

Strasbourg, le 18 novembre 2023

Embolie pulmonaire

du diagnostic à la prise en charge thérapeutique



Elena-Mihaela CORDEANU, MCU-PH médecine vasculaire

elena-mihaela.cordeanu@chru-strasbourg.fr

HTA, maladies vasculaires et pharmacologie clinique - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Liens d'intérêt

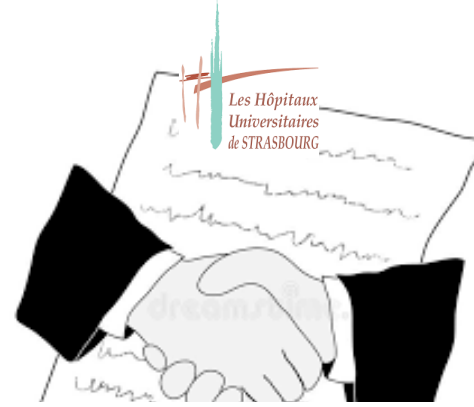
- Honoraires interventions/Board/Frais de transport/hébergement:
Bayer, Leo Pharma, Servier, BMS-Pfizer

Organisation de la PEC de de la MTEV au CHU de Strasbourg

Service d'Accueil des Urgences



>2011



Service HTA, maladies vasculaires et pharmacologie clinique



MISE EN PLACE D'UNE FILIERE DE PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE THROMBO EMBOLIQUE VEINEUSE

Accès rapide à l'EDVMI

Fléchage des patients à hospitaliser vs ambulatoire (Sénior MV)

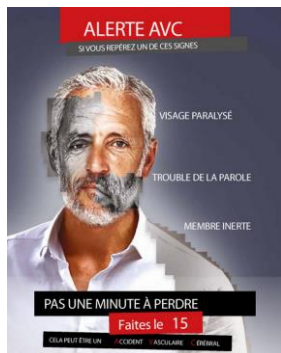
Formation actualisée / MTEV délivrée aux médecins SAU

Meilleure prise en charge pour les patients MTEV

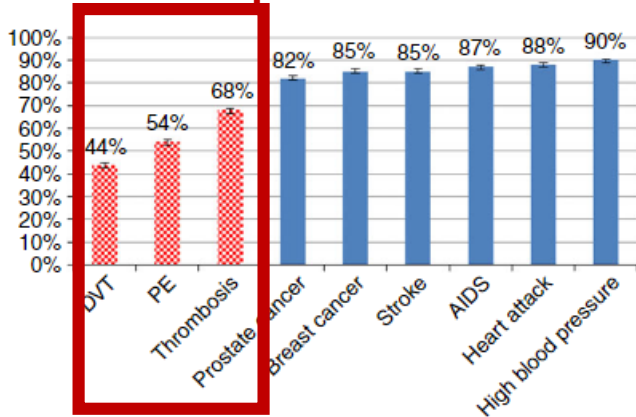
Structuration de la PEC de la MTEV...vers une « success story »?

Patient informé

IDM > AVC > MTEV (Mt 10-15%)



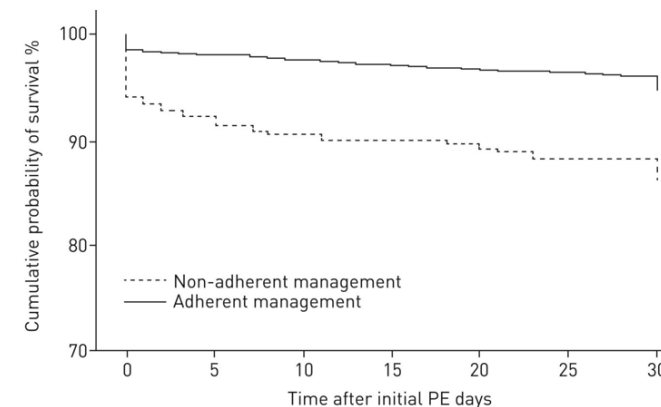
MTEV = faible « public awarness »



Age ↓, ♂

Médecin formé

Guidelines Adherent versus non-adherent management in PE

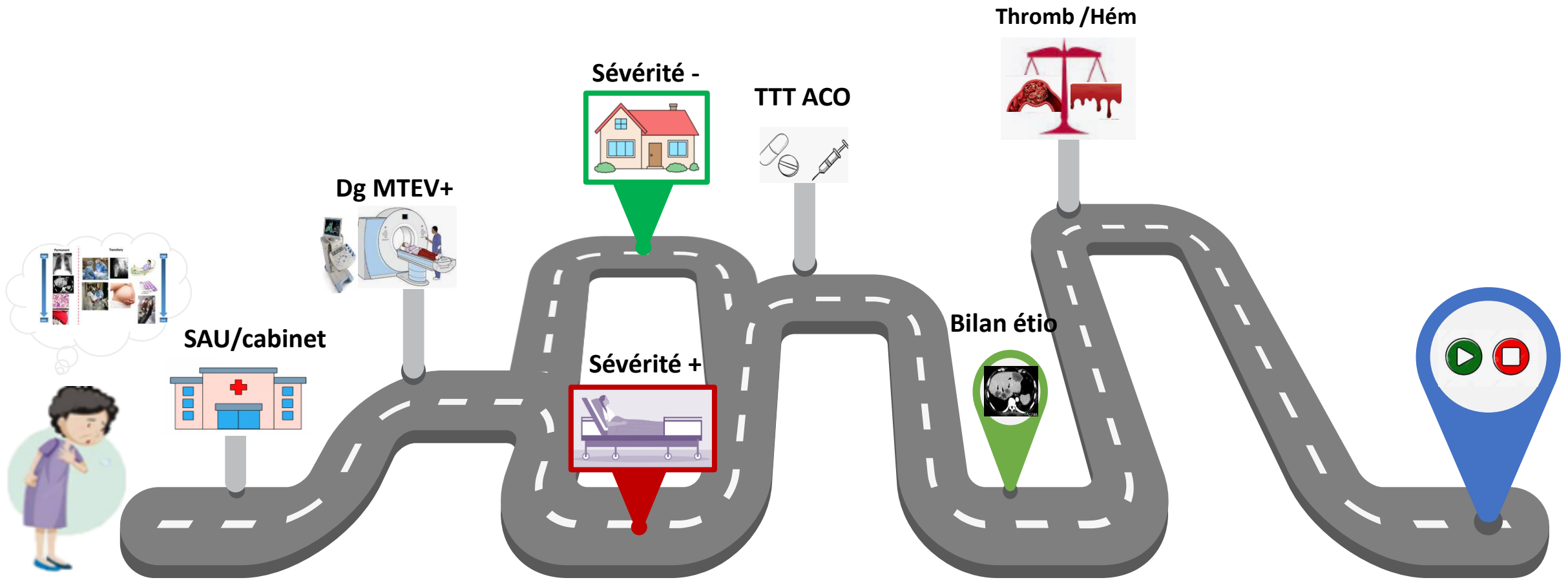


Number at risk	0	5	10	15	20	25	30
Non-adherent management	408	369	364	353			
Adherent management	1688	1649	1633	1603			

Log rank p<0.001

Outcome	OR
<i>Death</i>	2.39 (95% CI 1.57–3.61)
<i>PE-related death</i>	5.02 (95% CI 2.42–10.42)
<i>Recurrent VTE</i>	OR 2.19 (95% CI 1.11–4.32)
<i>Major bleeding</i>	OR 2.65 (95% CI 1.66–4.24)

Parcours de soins du patient victime de MTEV



We ❤️



Risque d'altération HD à la phase aiguë

- sPESI/PESI
- Bova (HD)

Risque hémorragique ss ACO

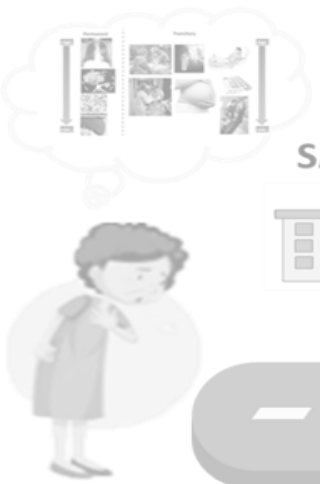
- IMPROVE-Bleeding (prév)
- VTE-BLEED
- VTE-PREDICT
- RIETE

