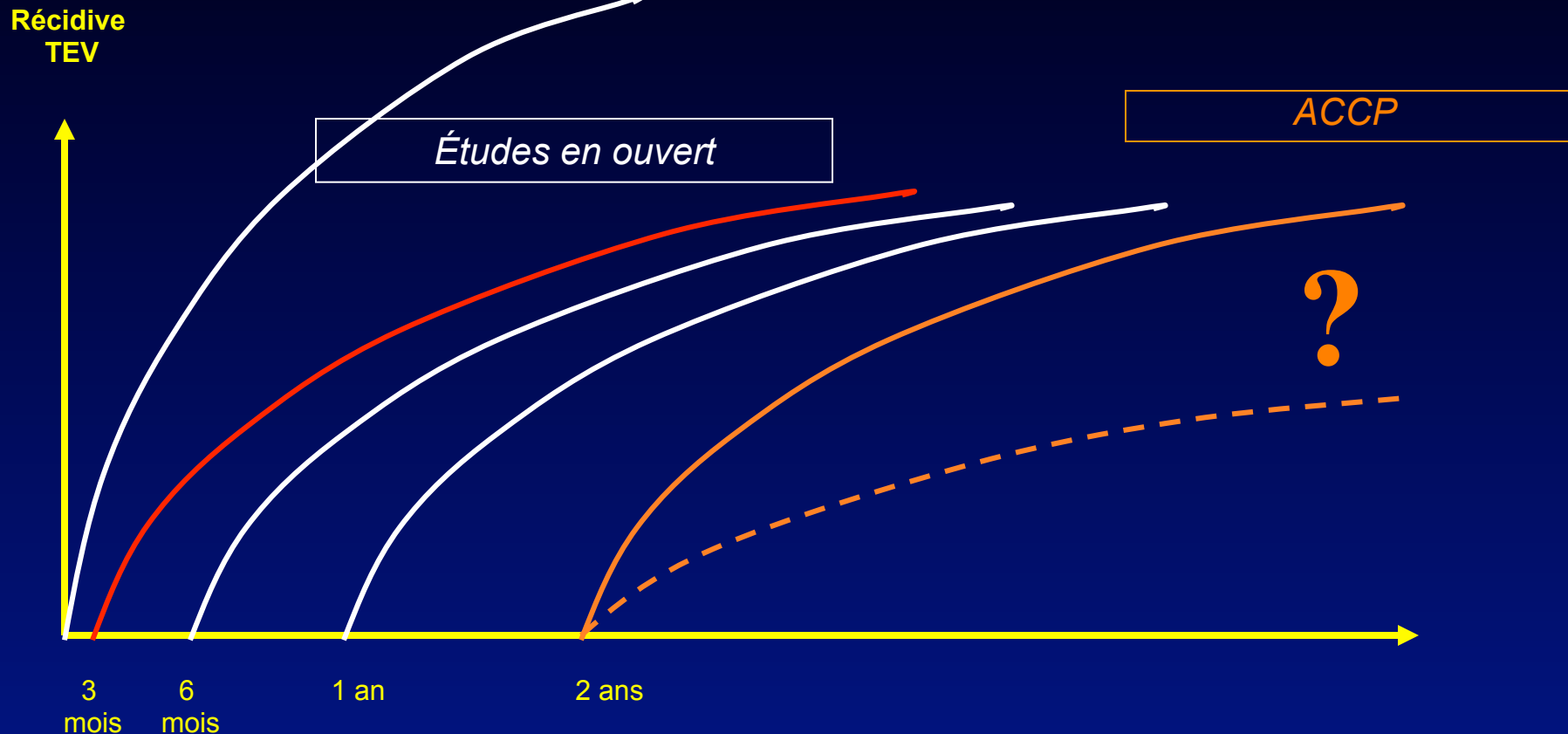
Impact à long terme?

Récidive
TEV



Allongement de la durée de traitement

Impact à long terme?



Incertitude après 2 ans d'AVK

MVTE idiopathique: Traitement de longue durée

- **ACCP 2012** : ≥ 3 mois, durée non limitée si pas de risque hémorragique et préférence patient...

Pourtant, 3 mois insuffisants (grade 1B).....

- **AFSSAPS 2009** : ≥ 6 mois

- **DUREE DE TRAITEMENT** : pas le problème ??

CONSÉQUENCES

- DURÉE
- INTENSITÉ DE TRAITEMENT
- TYPE DE TRAITEMENTS : AOD
- ENDPOINT OPTIMAL

INTENSITÉ de TRAITEMENT PROLONGÉ

Après 1ère ou 2ème MVTE IDIOPATHIQUE

2/3 des MVTE
sont des 2èmes
épisodes

Evénements
annuels

Randomisation

Ridker, 2003

placebo

INR 1,5 - 2

Récidive TEV
hémorragie

7,2 %

2,6 %

P < 0,001

0,4 %

0,9%

Kearon, 2003

INR 1,5 – 1,9

INR 2 – 3

Récidive TEV
hémorragie

1,9 %

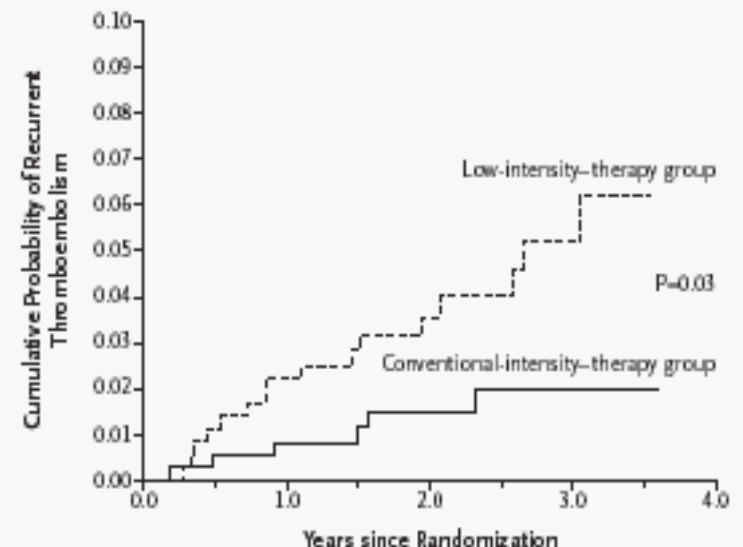
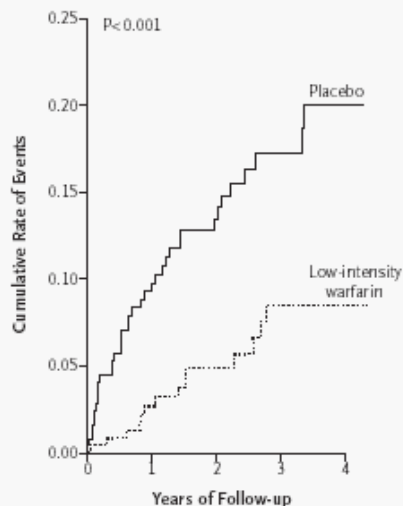
0,7 %

P = 0,03

1,1 %

0,9 %

A Recurrent Venous Thromboembolism



CONSÉQUENCES

- DURÉE
- INTENSITÉ DE TRAITEMENT
- TYPE DE TRAITEMENTS : AOD
- ENDPOINT OPTIMAL

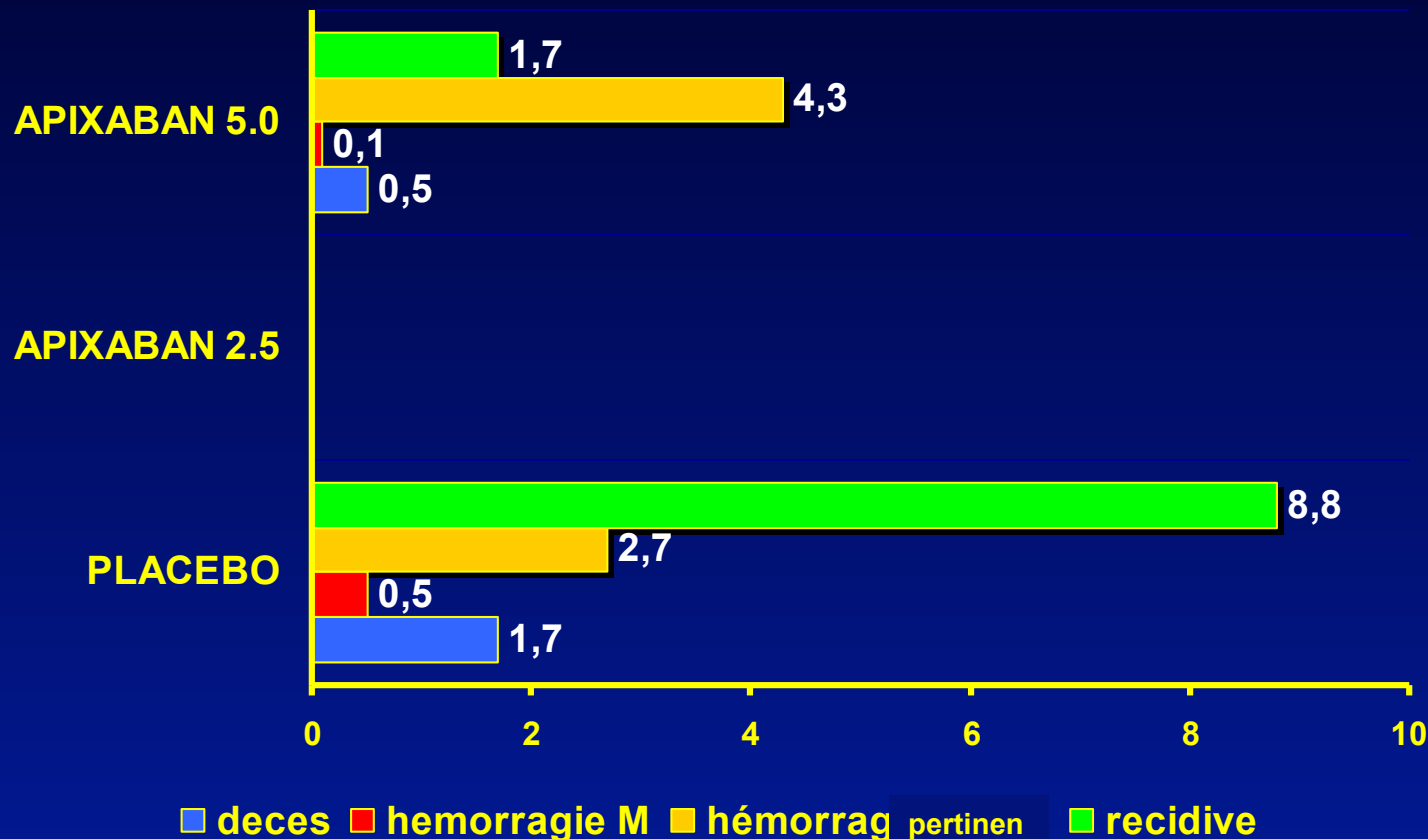
« ESSAI AMPLIFY »

