Prise en charge de l'Embolie Pulmonaire en 2015

Pierre-Marie Roy

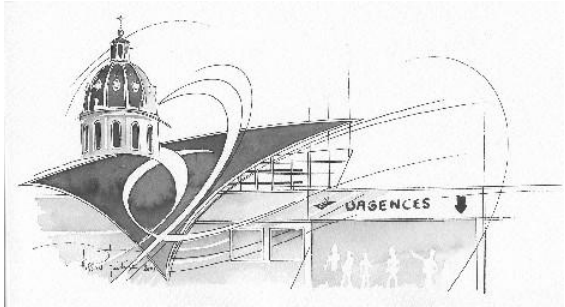
Professeur de Thérapeutique & Médecine d'Urgence

L'UNAM Université d'Angers

Département de Médecine d'Urgence

Clinique vasculaire e-VASion

CHU **Angers**



Disclosure statement of interest
(loi du 4 mars 2002)

Maladie thromboembolique veineuse

1 – Titulaire de brevets/Porteur de parts sociales ou membre d'une structure de gouvernance ou salarié	➢ ……..... .. non.....
2 – Consultant ou membre d'un Conseil scientifique	➢ Sanofi-Aventis, Lilly, Biomérieux, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline
3 – Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents	➢Bayer Shering Pharma, Biomérieux, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, LFB biomédicaments, Lilly, Sanofi-Aventis
4 – Prise en charge de frais de voyages, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations	➢Bayer Shering Pharma, Biomérieux, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, LFB biomédicaments, Lilly, Sanofi-Aventis
5 – Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique	➢Sanofi-Aventis, Bayer Shering Pharma, GlaxoSmithKline,
6 – Co-Investigateur d'une étude clinique	➢GlaxoSmithKline, Bayer Shering Pharma, Boehringer-Ingelheim, LFB biomédicaments, Sanofi-Aventis, Daiichi-Sankyo

Des progrès considérables

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu283

ESC GUIDELINES

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)

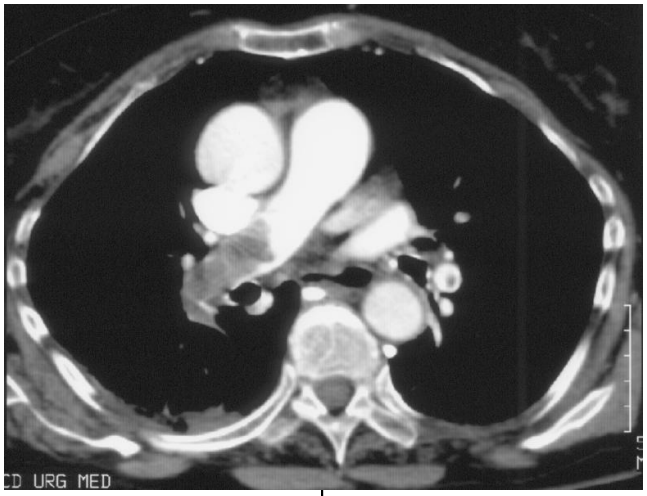
Les points nouveaux - les questions persistantes

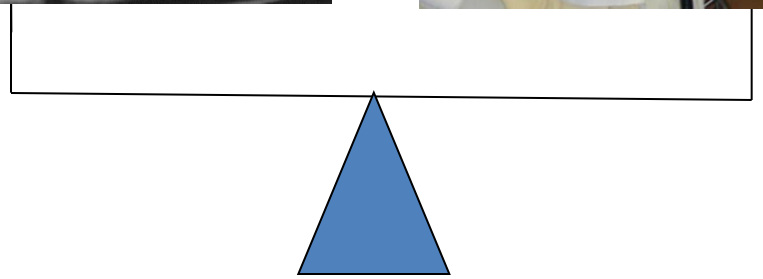
ISTH – JTH 2012
ESC Eur Heart J 2014

Task Force ESC Eur Heart J 2008

Démarche diagnostique

Quand suspecter une EP ?