Risque de récurrence MTEV

- HERDOO2, DASH, VIENNE (%ACO)
- VTE-PREDICT (%ACO)
- OTTAWA (Néo, ACO(+))

Risque de MTEV/population

- Michigan (PICCline) -> VÉ
- IMPROVE, PADUA (méd)
- CAPRINI (chir)
- KHORANA (néo)
- LYON (γ)



SAU/cabinet

2
Dg MTEV+

3
Sévérité -

4
TTT ACO

Sévérité +

5
Thromb /Hém

Bilan étio

6



Risque de néo occulte
Some, RIETE

Probabilité diagnostique -> angioTDM

- WELLS, GENEVE, YEARS, PERC, Pisa, 4PEPS
- YEARS (γ)
- Score de Constans/Left Rule (TVP)

Gestion ambulatoire
HESTIA

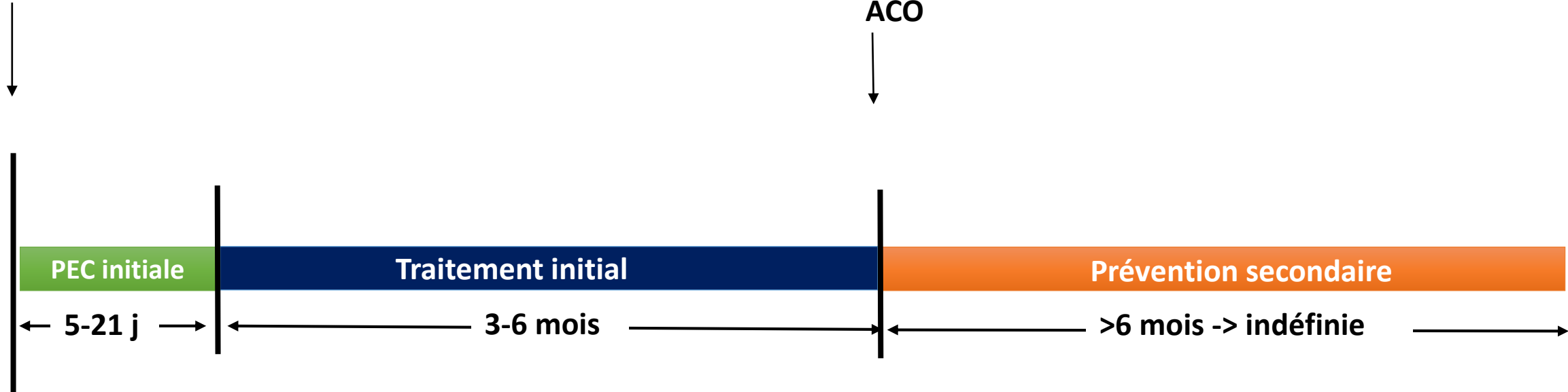
Autres complications

- Villalta (SPT)

La « time frame » décisionnelle dans la MTEV

Diagnostic
MTEV

Arrêt vs
Prolongation
ACO



- Ambu vs hosp
- Gravité >Thrombolyse
- Risque hémorragique
- Intro ACO

- Tolérance/observance ACO
- Risque hémorragique -> BI/TRI thérapies antithrombotiques
- Bilan étiologique
- Interactions mdm (chimio++)
- Compression élastique

- **Durée antico:**
 - FDR persistants/permanents
 - Épisodes NP: Scores pronostiques : Risque thrombotique vs risque hémorragique
- **Doses réduites AOD**
- **Dépistage des Complications chroniques (HTPTEC, SPT)**

Diagnostic de MTEV

Urgence Dg & thérapeutique
Diagnostic de certitude = obligatoire

TVP: ambulatoire

EP: structure hospitalière

R111 – Il est suggéré que la prise en charge d'une suspicion d'EP se fasse dans une structure adaptée ayant accès à un plateau d'imagerie, au minimum d'un angioscanner 24h/24 (grade 2+).
R112 – Il est suggéré de ne pas prendre en charge en ambulatoire un patient ayant une suspicion d'embolie pulmonaire (grade 2-).

Probabilité pré-test:

- WELLS, GENEVE, YEARS, PERC, Pisa, 4PEPS
- Left Rule, YEARS

Prob ↑: ACO+

Prob ↓/Risque Hem ↑ : ACO-

Présomption clinique

Probabilité élevée

Echo-Doppler
Angioscanner
Scintigraphie

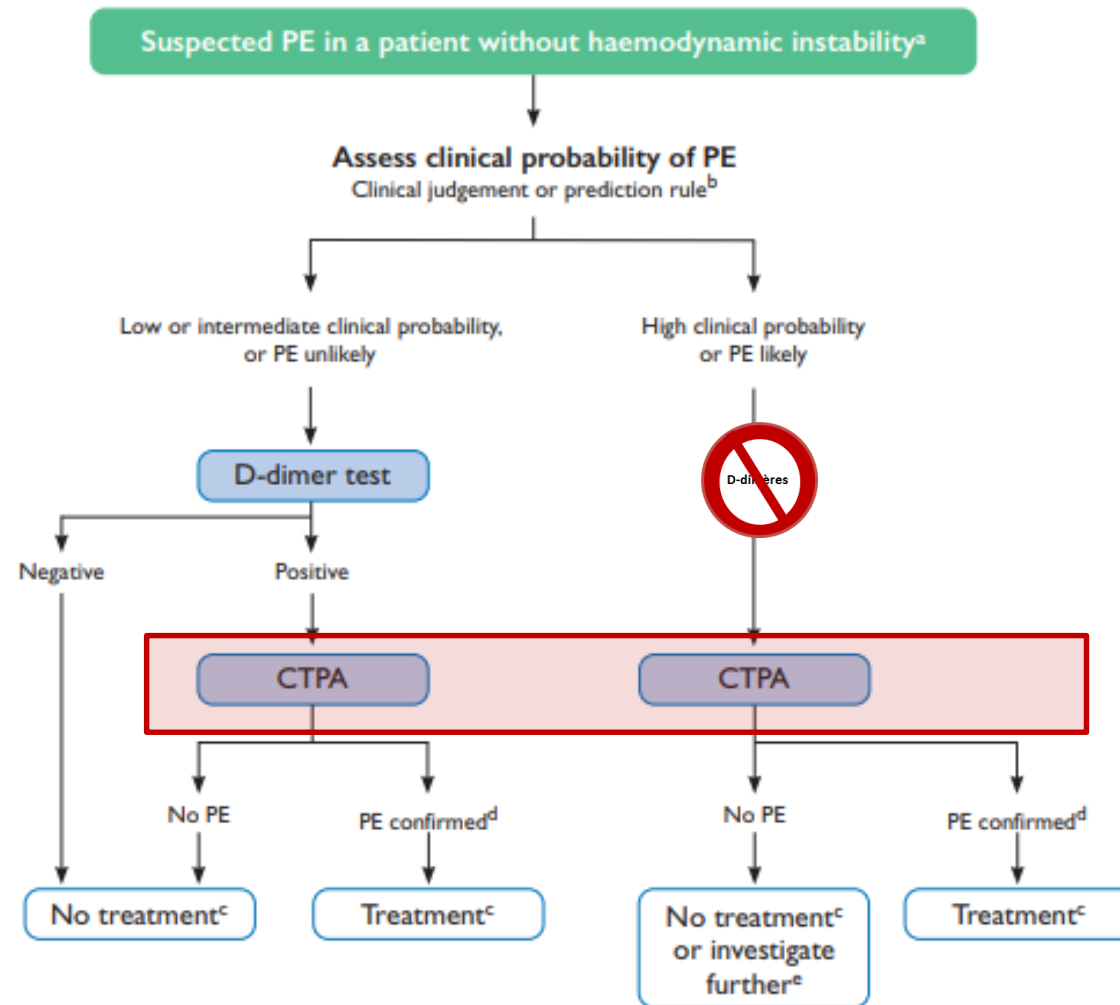
Probabilité faible/intermédiaire

D-dimères

Seuil ajusté à l'Age:

Agex10 >50 ans

Diagnostic EP: configuration classique



Diagnostic EP: situations particulières

TVP prox + suspicion EP

It is recommended **to accept the diagnosis of VTE (and PE)** if a CUS shows a **proximal DVT** in a patient with clinical suspicion of PE