APIXABAN : 2400 MVTE traitées 6-12 mois
puis

RANDOMISATION (APIXABAN versus
PLACEBO) 12 mois

**BÉNÉFICE
d'une
INTENSITÉ
DIMINUÉE ?**

100% versus 50%
versus placebo



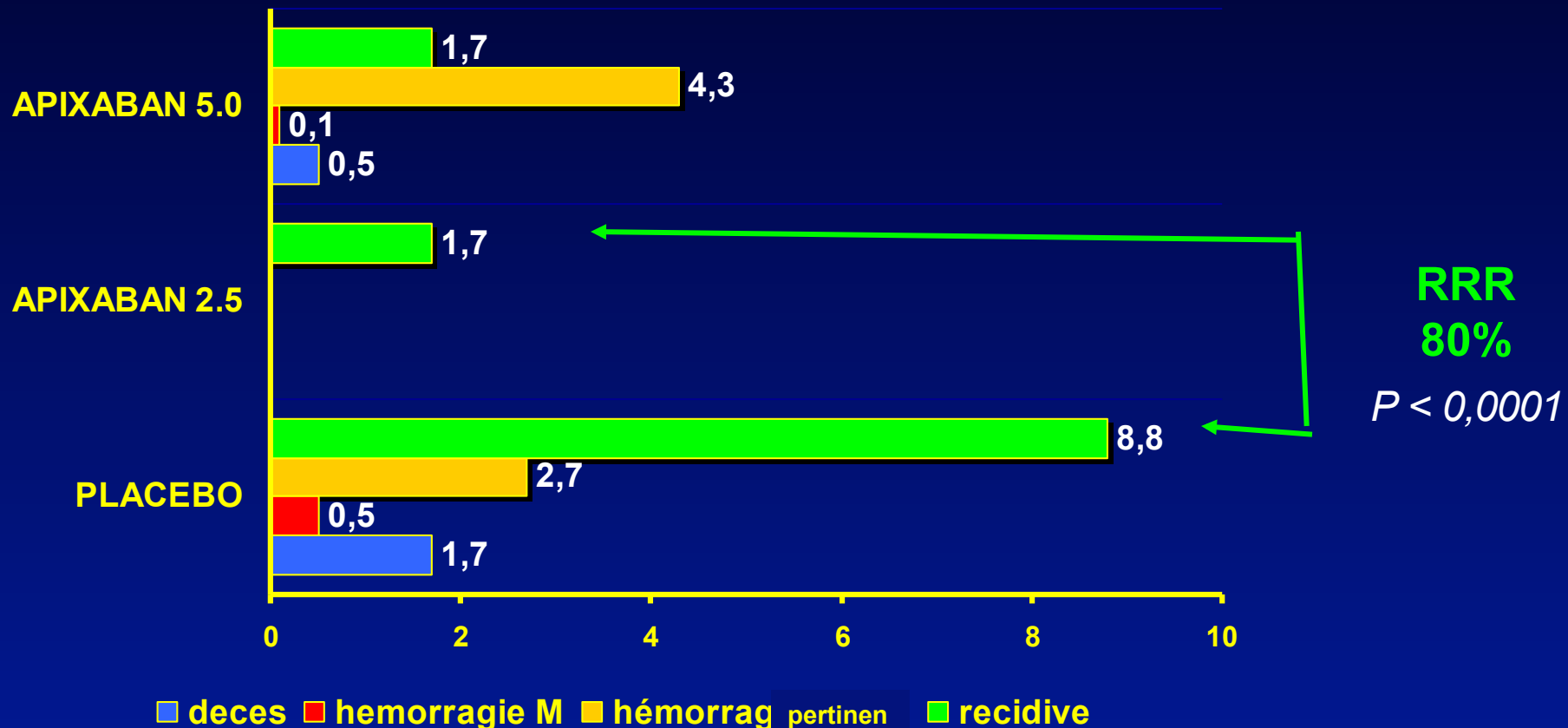
« ESSAI AMPLIFY »

APIXABAN : 2400 MVTE traitées 6-12 mois
puis

RANDOMISATION (APIXABAN versus
PLACEBO) 12 mois

**BÉNÉFICE
d'une
INTENSITÉ
DIMINUÉE ?**

100% versus 50%
versus placebo



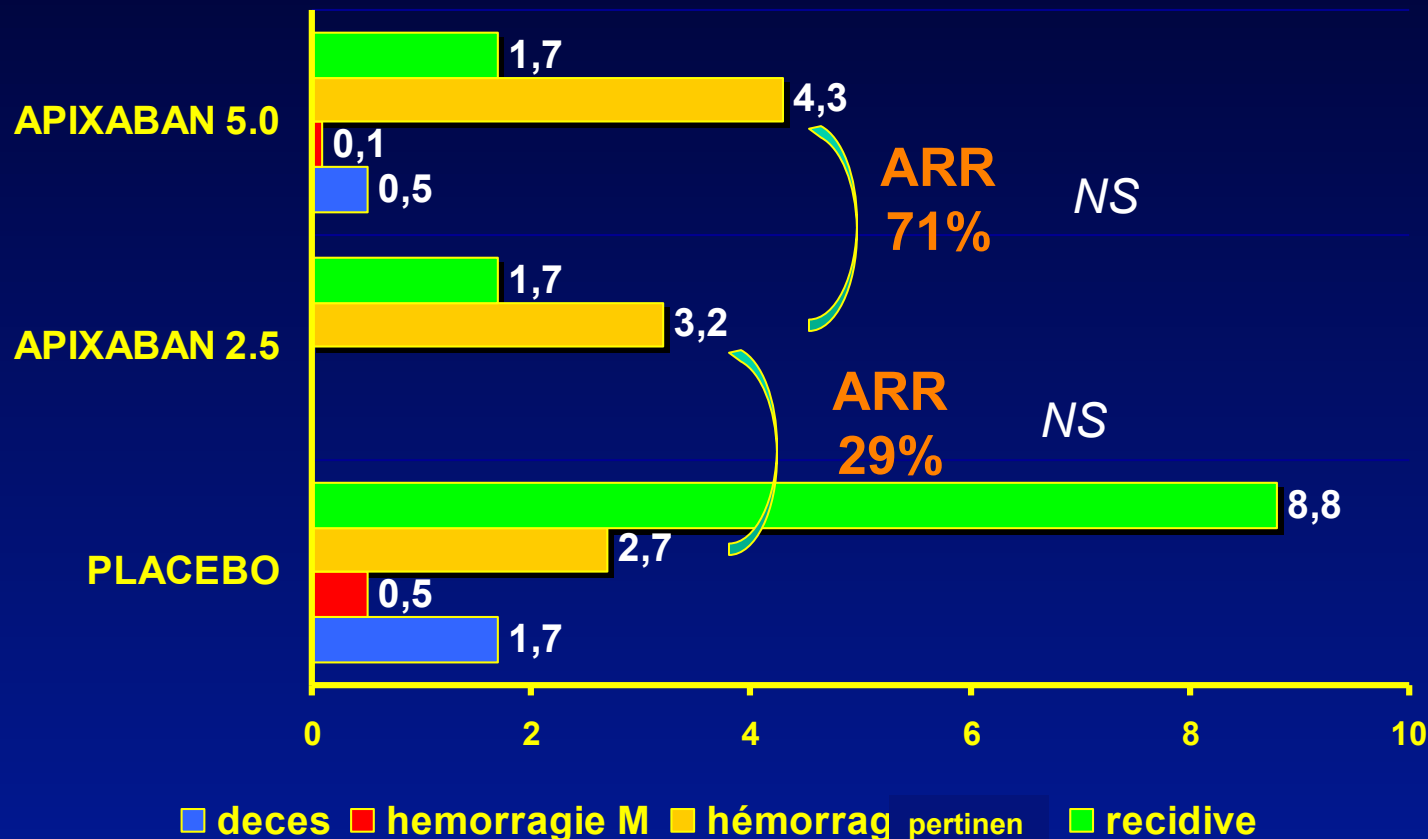
« ESSAI AMPLIFY »

