

Traitement de l'Embolie Pulmonaire

Guy Meyer

Université Paris Descartes

Hopital Europeen Georges Pompidou,

INSERM 965, Paris



Conflits d'intérêt G Meyer

- Investigateur: Bayer, Daichi-Sankyo, Sanofi Aventis, Leo Pharma
- Subvention de recherche: Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer
- Interventions, boards non rémunérés: Sanofi Aventis, Leo Pharma, Bayer, Boehringer-Ingelheim
- Invitations congrès: Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer

Formes cliniques et questions

- Traitement initial
 - Traitement ambulatoire
 - Nouvelles molécules
- Durée du traitement
- Embolies pulmonaires et cancer

Pulmonary Embolism Severity Index

Age	n
Male sex	10
Cancer	30
CHF	10
Chronic respiratory disease	10
SBP < 100 mmHg	30
HR > 110 b/min	20
RR > 20 c/min	20
SpO2 < 90%	20
Temperature < 36	20
Altered mental status	60

1mo death rate	Derivation	Int Validation	Ext. Validation
I : very low (≤ 65)	1.1%	1.6%	0%
II : Low (66-85)	3.1%	3.6%	1.4%
III : Intermediate (86-105)	6.5%	7.5%	6.9%
IV : High (106-125)	10.4%	11.4%	10.1%
V : Very high (>125)	24.5%	23.9%	19.7%

Décès ou complication majeure

PESI class I-II

- Décès ou récurrence: 1% (NPV: 95 (90-98))

Spirk D. et al. Thromb Haemost 2011; 106: 978-84

- Décès, récurrence ou hémorragie majeure: 1.8% (NPV: 98.2 (96.1-100))

Lankeit M. et al. Chest 2011

- Décès, récurrence ou choc: 2.1% (NPV: 98%)

Sanchez O. et al. Eur Respir J 2012 Dec 20

NT-proBNP et traitement ambulatoire

- 351 patients with confirmed PE
- 152 patients eligible and NT-proBNP < 500 pg/mL
- Outpatient treatment
 - No death
 - No recurrent PE
 - No major bleeding
 - 7 readmissions

Agterof M. et al. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1235-41

Traitement ambulatoire de l'EP

	Death	Recurrences	Bleedings
Ambulatoire	1.9% (0.79-4.6)	1.7% (0.92-3.1)	0.97% (0.58-1.6)
Hospitalisation < 72h	2.3% (1.1-5.1)	1.1% (0.22-5.4)	0.78% (0.16-3.7)
Hospitalisation	0.74% (0.04-11)	1.2% (0.16-8.1)	1.0% (0.39-2.8)

Meta-analysis, low-risk patients

Outpatients: 13 studies, 1657 patients

Hospitalization < 72h: 3 studies, 256 patients

Hospitalization: 5 studies, 383 patients

Traitement initial

- HBPM
- Fondaparinux
- Dose fixe, adaptée au poids, pas d'adaptation à l'activité anti Xa
- Plaquettes ?

HNF ssi insuffisance rénale sévère

Inhibiteurs oraux directs du Xa ou du II a

Drug	Disease	Design	n	Initial LMWH	Dosage
dabigatran	VTE	D-blind	5128	Yes	150 mg x 2
rivaroxaban	PE DVT	Open	4832 3449	No	15 mg x 2 (21D) then 20 mg x 1
apixaban	VTE	D-blind	5395	No	10 mg x 2 (7D) then 5 mg x 2
edoxaban	VTE	D-blind	8240	Yes	60 mg x 1 (30 mg x 1*)

*: creatinine clearance of 30 to 50 ml/min or body weight < 60 kg

Nouveaux anticoagulants oraux, Patients

	RE-COVER	Einstein PE	Amplify	Hokusai
Age (mean)	55,0	57,9	57,2	55,7
Cancer (%)	5,0	4,7	2,5	9,2
Creatinin Cl ≥30 to <50	NA	8,6	6,0	6,5
Unprovoked VTE (%)	NA	64,7	89,8	65,9
Previous VTE	25,7	18,8	17,2	19,0

Schulman S. et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52

Buller H. et al. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97

Agnelli G. et al. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808

Buller H. et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-15

Nouveaux anticoagulants oraux. Efficacité

Drug	Hazard Ratio
dabigatran	1.09 (95% CI, 0.76 to 1.57)
rivaroxaban	1.12 (95% CI, 0.75 to 1.68)
apixaban	0.84 (95% CI, 0.60 to 1.18)
edoxaban	0.89 (95% CI, 0.70 to 1.13)