I

A

If CUS shows only a **distal DVT**, **further testing** should be considered to confirm PE

IIa

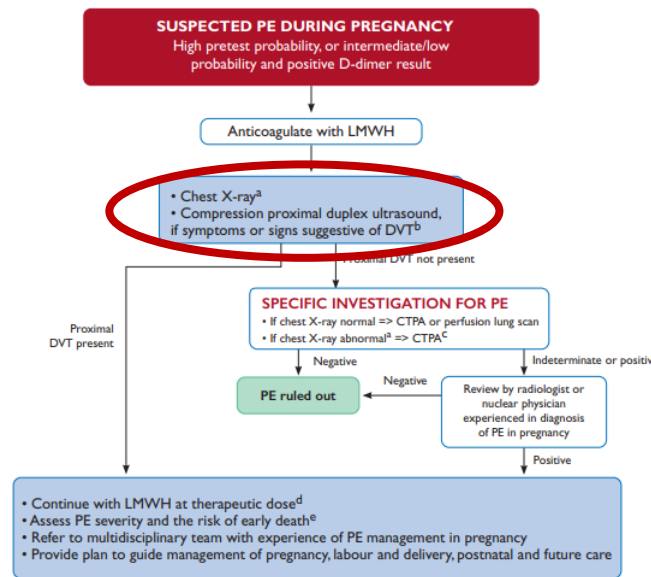
B

If a positive proximal CUS is used to confirm PE, assessment of PE severity should be considered to permit risk-adjusted management