Mademoiselle G. 24 ans

- Douleur basi-thoracique gauche depuis 24 heures persistante malgré paracétamol - Pas d'antécédent
- TA: 12/75 – FC: 78/min – SpO2: 98% - FR: 20/min – T° c : 37,2
- Douleur reproductible à la palpation - Auscultation normale - Pas de signe de thrombose - ECG : normal - RP : normale

Suspicion d'EP ?

1. Oui
2. Non
3. Peut être

Monsieur M. 84 ans

- Dyspnée récidivante stade 3
- Insuffisance cardiaque (hospitalisation récente) – ostéoporose – angor
- Aspirine – furosémide – périndopril – rosuvastatine -
- TA: 90/75 – FC: 78/min – SpO2: 92% sous O2 - FR: 28/min – T° c : 36,4
- Crépitants modérés des bases - Pas de signe de thrombose –
- ECG : non modifié - RP : cardiomégalie – discret épanchement pleural

Suspicion d'EP ?

1. Oui
2. Non
3. Peut être

Clinique

Feature	PE confirmed (n = 1880)	PE not confirmed (n = 528)
Dyspnoea	50%	51%
Pleuritic chest pain	39%	28%
Cough	23%	23%
Substernal chest pain	15%	17%
Fever	10%	10%
Haemoptysis	8%	4%
Syncope	6%	6%
Unilateral leg pain	6%	5%
Signs of DVT (unilateral extremity swelling)	24%	18%

Douleur à la palpation ?

Prevalence of pulmonary embolism according to the presence of reproducible chest pain

	Pulmonary embolism (n=222)	No pulmonary embolism (n=743)
Chest pain reproduced by palpation (n=191)	38	153
No chest pain reproduced by palpation (n=774)	184	590