APIXABAN : 2400 MVTE traitées 6-12 mois
puis

RANDOMISATION (APIXABAN versus
PLACEBO) 12 mois

**BÉNÉFICE
d'une
INTENSITÉ
DIMINUÉE ?**

100% versus 50%
versus placebo



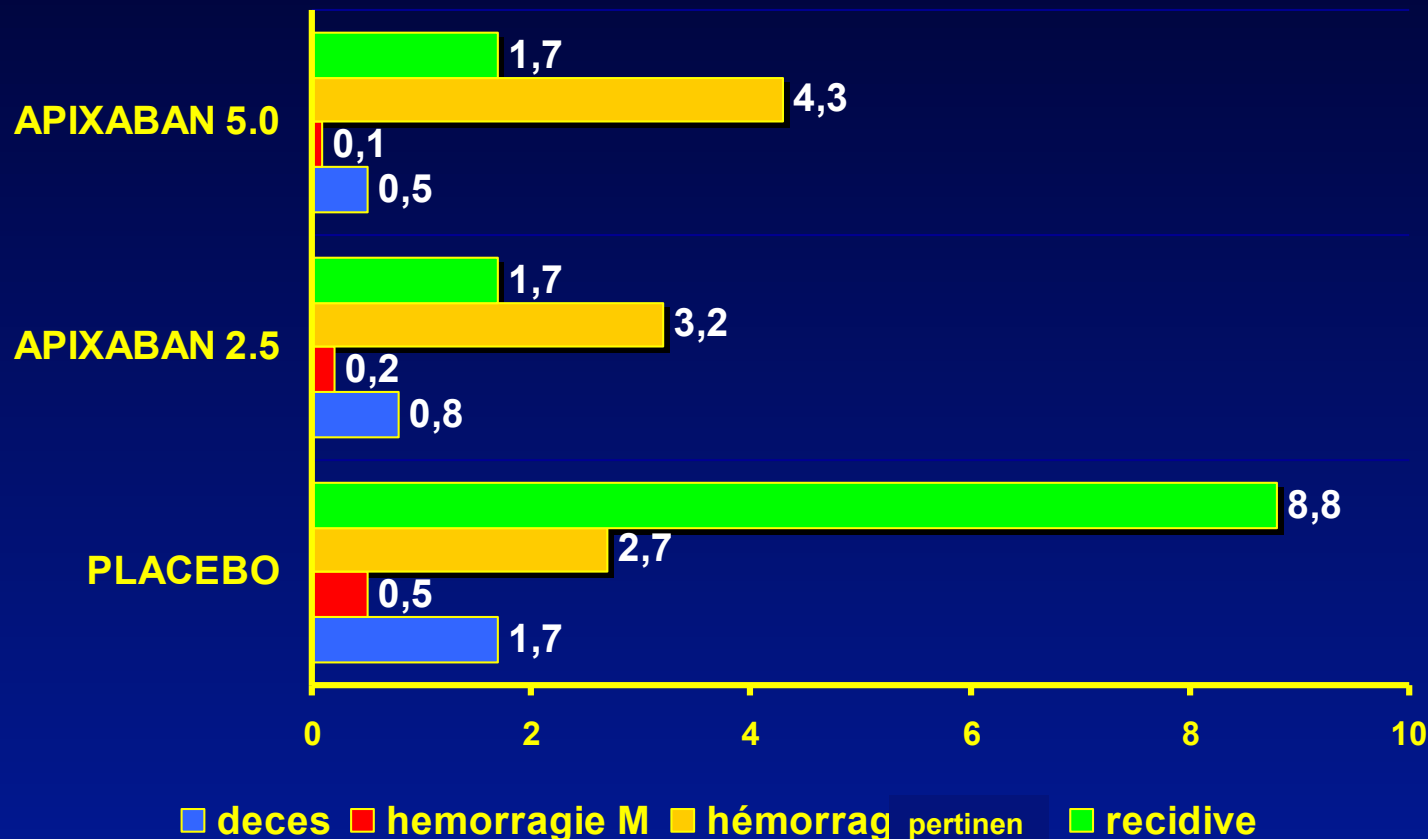
« ESSAI AMPLIFY »

APIXABAN : 2400 MVTE traitées 6-12 mois
puis

RANDOMISATION (APIXABAN versus
PLACEBO) 12 mois

**BÉNÉFICE
d'une
INTENSITÉ
DIMINUÉE ?**

100% versus 50%
versus placebo



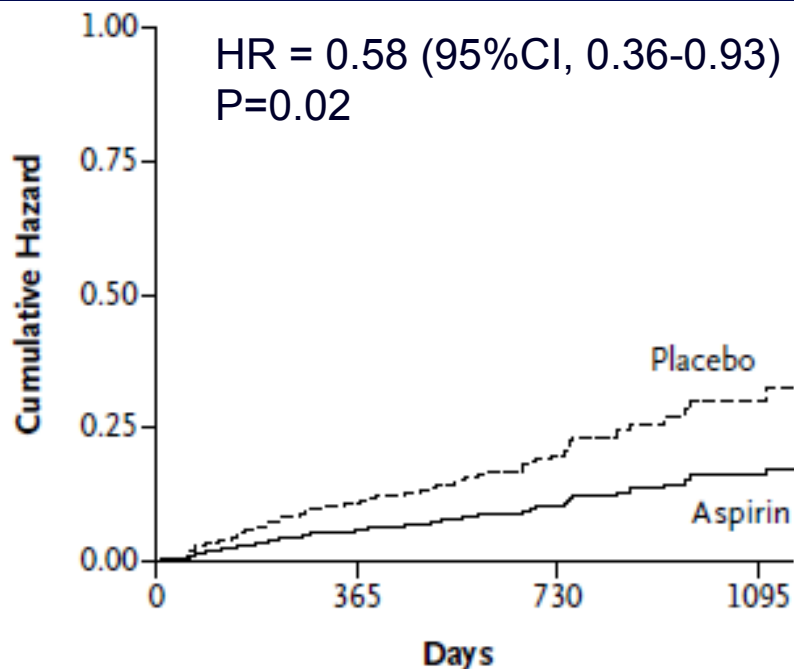
WARFASA (NEJM 2012) **et ASPIRE** (NEJM 2012)

ASPIRINE 100 mg versus PLACEBO

402 patients

Suivi 2 ans

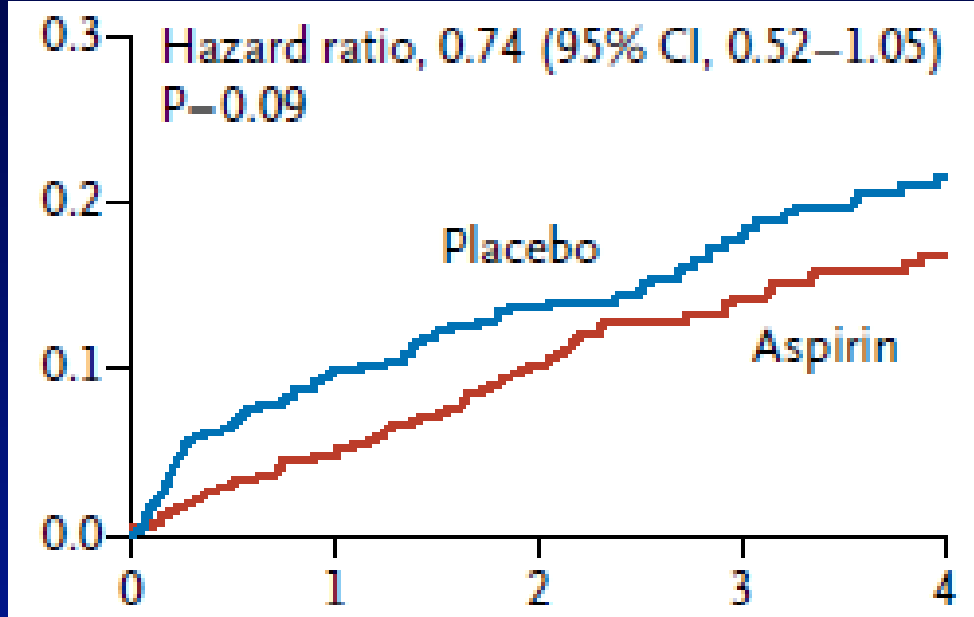
RTEV



822 patients

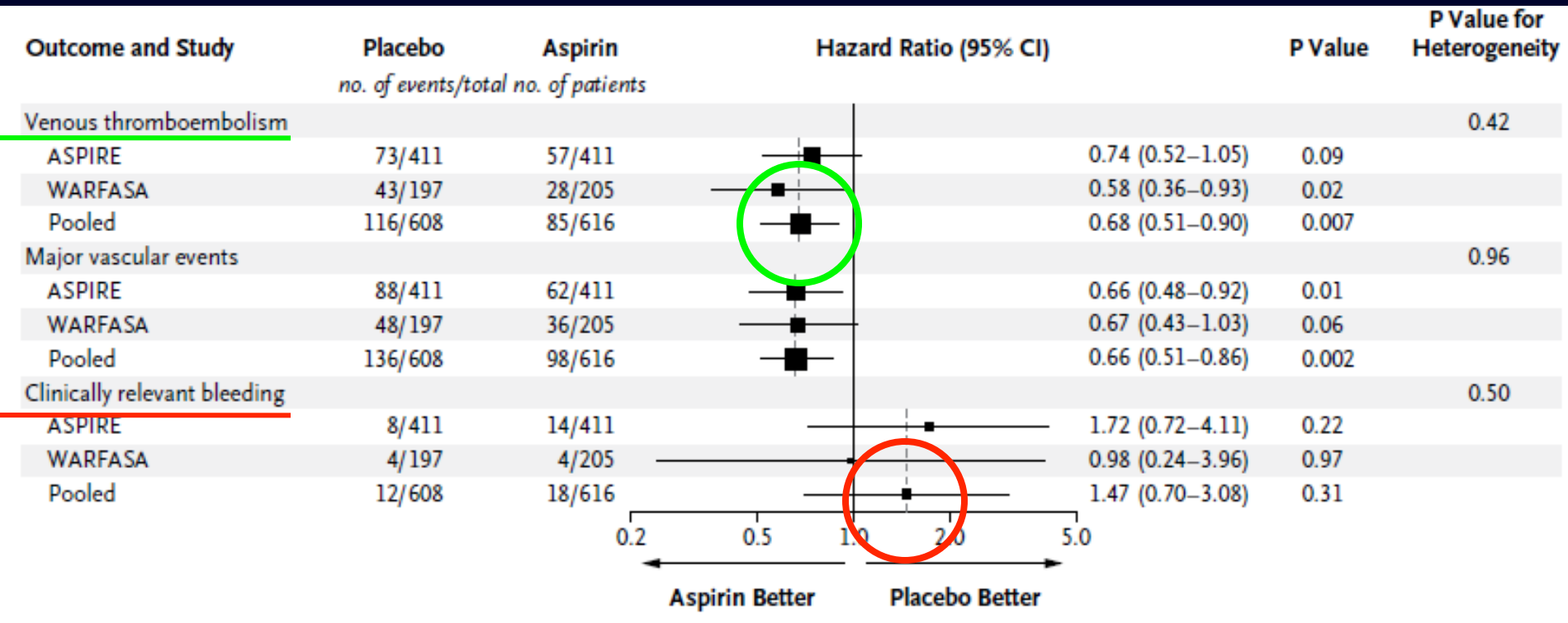
Suivi 4 ans

RTEV



WARFASA (NEJM 2012) et ASPIRE (NEJM 2012)

ASPIRINE 100 mg versus PLACEBO



RRR récidue TEV

ASPIRINE = 30%
NACO/AVK = 80-90%

CONSÉQUENCES

- DURÉE
- INTENSITÉ DE TRAITEMENT
- TYPE DE TRAITEMENTS : AOD
- ENDPOINT OPTIMAL

HTP post-EP : + fréquente qu'on ne le pensait

Surtout si:

- idiopathique,
- récidivante,
- étendue,
- avant 50 ans

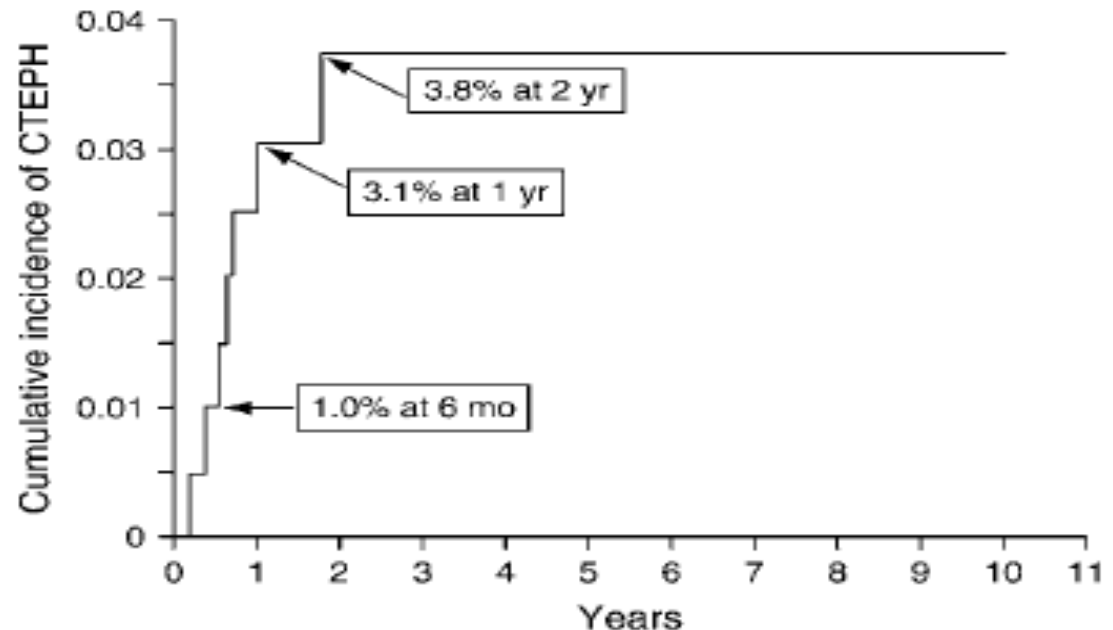


Figure 1. Cumulative incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) after a first episode of pulmonary embolism without prior deep vein thrombosis. Reproduced by permission from Reference 30.

Durée optimale de traitement anticoagulant de la MVTE

SYNTHÈSE (ACCP 2008, Kearon 2004, Couturaud 2009, AFSSAPS 2009)

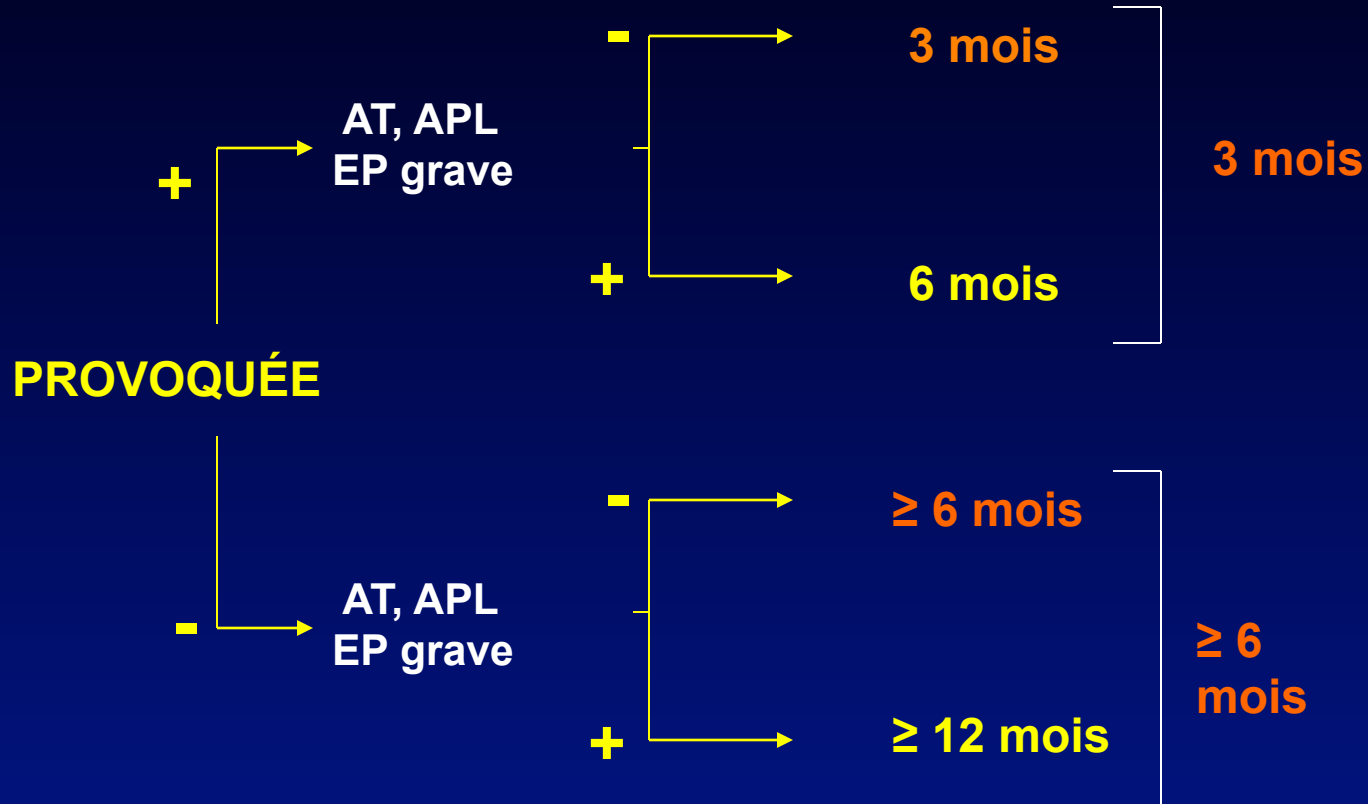
AFSSAPS 2009



Durée optimale de traitement anticoagulant de la MVTE

SYNTHÈSE (ACCP 2008, Kearon 2004, Couturaud 2009, AFSSAPS 2009)

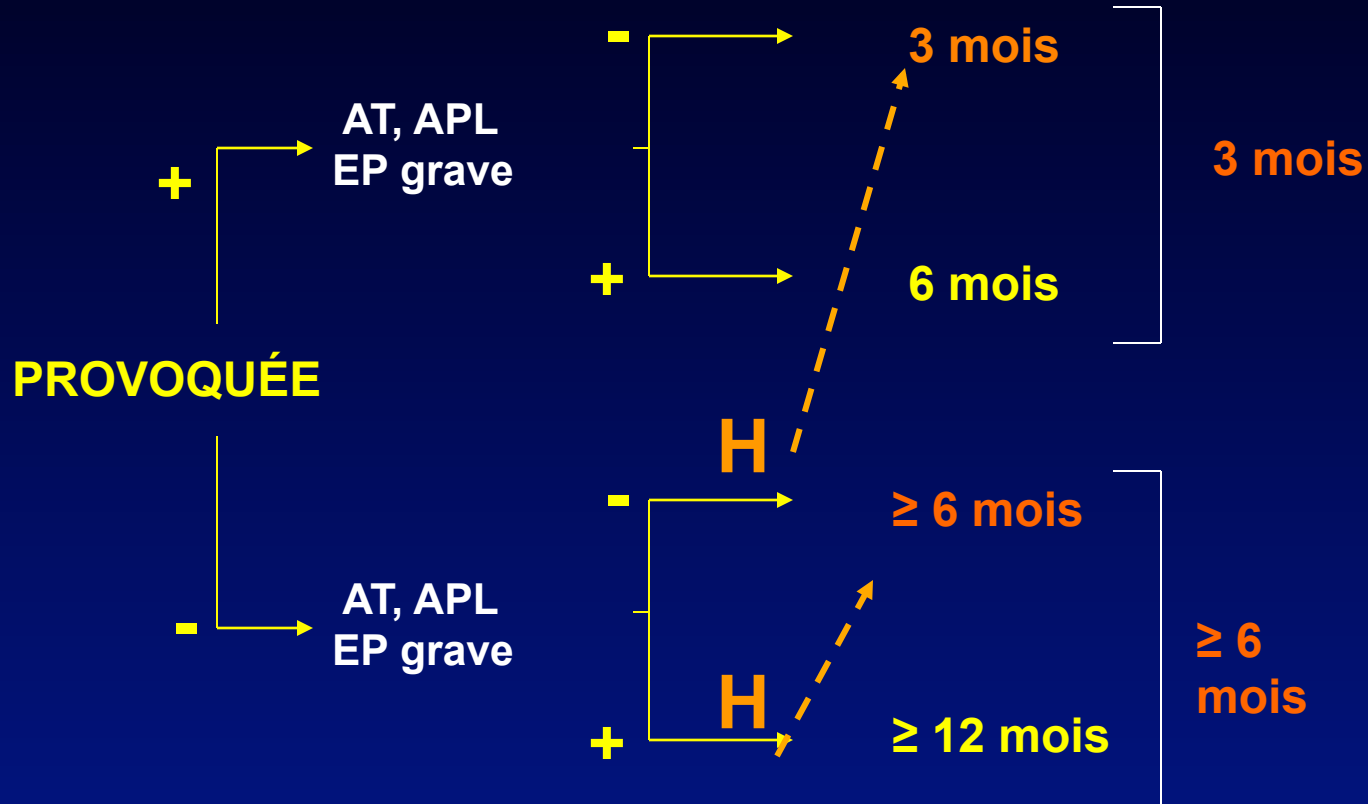
AFSSAPS 2009



Durée optimale de traitement anticoagulant de la MVTE

SYNTHÈSE (ACCP 2008, Kearon 2004, Couturaud 2009, AFSSAPS 2009)