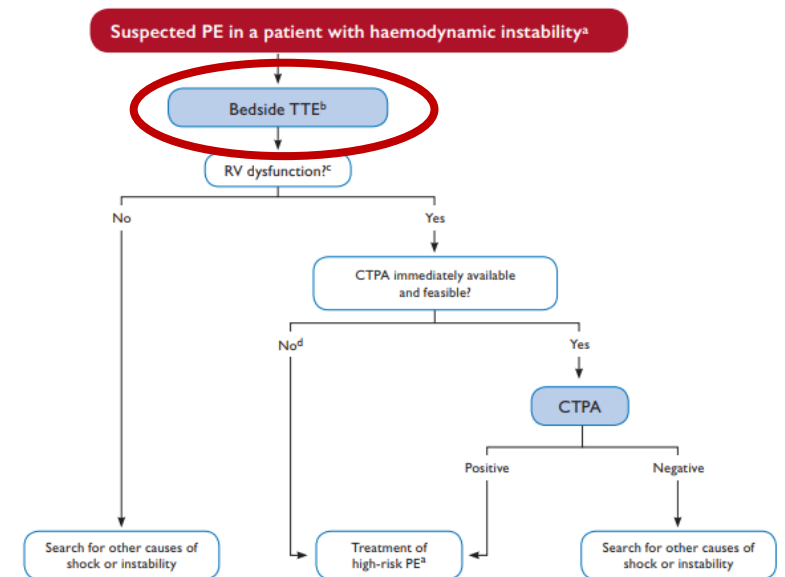
IIa

C

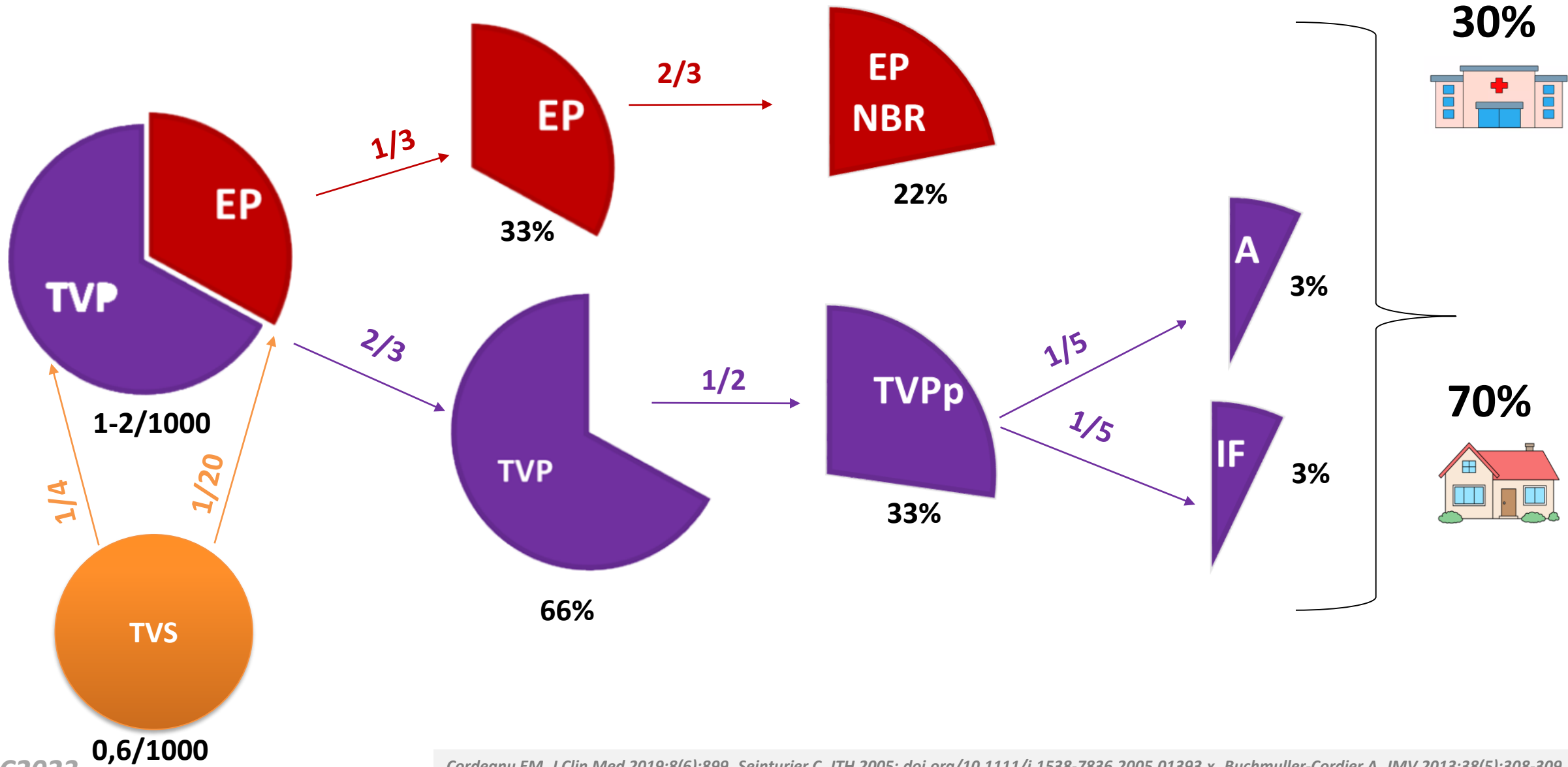
EP + γ



EP + instabilité HD



Diagnostic MTEV: profiling des patients



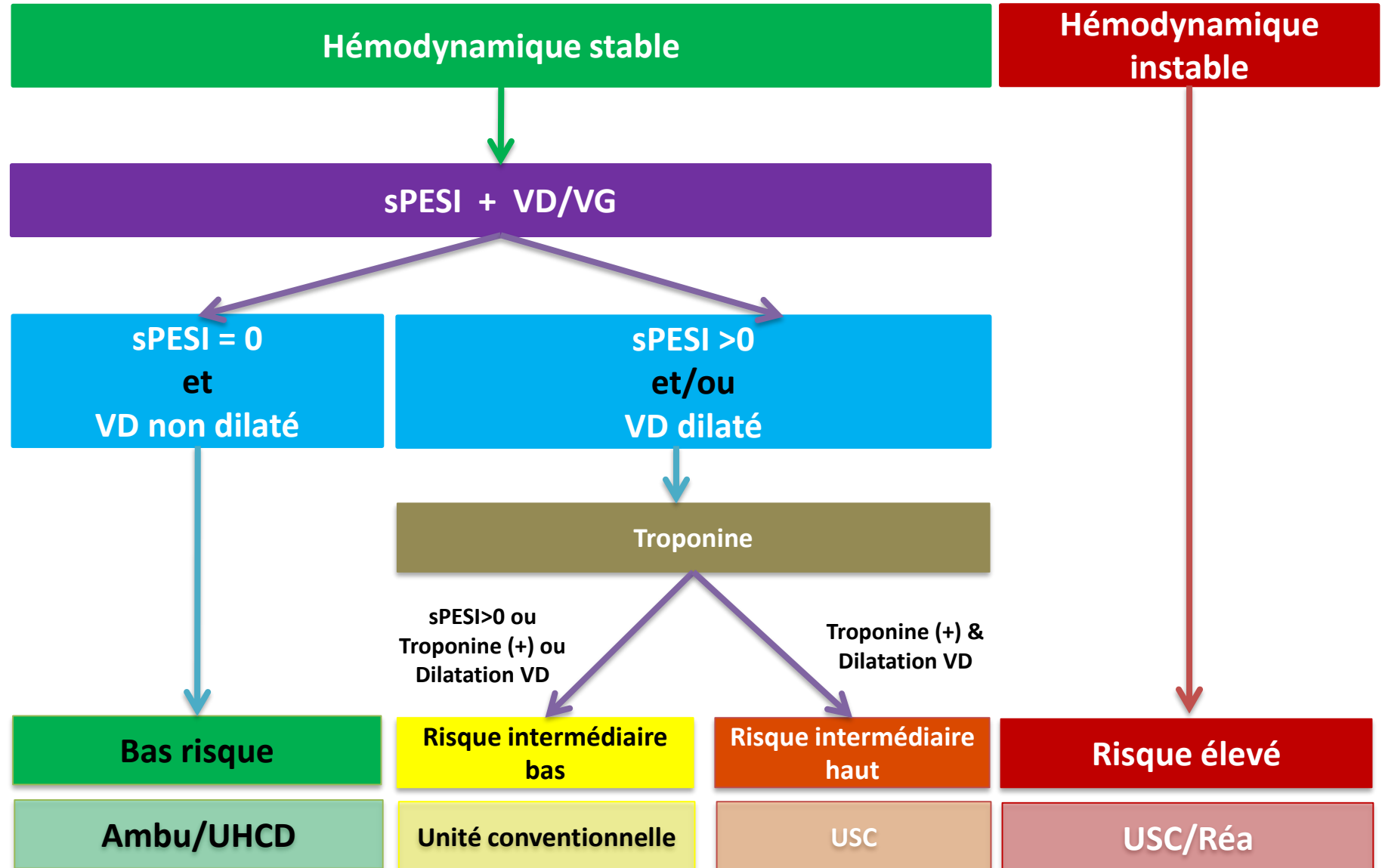
Sévérité de l'embolie pulmonaire

État hémodynamique

sPESI/PESI + VD/VG



Troponine



Management initial: ambulatoire vs hospitalier



If You Walk Into the Emergency Department With VTE
Maybe You Should Also Walk Out!

Tyler W. Barrett

Hospitalisation si:

TVP



EP

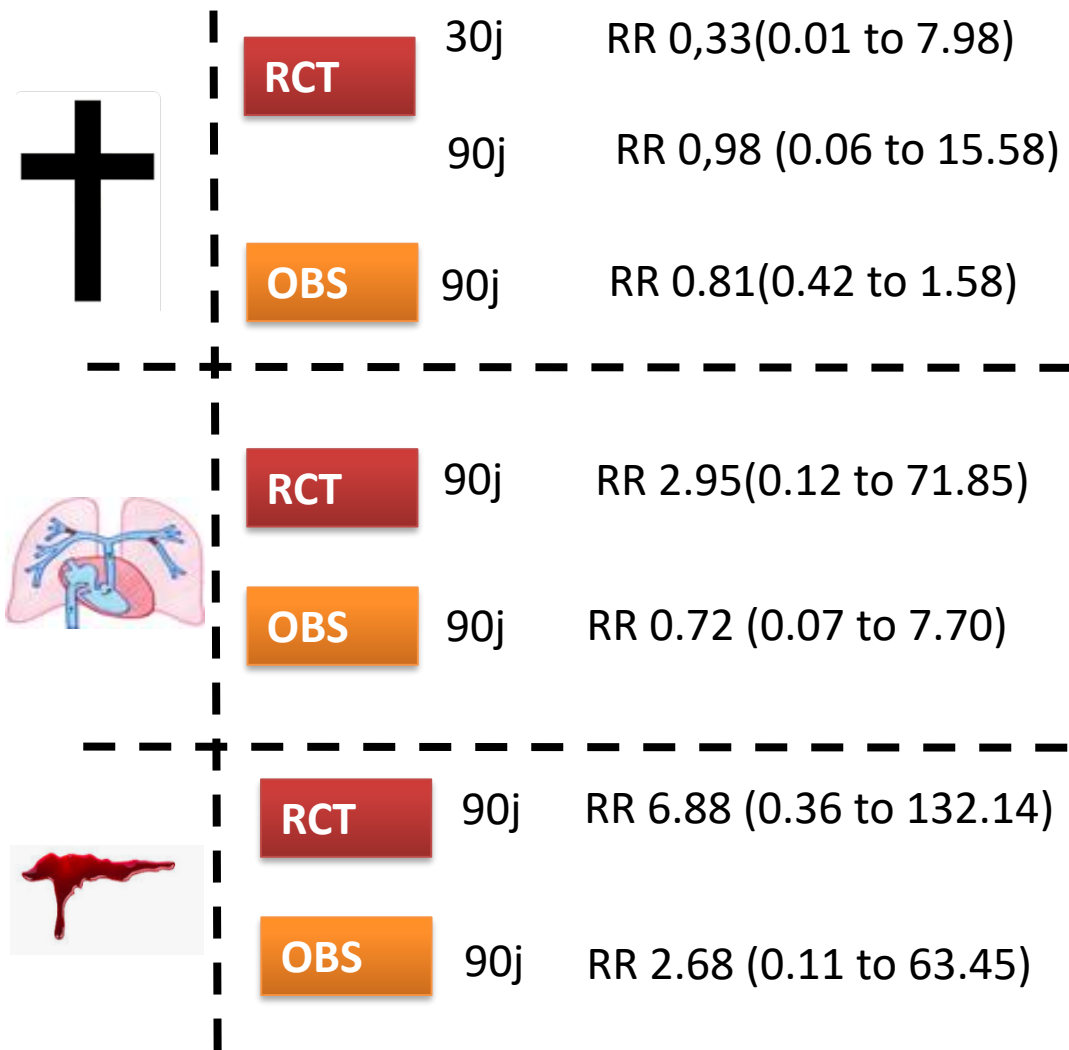
- Phlegmatia coerulea dolens
- Désobstruction pharmacomécanique
- Comorbidités ++
- Risque hémorragique ↑
- Compliance ↓
- Milieu social défavorisé

- EP non à bas risque
- Hestia rule
- PESI/sPESI+/-BNP
- Comorbidités ++
- Risque hémorragique ↑
- Compliance ↓
- Milieu social défavorisé

Définition Cochrane Vascular Group (2019) :

Outpatient = RAD < 36h après le Dg

PEC EP bas risque: Ambulatoire versus hospitalisation



Traitement anticoagulant

1) AOD d'emblée (single drug approach) : en France

AOD dose de charge

- Rivaroxaban 15 mg x 2/j 21 j
- Apixaban 10 mg x 2/j 7 j

AOD dose d'entretien

- Rivaroxaban 20 mg /j
- Apixaban 5 mg x 2/j

2) AOD avec « heparin-lead in » : non disponible en France

Parenteral ≥ 5 jours

AOD dose d'entretien

- Dabigatran 150 mg x2 /j
- Edoxaban 30 ou 60 mg/j

3) AVK (WARFARINE)






Parenteral (HBPM/Fonda) ≥ 5 jours

Relais précoce AVK (INR 2-3)