20%

Le Gal et al. BMJ 2005

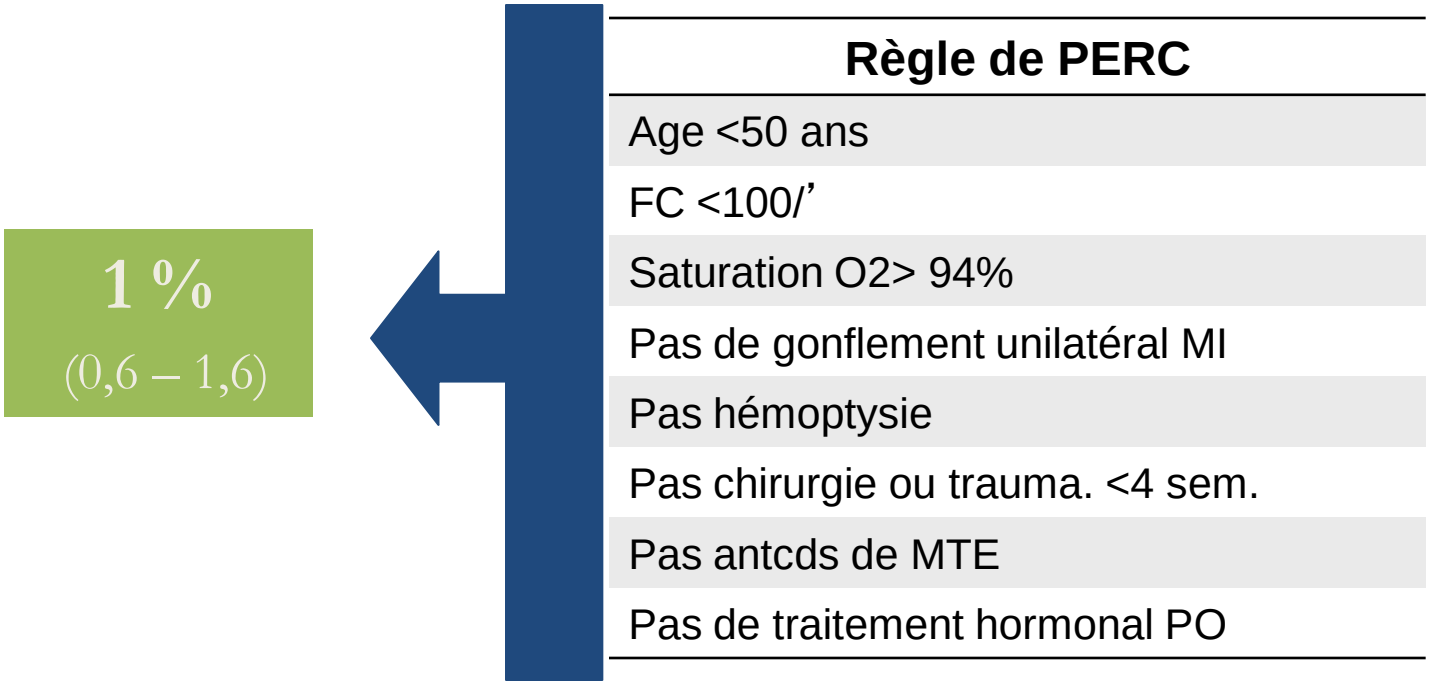
Patients Suspects	Europe (n=3174)	USA (n=7940)	p
Age (ans)	62.4	49.0	<0.001
Sexe (%F)	58.8	67.1	<0.001
TAS mmHg	141.2	131	<0.001
FC (/min)	89.9	92.2	<0.001
FR (/min)	21.7	20.8	<0.001
Sat O2 (%)	94.5	96.5	<0.001
PCO2 (mmHg)	35.6	39.3	<0.001
Malaise (%)	21.1	6	<0.001
Hémoptysie (%)	4.0	2.9	<0.001
Antcd Perso MTE (%)	19.1	10.8	<0.001
Ins cardiaque (%)	13.9	7.3	<0.001
Cancer (%)	7.6	6.2	0.005
EP = diagnostic le + probable(%)	34.5	16.8	<0.001
Diagnostic final EP (%)	26,3	7	<0.001

Pts suspects EP Européens plus de signes de gravité que pts Américain

Seuil de suspicion + élevé en Europe

Pénaloza et al. J *Thromb Haemost* 2011

Pulmonary Embolism Rule out Criteria



Kline JA et al. *J Thromb Haemost* 2004
Kline JA et al. *J Thromb Haemost* 2008
Wolf SJ et al. *Am J Emerg Med* 2008

Pulmonary Embolism Rule out Criteria

> 5 %

Europe

Règle de PERC
Age <50 ans
FC <100/’
Saturation O2> 94%
Pas de gonflement unilatéral MI
Pas hémoptysie
Pas chirurgie ou trauma. <4 sem.