AFSSAPS 2009

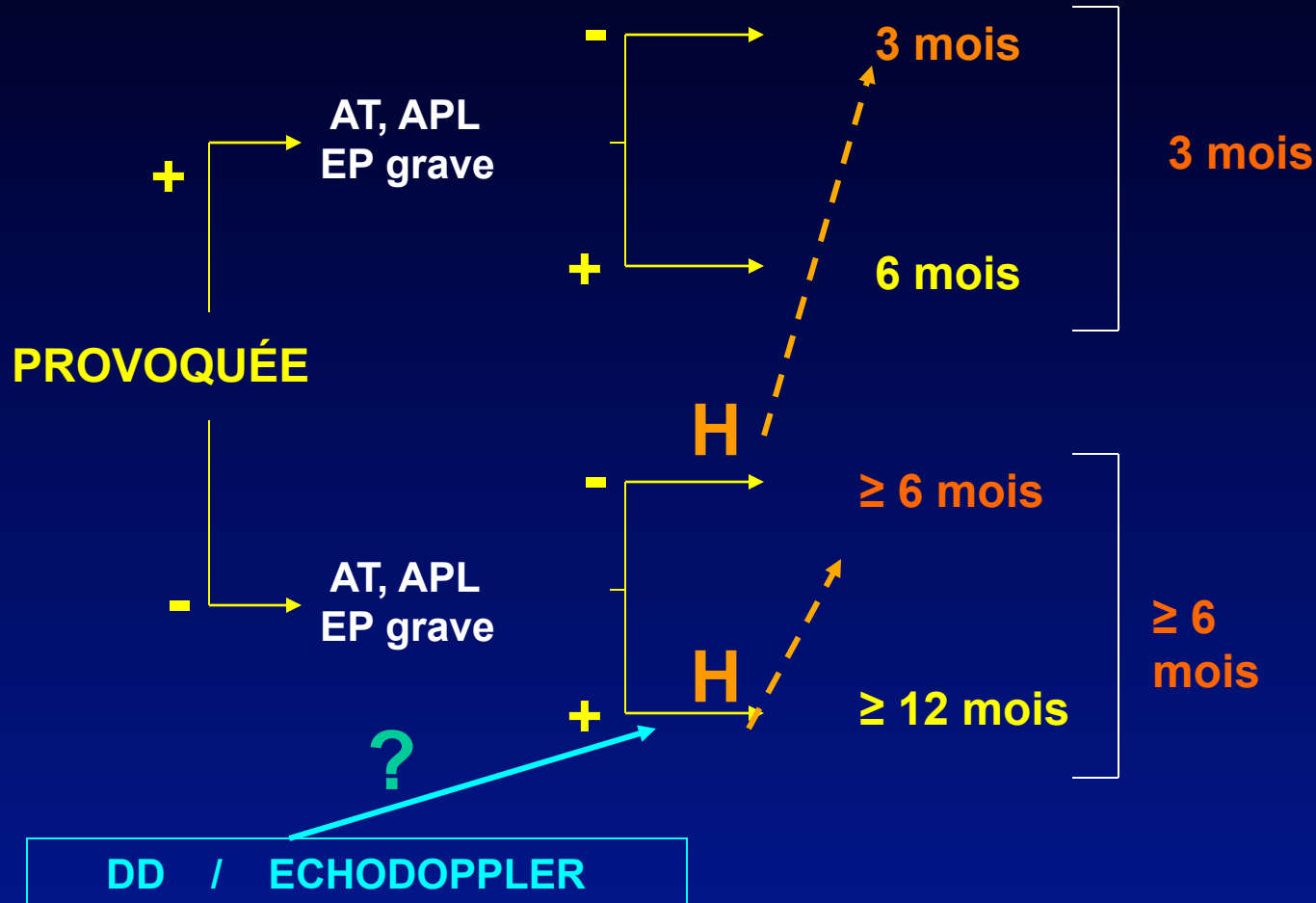


H = risque hémorragique

Durée optimale de traitement anticoagulant de la MVTE

SYNTHÈSE (ACCP 2008, Kearon 2004, Couturaud 2009, AFSSAPS 2009)

AFSSAPS 2009

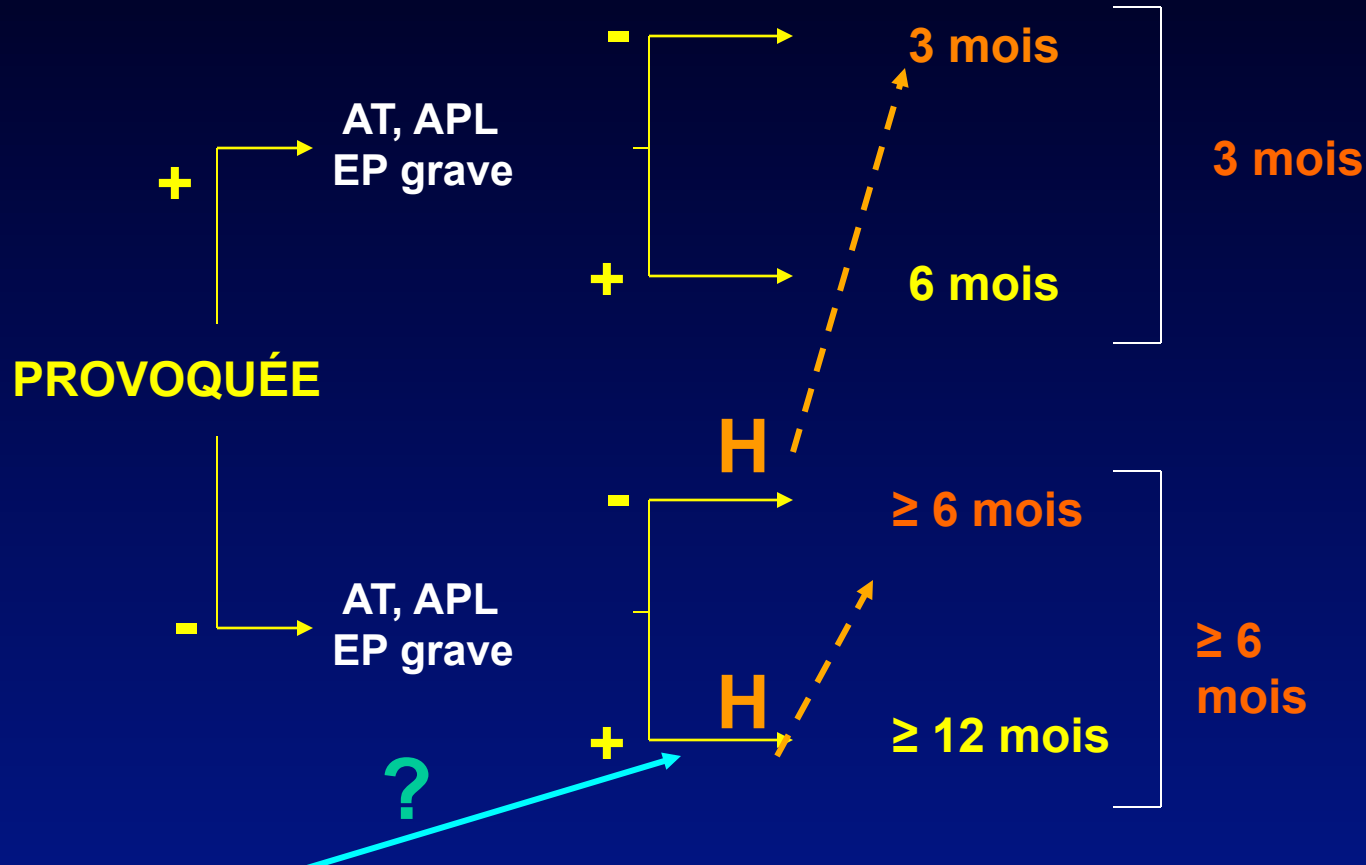


H = risque hémorragique

Durée optimale de traitement anticoagulant de la MVTE

SYNTHÈSE (ACCP 2008, Kearon 2004, Couturaud 2009, AFSSAPS 2009)

AFSSAPS 2009



DD / ECHODOPPLER

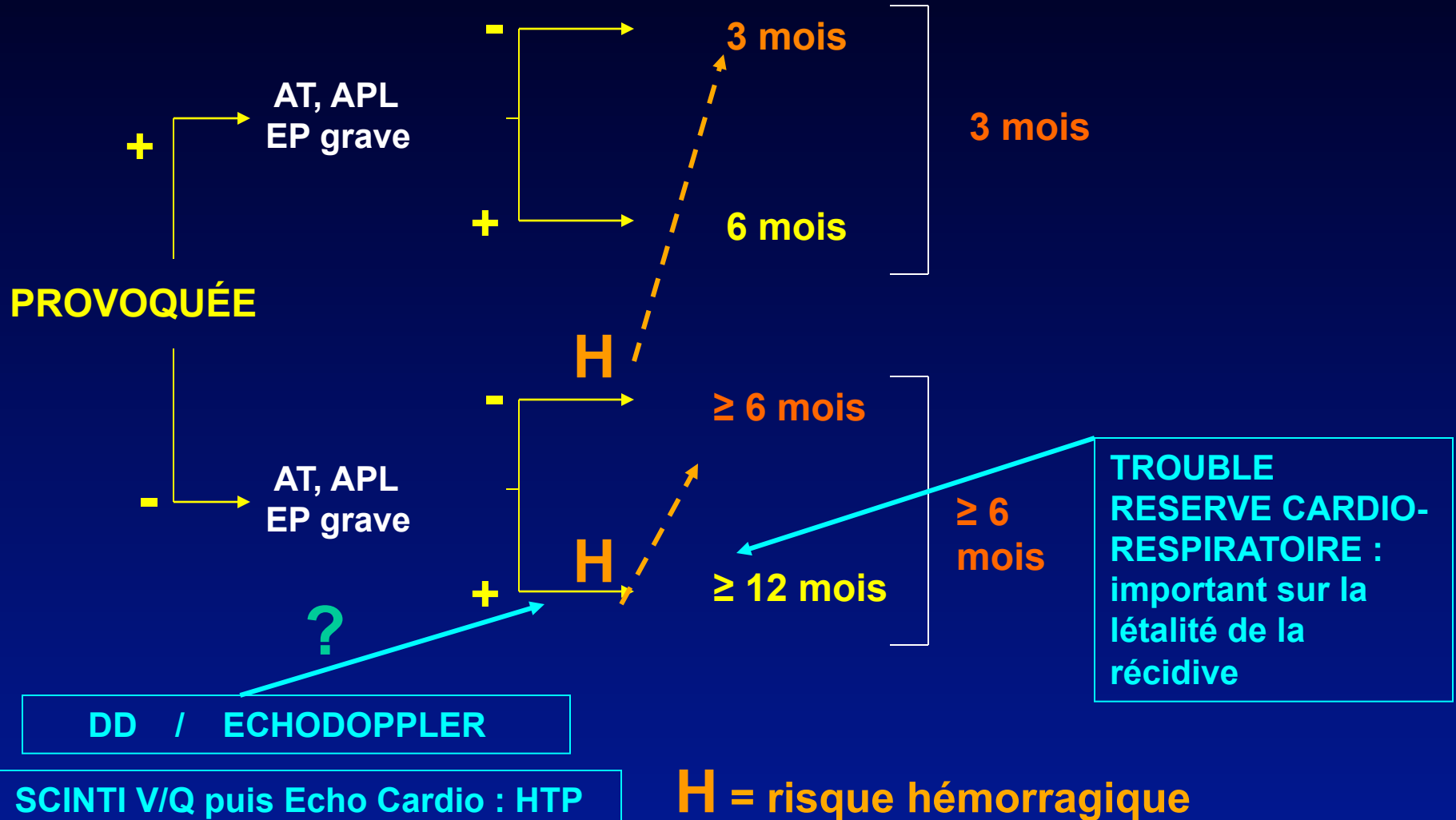
SCINTI V/Q puis Echo Cardio : HTP

H = risque hémorragique

Durée optimale de traitement anticoagulant de la MVTE

SYNTHÈSE (ACCP 2008, Kearon 2004, Couturaud 2009, AFSSAPS 2009)