4) HBPM

Parenteral

Traitement anticoagulant : **AOD>AVK**

	2014	2016	2019	2019	2020
	 ESC European Society of Cardiology	 CHEST [®] AMERICAN COLLEGE of CHEST PHYSICIANS	 SFMV Société Française de Médecine Vasculaire	 ESC European Society of Cardiology	 AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY
ACO	AOD = AVK (IB)	AOD>AVK (2B)	AOD>AVK (2+)	AOD>AVK (I)	AOD>AVK ⊕⊕⊕○
1^{er} épisode NP Risque H↓	Long cours (IIa)	Long cours (2B)	Long cours 1+ -> 2+	Long cours (IIa)	⊕⊕⊕○
Demi-dose vs pleine dose >6M			= (1+)	=(IIa)	⊕⊕⊕○

Pharmacologie des AOD

	Dabigatran	Apixaban	Betrixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Target	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Bioavailability, %	6-7%	50%	34%	62%	66%*
Protein binding, %	35%	87%	60%	40-59%	92-95%
Time to maximum concentration, h	2	1-3	3-4	1-2	2-4
Half-life, h	12-14	8-15	19-27	9-14	9-13
Renal elimination, %	>80%	25%	6-13%	50%	33%
Metabolism via cytochrome P450 enzymes, %	<2%	<32%	<1%	<5%	57%
Drug interactions	Inhibitors and inducers of P-gp	Dual inhibitors and inducers of CYP3A4 and P-gp	Inhibitors and inducers of P-gp	Inhibitors and inducers of P-gp	Dual inhibitors and inducers of CYP3A4 and P-gp
Specific reversal agents	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa†	Andexanet alfa†	Andexanet alfa

P-gp=P-glycoprotein. *Applies to the 15 mg and 20 mg doses given once a day without food; bioavailability is 80-100% when these doses are given with food. †Expected to be effective on the basis of its mechanism of action, although not approved for these agents.

MTEV et **cancer**: quelle anticoagulation?

SFMV 2019

+ MAJ 2023

Durée TTT anticoagulant = min 6M

Après 6M

→ **cancer actif**

- TTT non-curatif
- maladie tumorale détectable (récidive/progression)
- TTT anticancéreux en cours (dernier TTT < 6M)

→ **récidive TE <6M**

< 6 mois

> 6 mois

HBPM (Grade 1+)/apixaban* (Grade 1+)/rivaroxaban** (Grade 2+)/edoxaban** (Grade 2+)

*Sauf tumeur cérébrale I/II

**Sauf tumeur digestive/urothéliale

Anticoagulants oraux et insuffisance rénale

VENOUS THROMBOEMBOLISM

	CrCl 80+ mls/min	CrCl 50-79 mls/min	CrCl 30-49 mls/min	CrCl 15-29 mls/min	CrCl <15 mls/min, or dialysis-dependent **
Apixaban	Loading then 5mg BD	Loading then 5mg BD	Loading then 5mg BD	prudence	contre-indiqué
Rivaroxaban	Loading then 20mg OD	Loading then 20mg OD	Loading then 20mg OD	prudence	Contraindicated
VKA *	INR 2-3	INR 2-3	INR 2-3	INR 2-3	Consider

* At least 5 days of parenteral anticoagulation required prior to commencement of Dabigatran and Edoxaban in VTE; When commencing VKA, parenteral anticoagulation is required until the INR is >2 for 2 consecutive days, or for 5 days, whichever is longer.

** Data favours the use of DOACs over VKA regarding bleeding risk. Very limited data in ESRD

Future considerations may include FXI inhibitors

Anticoagulation chez l'enfant de 0-17 ans

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Rivaroxaban
XARELTO 1 mg/ml

granulés pour suspension buvable

Demande d'autorisation d'accès précoce pour
une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 15 septembre 2021

→ Maladie : Cardiovasculaire
→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

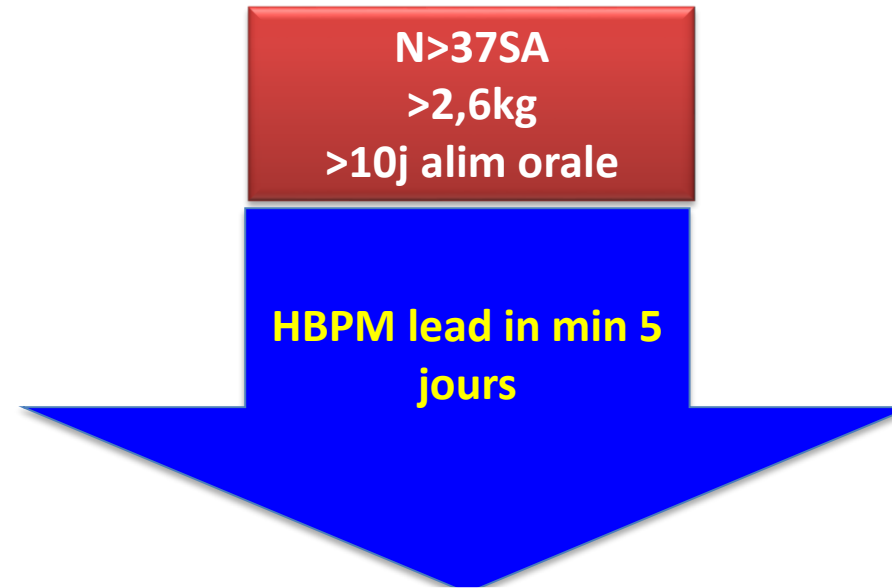
Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « **Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences sous forme d'ETE**, chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons et les jeunes enfants, les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale ».

Alternatives:

Warfarine: seul AVK sol buvable

Dabigatran:

- AMM+
- évaluation CT (-)
- sol buvable en Fr (-)
- remboursement en Fr/MTEV (-)



<12kg	12-30kg	30-50kg	≥ 50kg
Susp 0,8-3mgx3/j	Susp 5mg x2/j	Cp 15mg 1/j	Cp 20mg 1/j

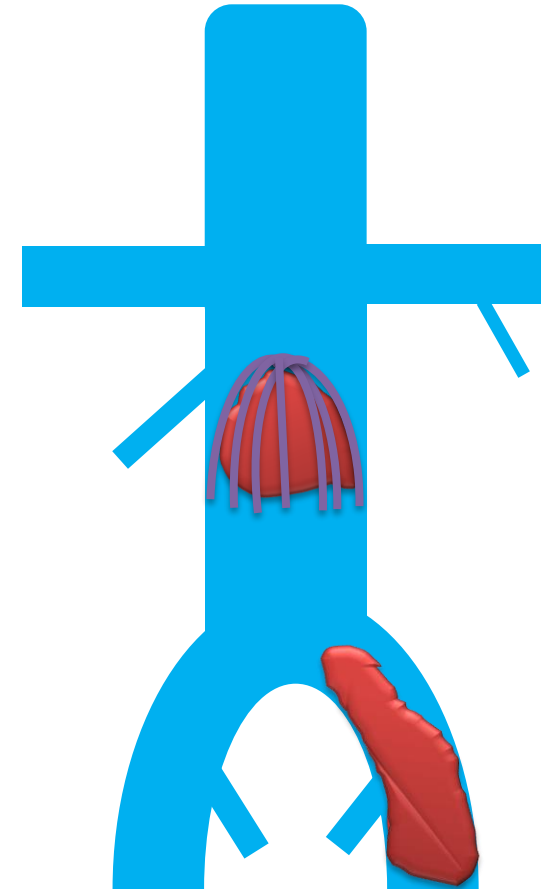
Forme pharmaceutique	Poids corporel [kg]		Schéma (1mg de rivaroxaban = 1ml de suspension)			Dose quotidienne totale (1 mg=1 ml)	Seringue bleue appropriée
	Min	Max	1 fois par jour	2 fois par jour	3 fois par jour		
Suspension buvable	2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
	3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
	4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
	5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
	7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
	8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
	9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
	10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
	12	< 30		5 mg		10 mg	5 ml ou 10 ml
	Comprimés ou suspension orale	30	< 50	15 mg			15 mg
≥ 50			20 mg			20 mg	10 ml

Place du **filtre cave**

- **Indications:**
 - TVPp±EP & CI absolue ACO (grade 2+, SFMV 2019)
 - *Récidive TE sous ttt anticoagulant bien conduit*
- **Optionnel/transitoire >>permanent**
- **Sous-rénal>Sus-rénal**
- **Complications:** migration, fracture, embolisation, perforation, TVP/EP