Pas antcds de MTE
Pas de traitement hormonal PO

Hugli et al. *J Thromb Haemost* 2011

Kline JA et al. *J Thromb Haemost* 2004
Kline JA et al. *J Thromb Haemost* 2008
Wolf SJ et al. *Am J Emerg Med* 2008

PERC en Europe

Régle	N (%)	Prévalence EP (95%CI)
Suspicion d'EP	929	29.8%
PERC- et suspicion d'EP	74 (7.7%)	5.4% (1.4-12.7)
PERC- et faible suspicion clinique (jugement implicite)	58 (6.0)	0% (0-5.0)

Penaloza et al. *Thromb Research* 2012

PERC en Europe

Régle	N (%)	Prévalence EP (95%CI)
Suspicion d'EP	929	29.8%
PERC- et suspicion d'EP	74	(1.4-12.7)
PERC- et faible sus (jugement in	58 (6.0)	0% (0-5.0)

Etudes en cours

Penaloza et al. *Thromb Research* 2012

Mademoiselle G. 24 ans

- Douleur basi-thoracique gauche depuis 24 heures persistante malgré paracétamol - Pas d'Antécédent – Diane 35 depuis 4 ans
- TA: 12/75 – FC: 78/min – SpO2: 98% - FR: 20/min – T° c : 37,2
- Douleur reproductible à la palpation - Auscultation normale - Pas de signe de thrombose - ECG : normal - RP : normale

Premier élément de la démarche diagnostique ?