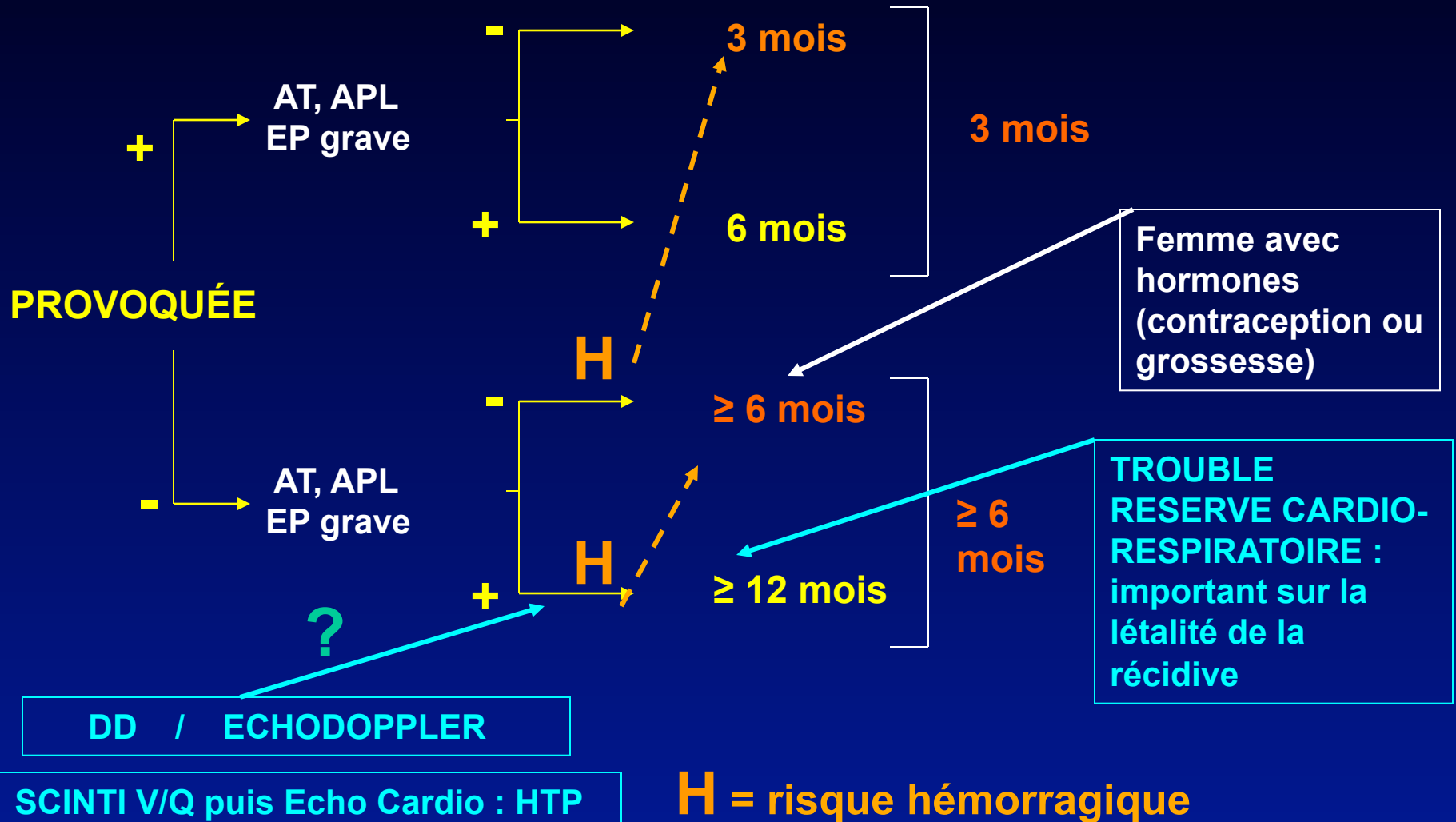
AFSSAPS 2009



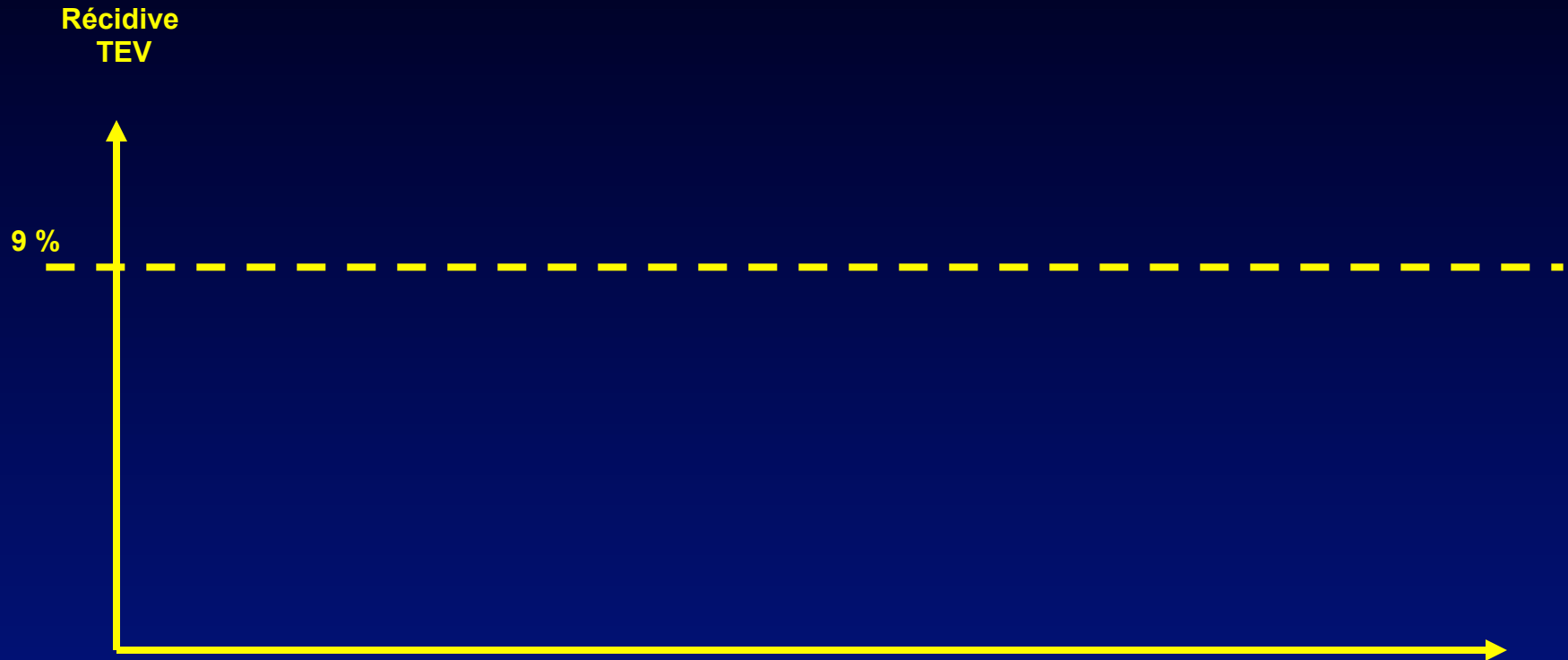
Durée optimale de traitement anticoagulant de la MVTE

SYNTHÈSE (ACCP 2008, Kearon 2004, Couturaud 2009, AFSSAPS 2009)