May 6, 2014

FDA Updates Safety Communication on IVC Filter Retrieval

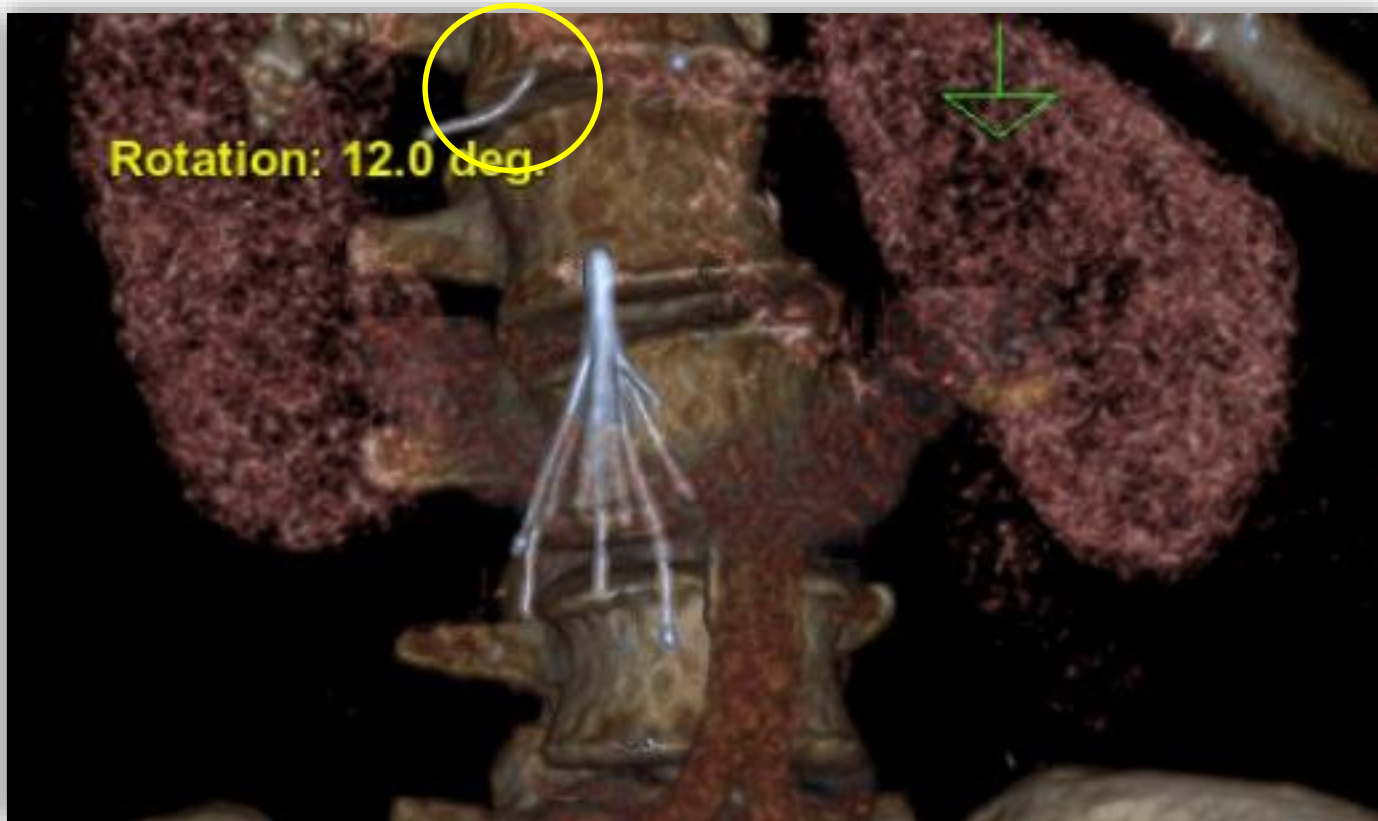


Reprise ACO dès que possible

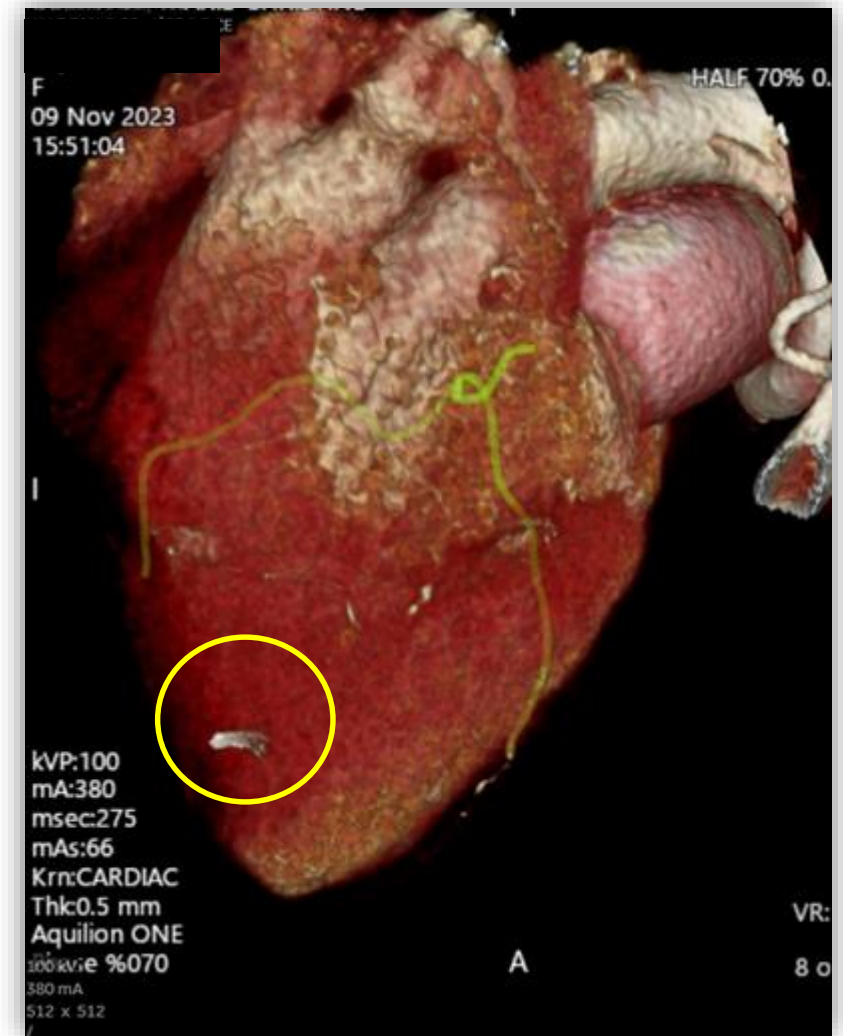
Retrait dès que possible (idéalement 1-2 mois, max 1 an) après contrôle écho-doppler +/- phléboTDM