Schulman S. et al. *Circulation* 2013; Dec 16
Buller H. et al. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97
Agnelli G. et al. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808
Buller H. et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-15

Nouveaux anticoagulants oraux. Sécurité

Drug	Bleeding	Hazard Ratio
dabigatran	Major Major + CSNM	0.73 (95% CI, 0.48 to 1.11) NA
rivaroxaban	Major Major + CSNM	0.49 (95% CI, 0.31 to 0.79) 0.90 (95% CI, 0.76 to 1.07)
apixaban	Major Major + CSNM	0.31 (95% CI, 0.17 to 0.55) 0.44 (95% CI, 0.36 to 0.55)
edoxaban	Major Major + CSNM	0.84 (95% CI, 0.59 to 1.21) 0.81 (95% CI, 0.71 to 0.94)

Schulman S. et al. *Circulation* 2013; Dec 16
Buller H. et al. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97
Agnelli G. et al. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808
Buller H. et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-15

TTR sous AVK dans les groupes contrôle

	TTR
RE-COVER	60.0%
Einstein PE	62.7%
Amplify	61.0%
Hokusai	63.5%

Schulman S. et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52

Buller H. et al. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97

Agnelli G. et al. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808

Buller H. et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-15

Connaissances des patients sur les AVK

	N = 673
Valeurs cibles de l'INR	33.7%
Carnet de traitement	34.9%
Risques de saignement	64.2%
Symptômes de saignement	44.3%
Interactions	
Aspirine	80.4%
AINS	45.8%
Aliments	60.9%

INR en pratique (France)

2 surveys,

- 255 labs (2000)
- 209 labs (2003)
- 2976 and 2452 patients

All values	2000	2003
	N = 675	N = 736
Therapeutic range	43,0%	46,1%
< 2	25,0%	28,0%
> 3	32,0%	25,9%

> 1 month	2000	2003
	N = 509	N = 565
Therapeutic range	44,4%	48,5%
< 2	21,8%	26,7%
> 3	33,8%	24,8%

Durée du traitement

- Premier épisode provoqué: 3 mois
- Premier épisode idiopathique: 3-6 mois
- Facteur de risque permanent: tant que le risque persiste

Moduler en fonction du risque hémorragique et du risque de récurrence

Durée du traitement

- Plus d'indication pour un traitement de durée définie > 3-6 mois
- Deux options: 3-6 mois ou indéfini
- Peser le risque et le bénéfice du traitement
- Pas de rôle pour le bilan de thrombophilie

Récidives et hémorragies sous traitement anticoagulant prolongé (> 6 mois)

	Récidive	Hémorragie majeure	Hémorragie significative
AVK	0.12 (0.09-0.38)	2.63 (1.02-6.76)	NA
Rivaroxaban	0.18 (0.09-0.39)	0.7% vs 0% (NE)	5.19 (2.3-11.7)
Dabigatran	0.08 (0.02-0.25)	0.3% vs 0% (NE)	2.92 (1.52-5.60)
Apixaban 5 mg	0.20 (0.11-0.34)	0.25 (0.03–2.24)	1.62 (0.96-2.73)
Apixaban 2.5 mg	0.19 (0.11-0.33)	0.49 (0.09–2.64)	1.20 (0.69-2.10)

Kearon C. et al. *Chest* 2012; 141: 419S-494S
Bauersachs R. et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510
Schulman S. et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-18
Agnelli G. et al. *N Engl J Med* 2012; 367

Récidives thromboemboliques et hémorragies sous aspirine (traitement > 6 mois)

	Récidive*	Hémorragie majeure*	Hémorragie significative*
Becattini	0.58 (0.36-0.93)	0.5% vs 0.5%	0.98 (0.24-3.96)
Brighton	0.74 (0.52-1.05)	1.9% vs 1.5%	1.73 (0.72-4.11)
Meta-analyse	0.68 (0.51-0.90)		1.47 (0.70-3.08)

* Hazard ratio

Becattini C. et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-67
Brighton T.A. et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 1979-87

Conclusion

- Traitement initial?
 - Un choix plus large
 - Stratification du risque
 - Traitement ambulatoire
 - Réseaux de soin
- Durée du traitement?
 - 3-6 mois
 - Evaluation risque bénéfice
 - Traitement prolongé chez les patients à risque
 - Anticoagulants > aspirine