1. D-dimères
2. Troponine
3. Gaz du sang
4. Angioscanner thoracique
5. Echographie veineuses des MI
6. Autre

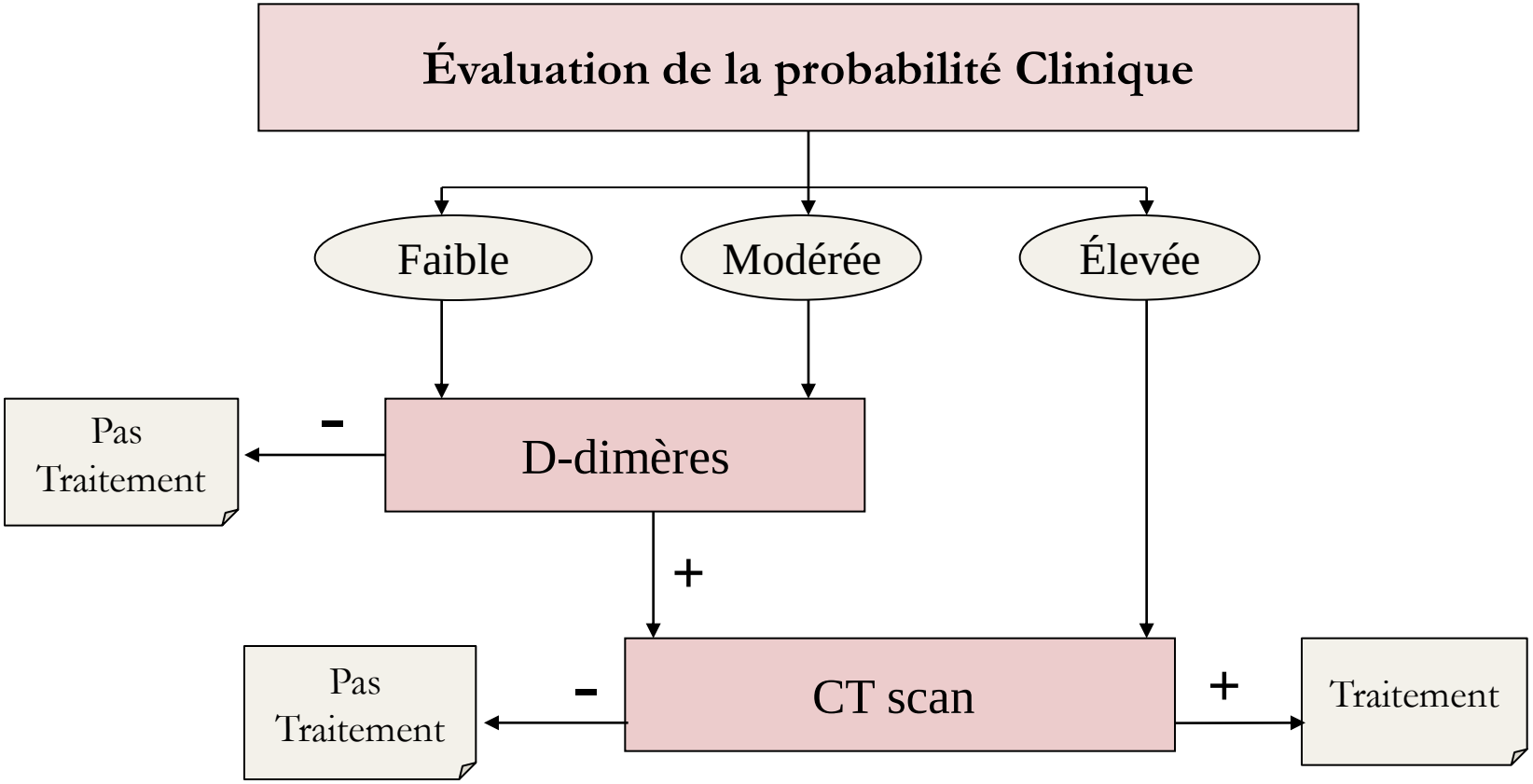
Monsieur M. 84 ans

- Dyspnée récidivante stade 3
- Insuffisance cardiaque (hospitalisation récente) – ostéoporose – angor
- Aspirine – furosémide – périndopril – rosuvastatine -