AFSSAPS 2009

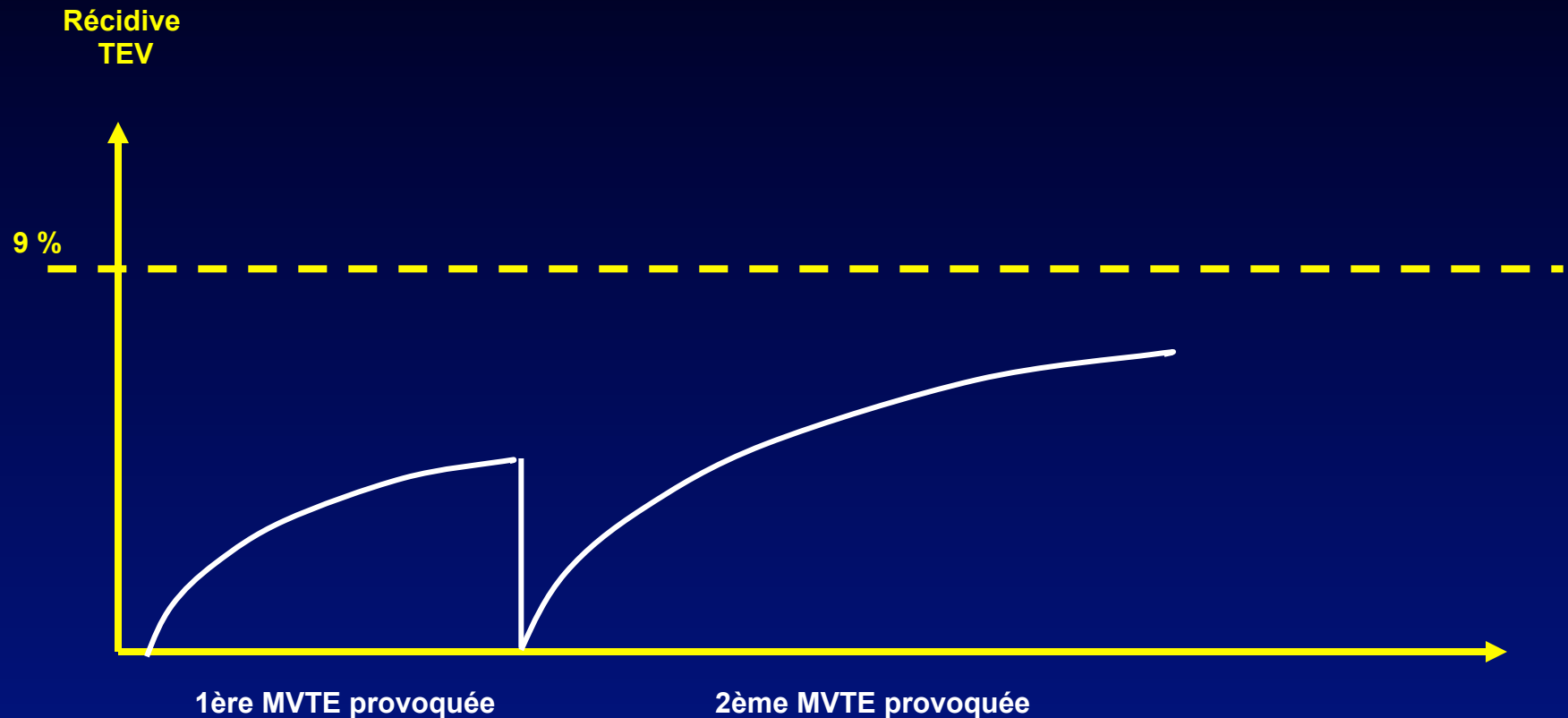


Seuil justifiant anticoagulation non limitée



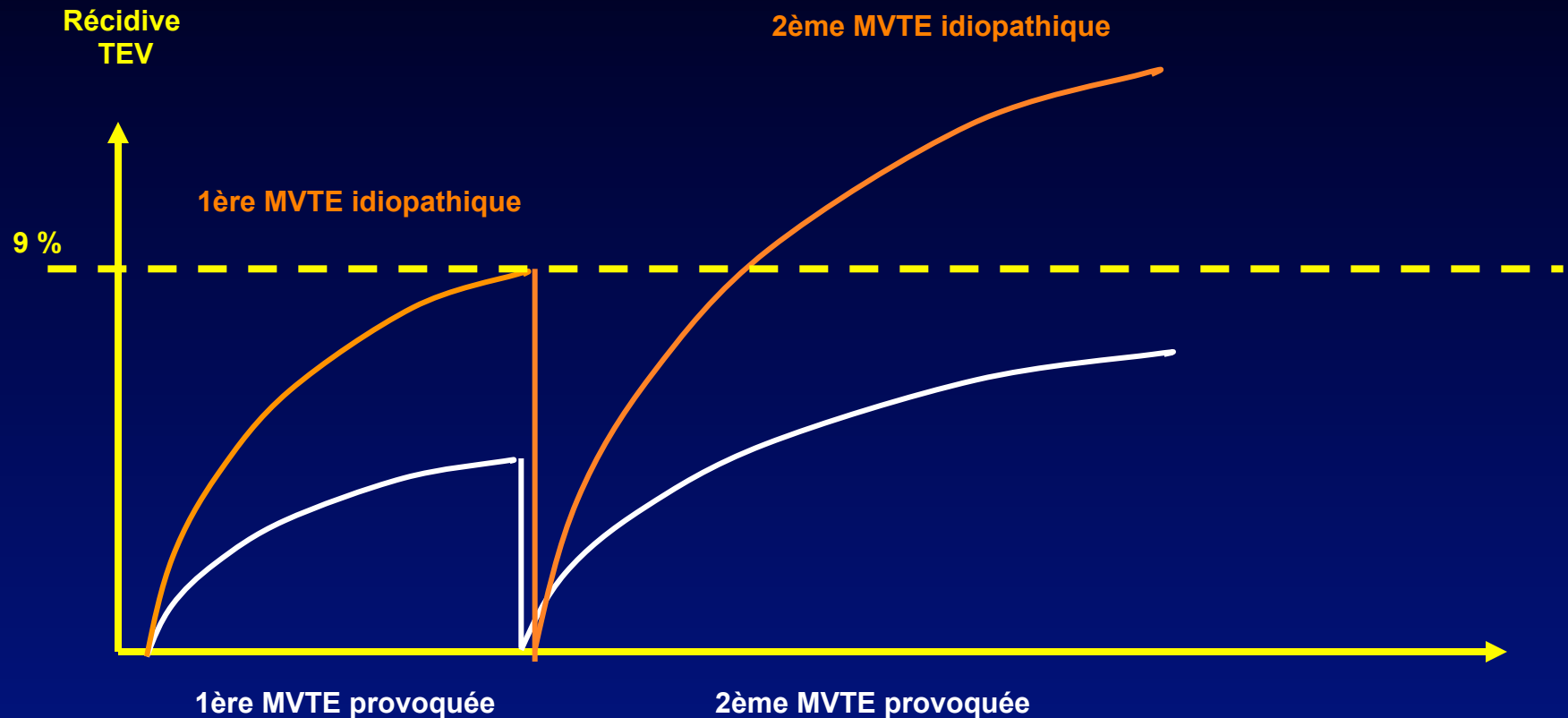
ATCD de MVTE : risque de récurrence x 1,5

Seuil justifiant anticoagulation non limitée



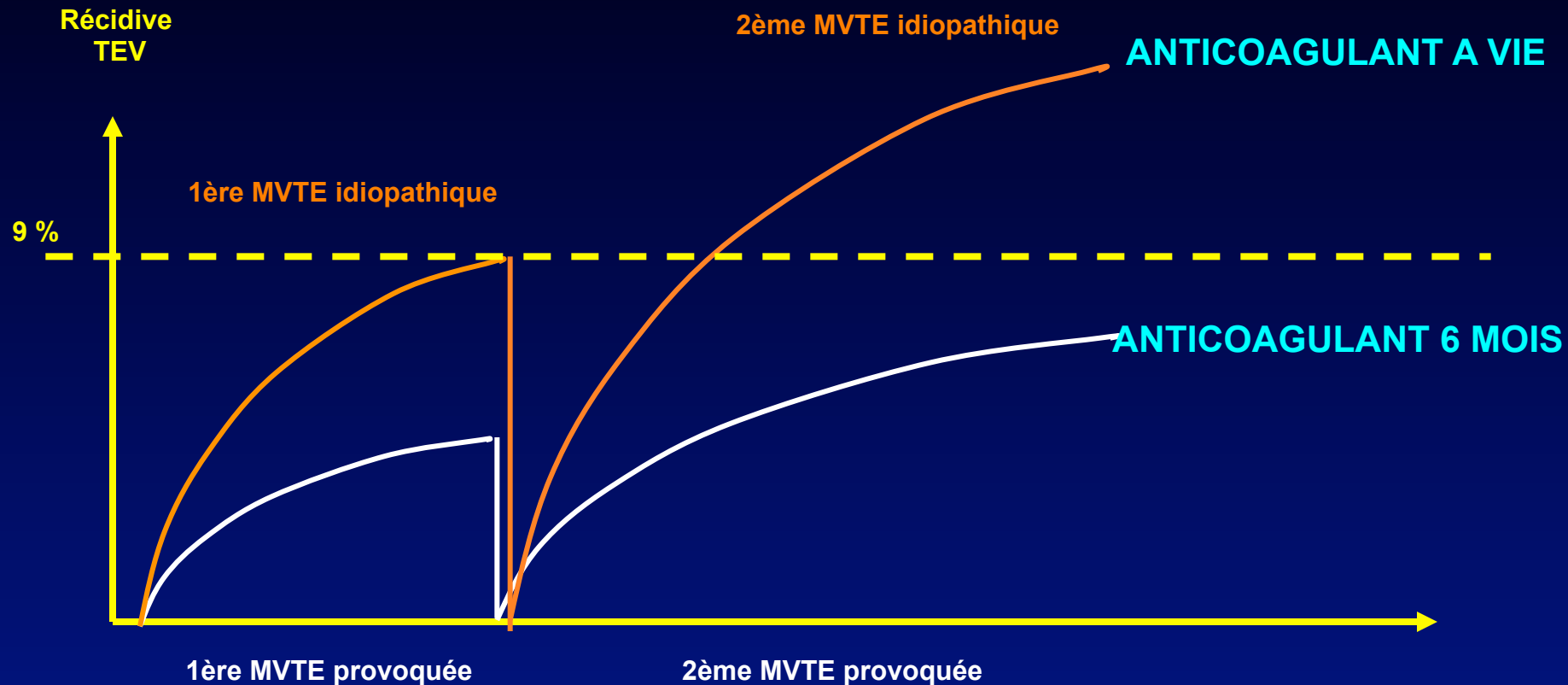
ATCD de MVTE : risque de récurrence x 1,5

Seuil justifiant anticoagulation non limitée



ATCD de MVTE : risque de récurrence x 1,5

Seuil justifiant anticoagulation non limitée



ATCD de MVTE : risque de récurrence x 1,5

Etude « PADIS EP » :

374 patients : 2 ans / 6 mois AVK double aveugle

F Couturaud

Recrutement terminé
depuis mars 2012

Analyse statistique
en mars-avril 2014

Récidive TEV



Etude « PADIS EP » :