En pratique: programmer le retrait dès la pose

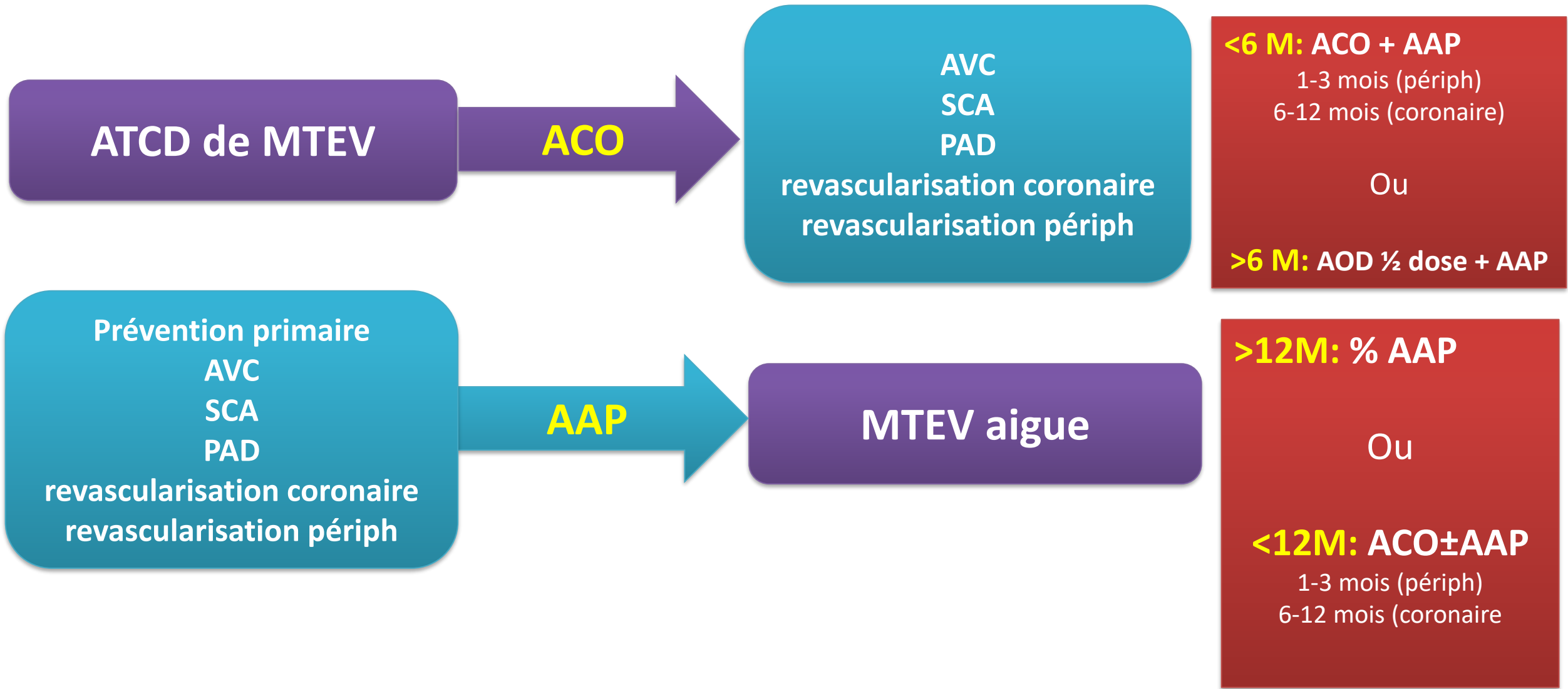
Complications des filtres caves = rares mais graves



HUS: 2009 – 2021
suivi 2 ans: 74% de non retrait



Gestion des associations d'antithrombotiques (ACO+AAP)



Bilan étiologique : thrombophilie

Recommandations nationales multi-sociétés de 2019

GATO

- Hors **G**rossesse
- Hors **A**nticoagulant
- Hors **T**hrombose
- Hors **O**estrogène

- AOD: 3-5 jours
- AVK: 3 semaines
- COP: 3-4 semaines

+ ATCD fam
1^{er} degré

Thrombophilie
constitutionnelle

AT, PC, PS
Mut FV Leiden
Mut FII G20210A

1^{er} épisode MTEV
(TVPp/EP)
non provoqué < 50 ans

MTEV récidivante
1 épisode < 50 ans

1^{er} épisode TV
de siège atypique < 50 ans

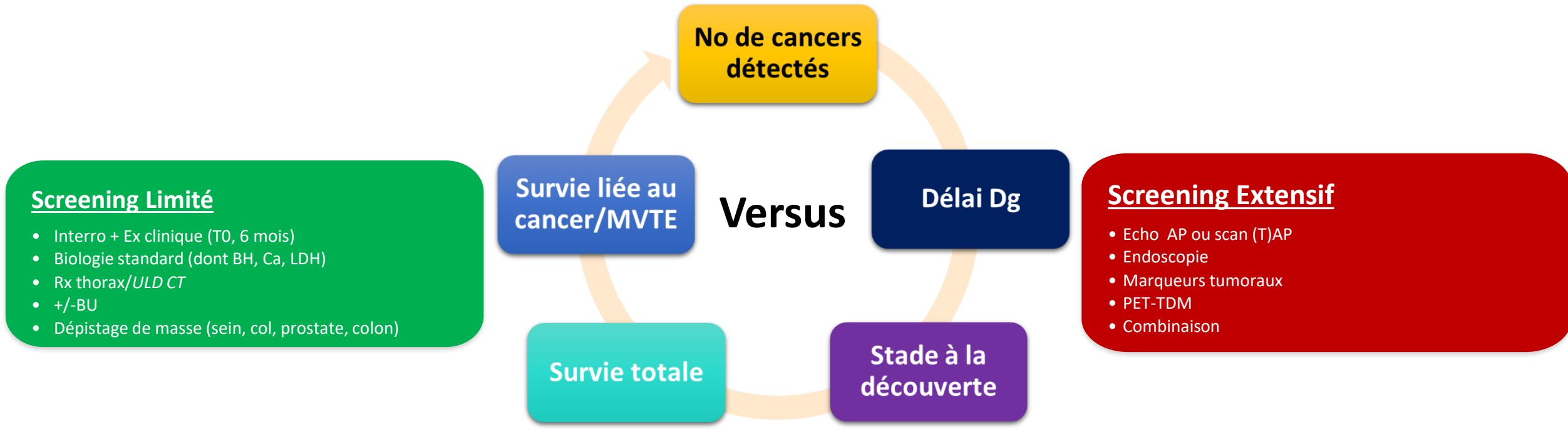
MTEV +
nécrose cutanée
ATCD de pathologie vasc placentaire

SAPL

ACC
Ac anti-cardiolipines
Ac antiB2GP1

Bilan étiologique: cancer (1)

**MTEV et cancer occulte:
to screen or non to screen**



K à 1 an si récurrence sous anticoagulant: 36% (95% CI: 19.75–59.25)

Bilan étiologique: cancer (2)

1^{er} niveau
For all



Interrogatoire + Ex clinique T0 & T0+6M

Bio std avec BH, LDH, Ca, BU, EPP-IF

Rappel des dépistages de masse si >1 an

Si FDR:

- loc atypique
- récidence sous ACO



2e niveau
Only if



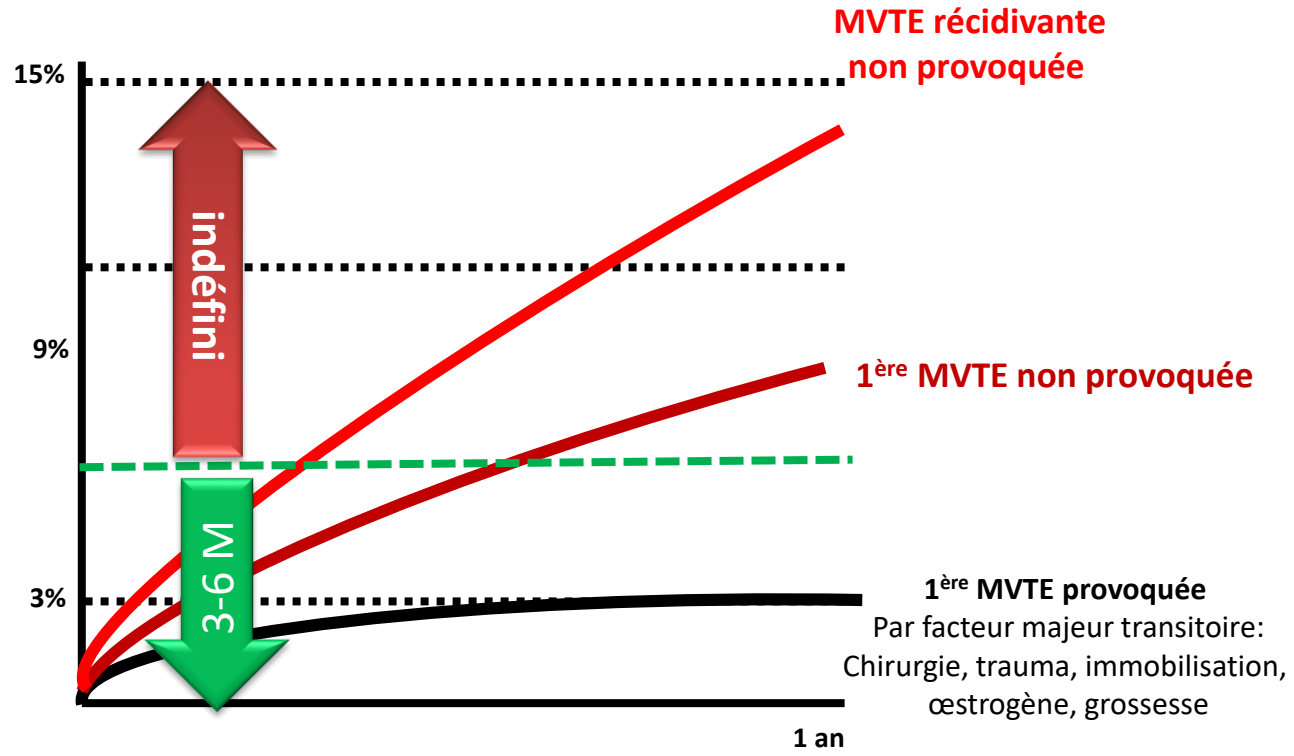
Imagerie complémentaire: scan TAP/PET

+ JAK2/CALR: thrombose
splanchnique

Durée d'anticoagulation



- Provoqué/Non-provoqué
- No d'épisodes
- Risque hémorragique
- Séquelles thrombotiques