- TA: 90/75 – FC: 78/min – SpO2: 92% sous O2 - FR: 28/min – T° c : 36,4
- Crépitants modérés des bases - Pas de signe de thrombose –
- ECG : non modifié - RP : cardiomégalie -

Premier élément de la démarche diagnostique ?

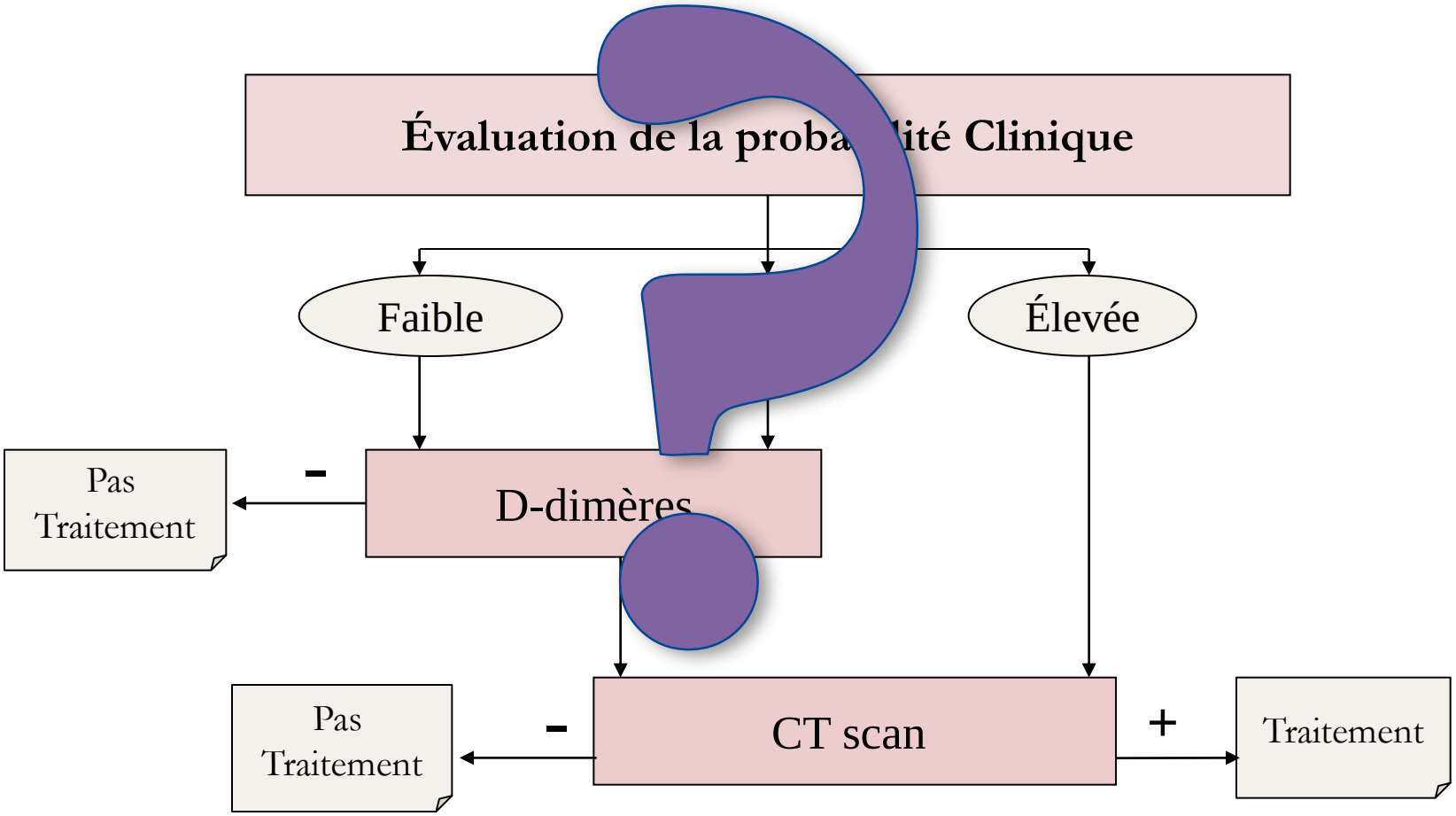
1. D-dimères
2. Troponine
3. Gaz du sang
4. Angioscanner thoracique
5. Echographie veineuses des MI
6. Autre