374 patients : 2 ans / 6 mois AVK double aveugle

F Couturaud

Recrutement terminé
depuis mars 2012

Analyse statistique
en mars-avril 2014

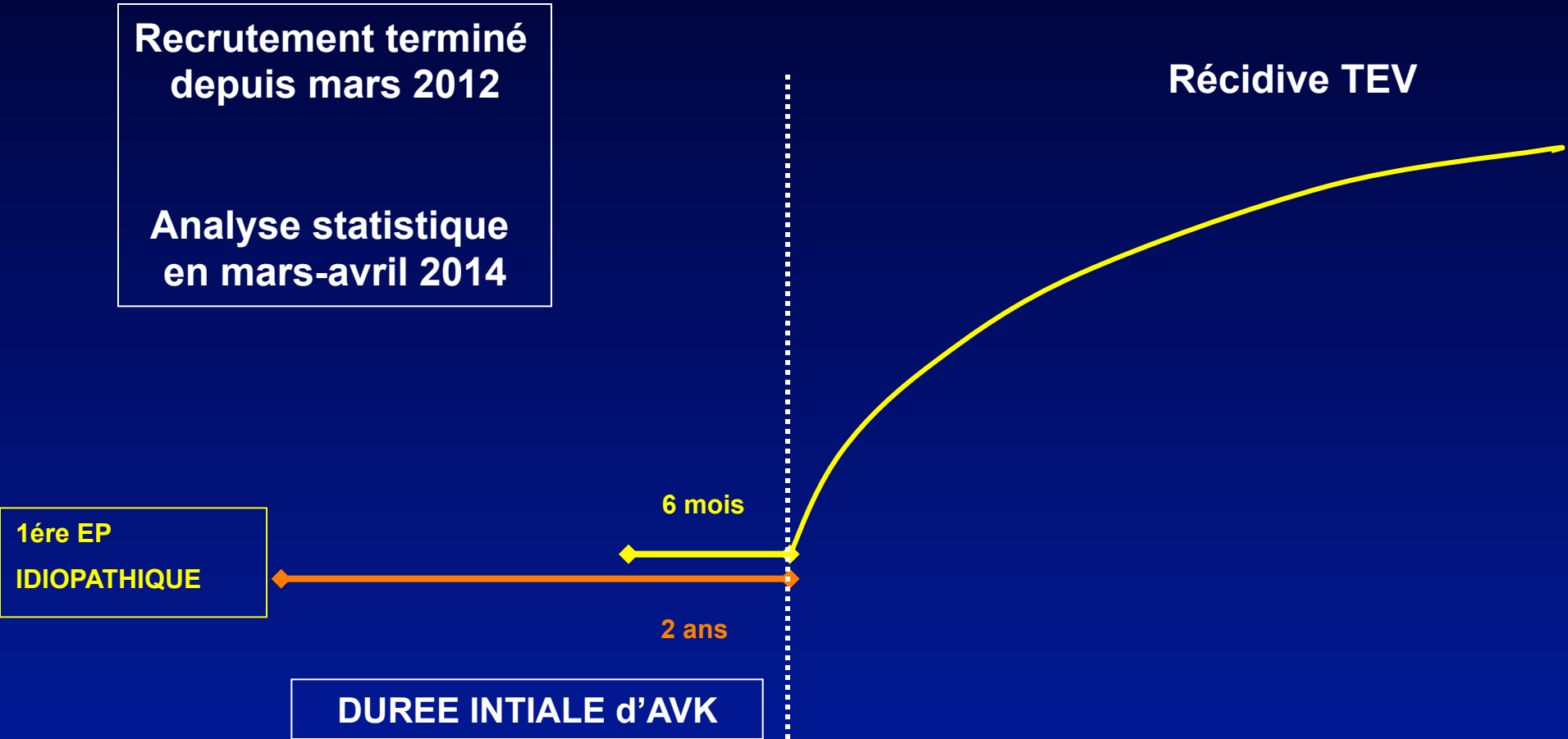
Récidive TEV

6 mois

2 ans

1^{ère} EP
IDIOPATHIQUE

DUREE INITIALE d'AVK



Etude « PADIS EP » :

374 patients : 2 ans / 6 mois AVK double aveugle

F Couturaud

Recrutement terminé
depuis mars 2012

Analyse statistique
en mars-avril 2014

Récidive TEV



6 mois

2 ans

1ère EP
IDIOPATHIQUE

DUREE INITIALE d'AVK

Etude « PADIS EP » :

374 patients : 2 ans / 6 mois AVK double aveugle

F Couturaud

Recrutement terminé
depuis mars 2012

Analyse statistique
en mars-avril 2014

Récidive TEV

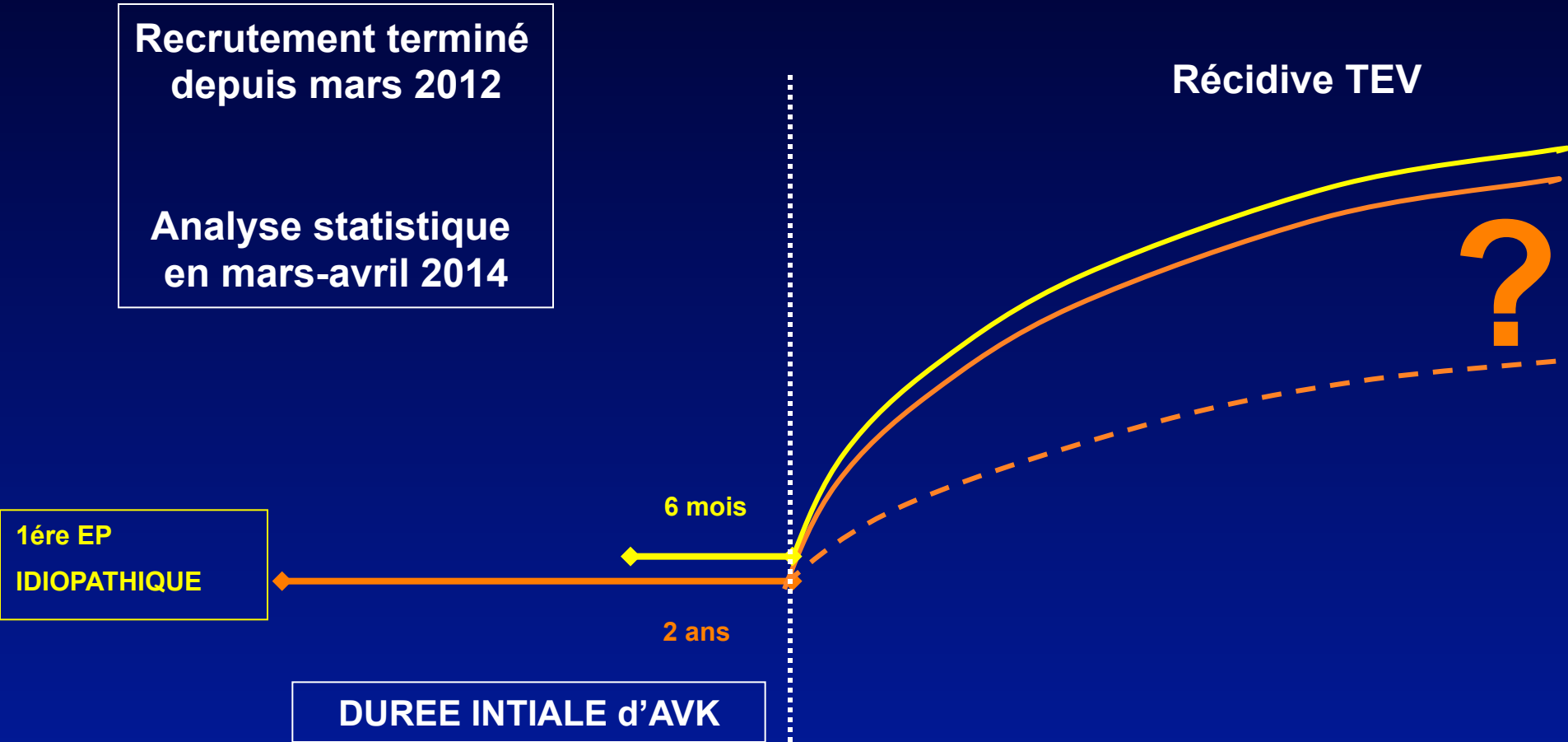
?

6 mois

2 ans

1ère EP
IDIOPATHIQUE

DUREE INITIALE d'AVK



CONCLUSIONS (1)

- **PRIMAUTÉ DES FACTEURS CLINIQUES** sur les facteurs biologiques et morphologiques

CONCLUSIONS (1)

- **PRIMAUTÉ DES FACTEURS CLINIQUES** sur les facteurs biologiques et morphologiques
- **MVTE PROVOQUÉE**: durée « certaine »
 - Risque de récurrence faible, avec ou sans thrombophilie
 - **3 mois de traitement (≤ 6 mois)**

CONCLUSIONS (1)

- **PRIMAUTÉ DES FACTEURS CLINIQUES** sur les facteurs biologiques et morphologiques
- **MVTE PROVOQUÉE**: durée « certaine »
 - Risque de récurrence faible, avec ou sans thrombophilie
 - 3 mois de traitement (≤ 6 mois)
- **MVTE NON PROVOQUÉE**: durée « incertaine »
 - Risque de récurrence élevé
 - *AVEC ou SANS thrombophilie SAUF SAPL et AT*
 - DURÉE :
 - ≥ 6 mois (AFSSAPS 2009)?
 - Non limitée sous conditions (ACCP 2012)?
 - Données disponibles sur des traitements de 2 ans

CONCLUSIONS (1)

- **MVTE NON PROVOQUÉE**: durée « incertaine »
 - LES PISTES:
 - **PHRC PADIS**: valider 2 ans ? Valider à vie ?
 - Les **AOD** ? Pas de bénéfice aux AOD en soi, ne modifient pas le raisonnement mais peut-être intérêt sur le risque hémorragique: **2 FOIS d'HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE** et intérêt **DEMI-DOSE** ?
 - **EP**: une létalité de la récurrence > celle de la **TVP**: si on doit allonger la durée, en priorité après une EP
 - Intérêt **scintigraphie pulmonaire** à 6 ou 12 mois ? (séquelles avec ou sans HTP) ? incertain
 - Intérêt **séquelles TVP** ? Oui pour le bilan de référence, non pour apprécier la récurrence
 - Autres: D-dimères, génération de thrombine, scores: **NON validés**

Quel bilan thrombophilique après une EP? GEHT 2009

- **Pas systématique**
- Essentiellement si **1ère EP idiopathique avant 60 ans**

En pratique :

- Pour le **Patient** (durée TAC)
 - **Antiphospholipides**
- Pour le **Patient** (durée TAC) + prévention Famille
 - **Antithrombine**
- Pour la prévention Famille
 - **Facteur V Leiden**
 - **mutation sur le gène de la prothrombine**
 - **Protéine C, S (au cas par cas)**

Impact majeur chez les jeunes femmes de la famille

1. SI POSITIF, le bilan thrombophilique est discriminant mais partiellement
2. SI NEGATIF, le bilan thrombophilique n'est pas discriminant

DONC Si un de ses proches a eu une MVTE idiopathique / avant 45 ans / 2 ou + proches :

- risque élevé de MVTE
- Eviter les oestro-rogestatifs
- Contraceptions non thrombogènes:
 - Microprogestatifs (cerazette, microval)
 - Implants progestérone
 - Stérilets progestérone