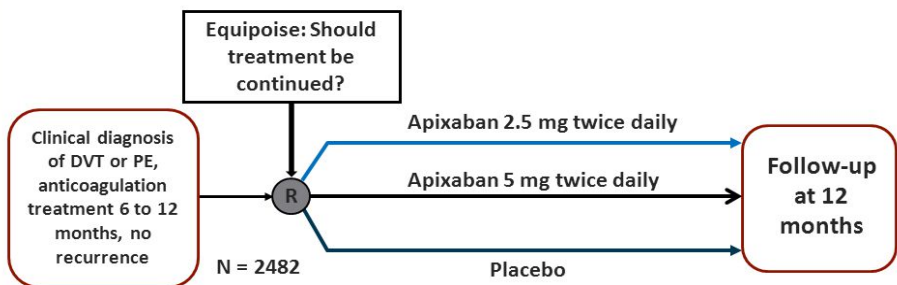
- Récidive**
- 10% 1 an
 - 20% 3 ans
 - 30% 5 ans
 - 40% 10 ans

- Récidive**
- H>F

Prandoni P. Haematologica. 2007;92:199-205
 Kearon C. J Thromb Haemost. 2016 Jul;14(7):1480-3

Traitement anticoagulant d'extension (>6M)

AMPLIFY-EXT Study Design

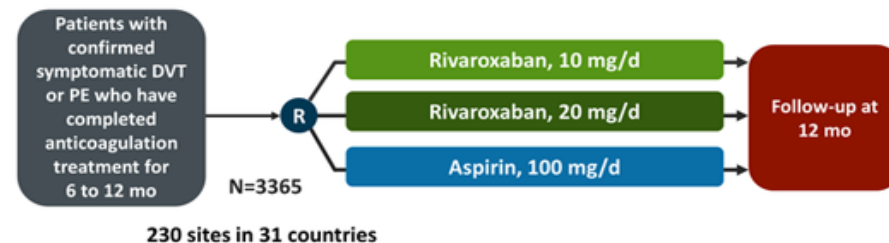


- Primary endpoint: VTE recurrence or death
- Secondary outcome measures: Major bleeding

Agnelli G, et al. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.^[13]

Apixaban 5 mg vs placebo
Apixaban 2,5 mg vs placebo
~~Apixaban 5 vs 2,5 mg~~

EINSTEIN CHOICE Study Design



- Primary endpoint: fatal or nonfatal symptomatic recurrent VTE
- Primary safety outcome: major bleeding

Weitz JI, et al. *Thromb Haemost*. 2015;114:645-650.

Rivaroxaban 20 mg vs aspirine 100 mg
Rivaroxaban 10 mg vs aspirine 100 mg
~~Rivaroxaban 20 vs 10 mg~~

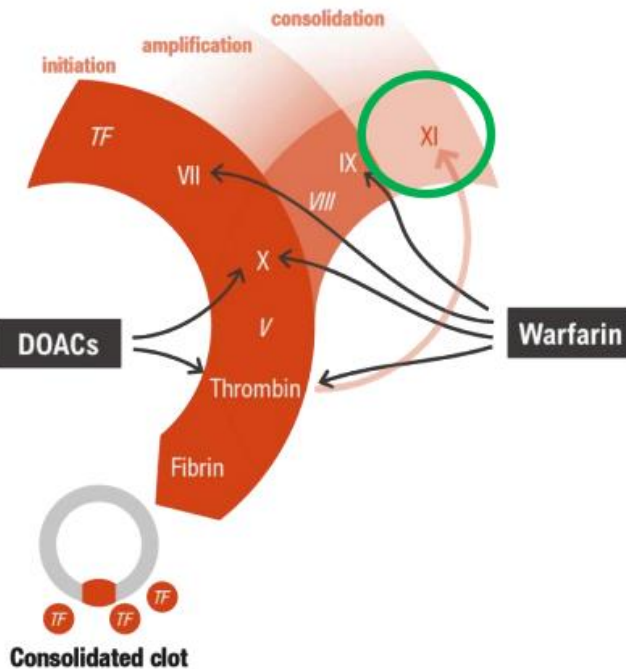
RIVA ou APIX supérieurs au comparateur sur le risque de récurrence MTEV sans sur-risque hémorragique



Perspectives d'évolution du traitement anticoagulant: les **anti-FXI**

Abelacimab

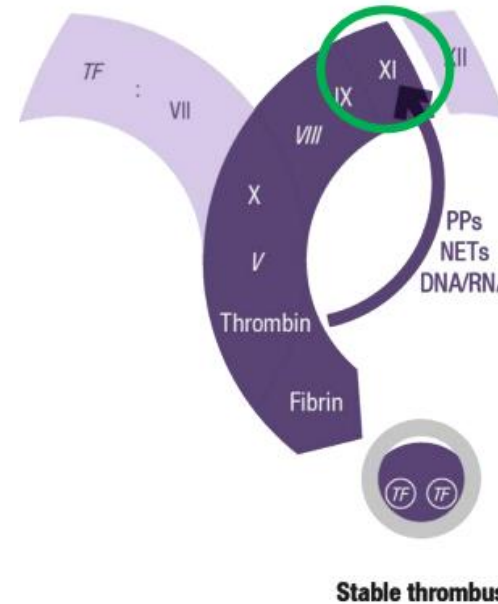
Hemostasis



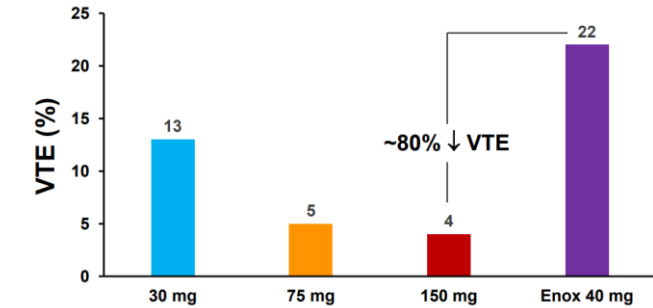
- ↓ 14% HM
- ↓ 50% HIC
- ↑ 25% GI
- ↓ 10% Mortalité

from

Thrombosis



- ↓ 74% HM
- ↓ 50% HIC
- ↓ 63 GI
- ↓ 23% Mortalité



AZALEA-TIMI 71

A Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Two Blinded Doses of Abelacimab Compared with Open-Label Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation

Christian T. Ruff, MD, MPH
on behalf of the AZALEA-TIMI 71 Steering Committee & Investigators

American Heart Association Scientific Session
Late-Breaking Clinical Trial
November 12, 2023

An Academic Research Organization of
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

Take home messages

Filière spécialisée MTEV

TVP & EP bas risque: ambulatoire?
EP RIH: USC + HNF

TTT = AOD en 1^{ère} ligne
>6M: AOD demi-doses

provoqué: 3-6 M
1^{er} épisode non provoqué/récidive: long cours

>6M: AOD demi-doses

Cancer: HBPM, apixaban
Enfant: rivaroxaban

Strasbourg, le 18 novembre 2023

Je vous remercie pour
votre attention!



avismedecinevasculaire@chru-strasbourg.fr



Mihaela CORDEANU, MCU-PH médecine vasculaire

elena-mihaela.cordeanu@chru-strasbourg.fr

HTA, maladies vasculaires et pharmacologie clinique - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