Démarche diagnostique



Task Force ESC Eur Heart J 2008

Les éléments nouveaux…



ISTH – JTH 2012
ESC Eur Heart J 2014

Task Force ESC Eur Heart J 2008

Faut-il faire (toujours) des D-dimères ?

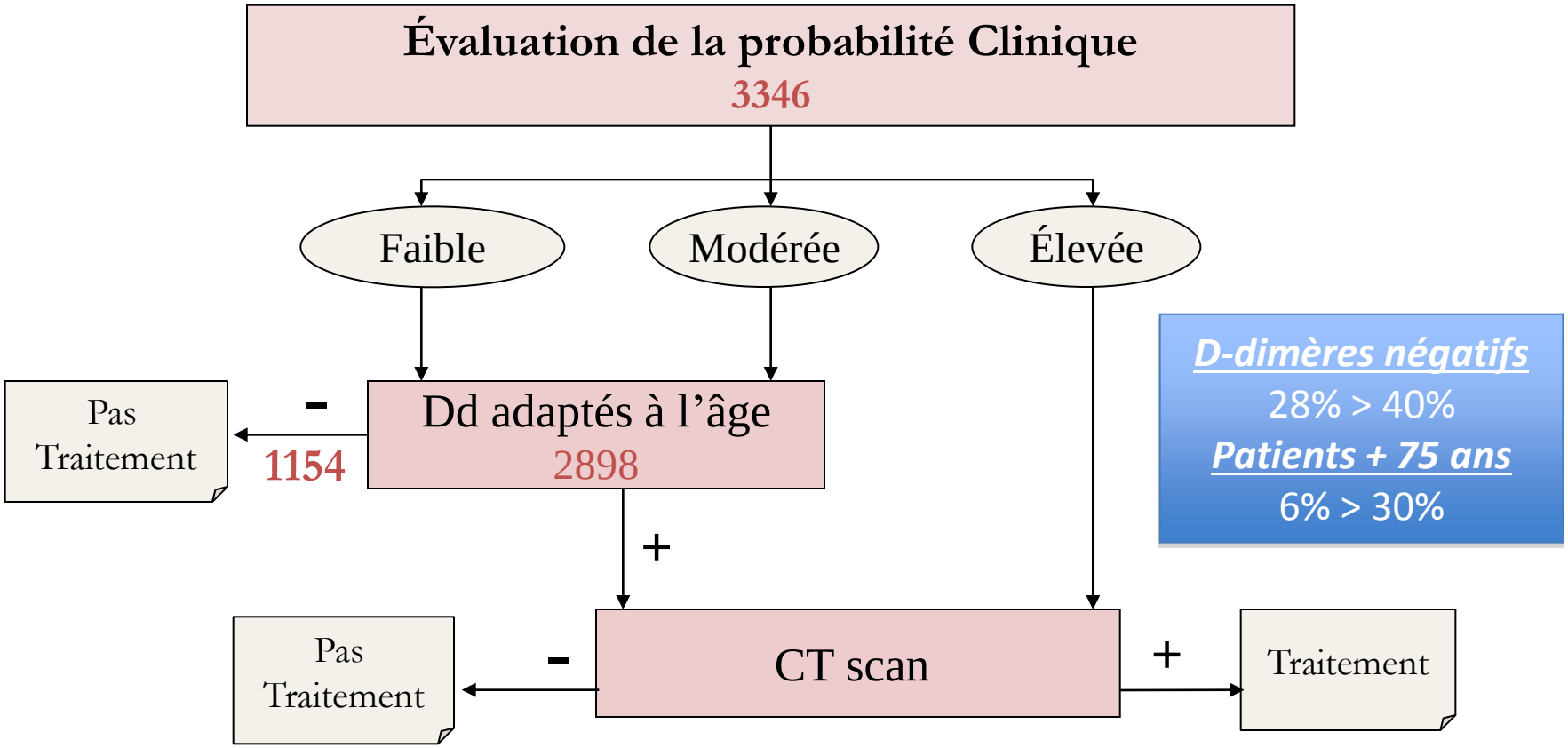
Pas en l'absence de suspicion
Pas lorsque la PC est forte
Pas lorsque le patient est anticoagulé

UTILITE	⬇	⬇
Age	> 65 ans	> 85 ans
cancer	Actif – rémission < 1an	multimétastatique
chirurgie	mineure	majeure
traumatisme	mineur	majeur
grossesse	2ème trimestre	3ème trimestre
sepsis	mineur	majeur

Nijkeuter et al. *Crit Care Med* 2006
Righini et al. *J Am Geriatr Soc* 2005
Righini et al. *Thromb Haemost* 2006

Borne adaptée : Age x 10

(après 50 ans)



D-dimères	N	Faux négatifs - suivi à 3 mois
< 500 mcg/L	817	1 : 0,1% (IC 95% : 0.0-0.7)
> 500 et < borne ajustée	337	1 : 0,3% (IC 95%: 0.1-1.7)

Douma et coll. BMJ 2010

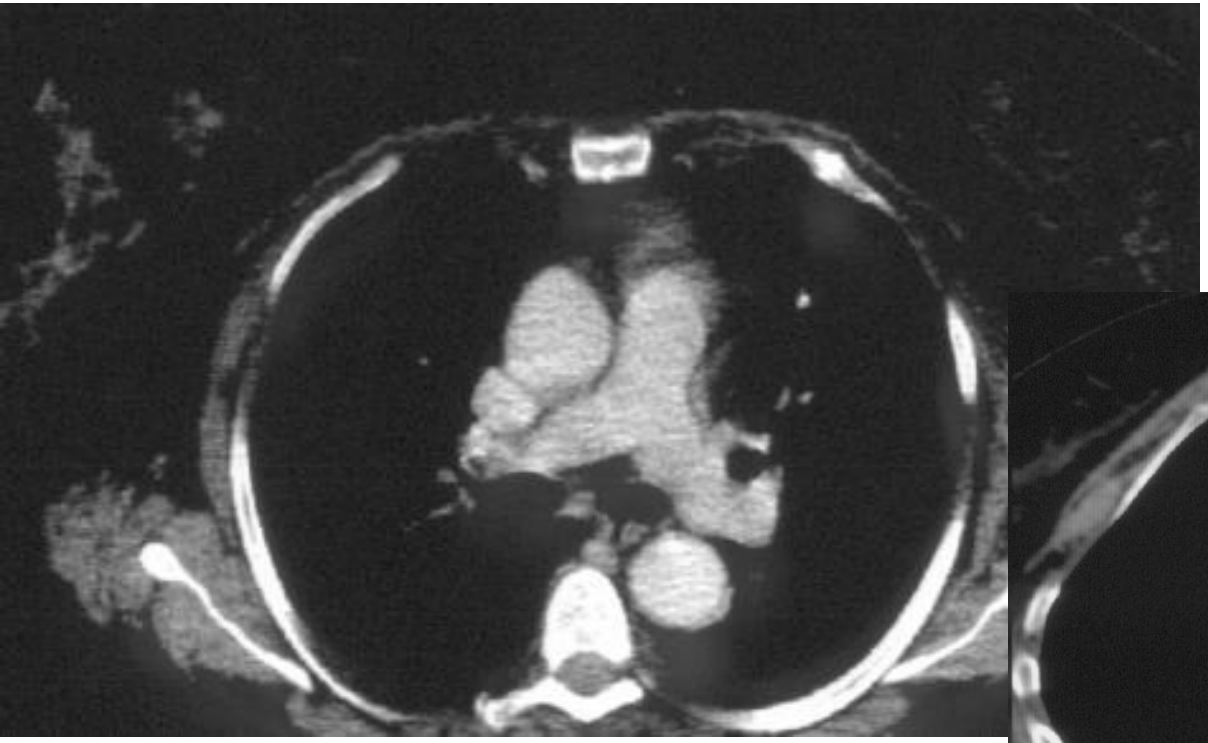
Penaloza et coll JTH 2012

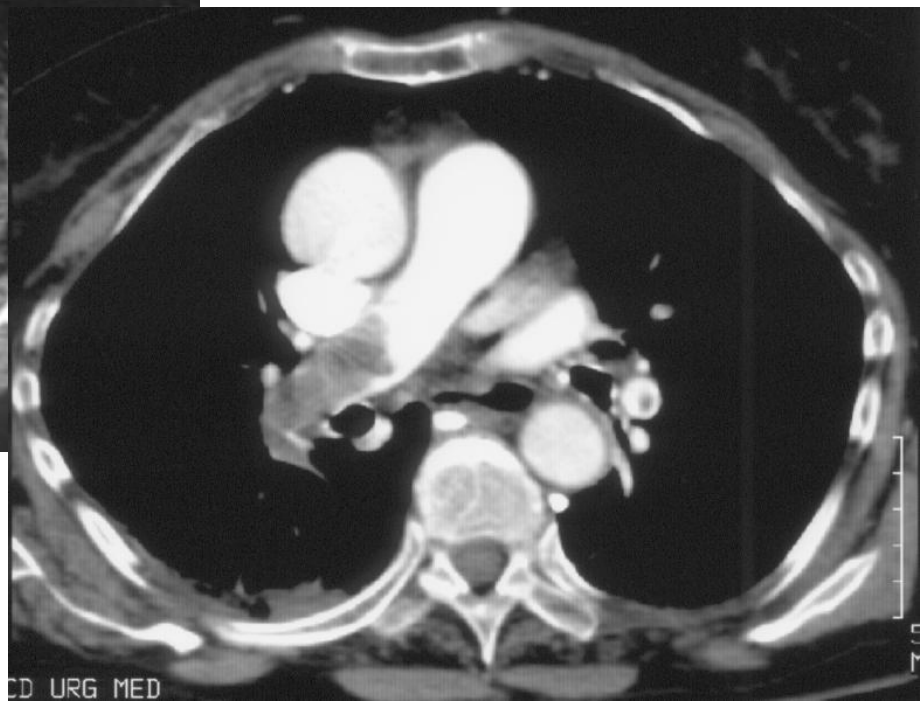
Righini et al. JAMA 2014

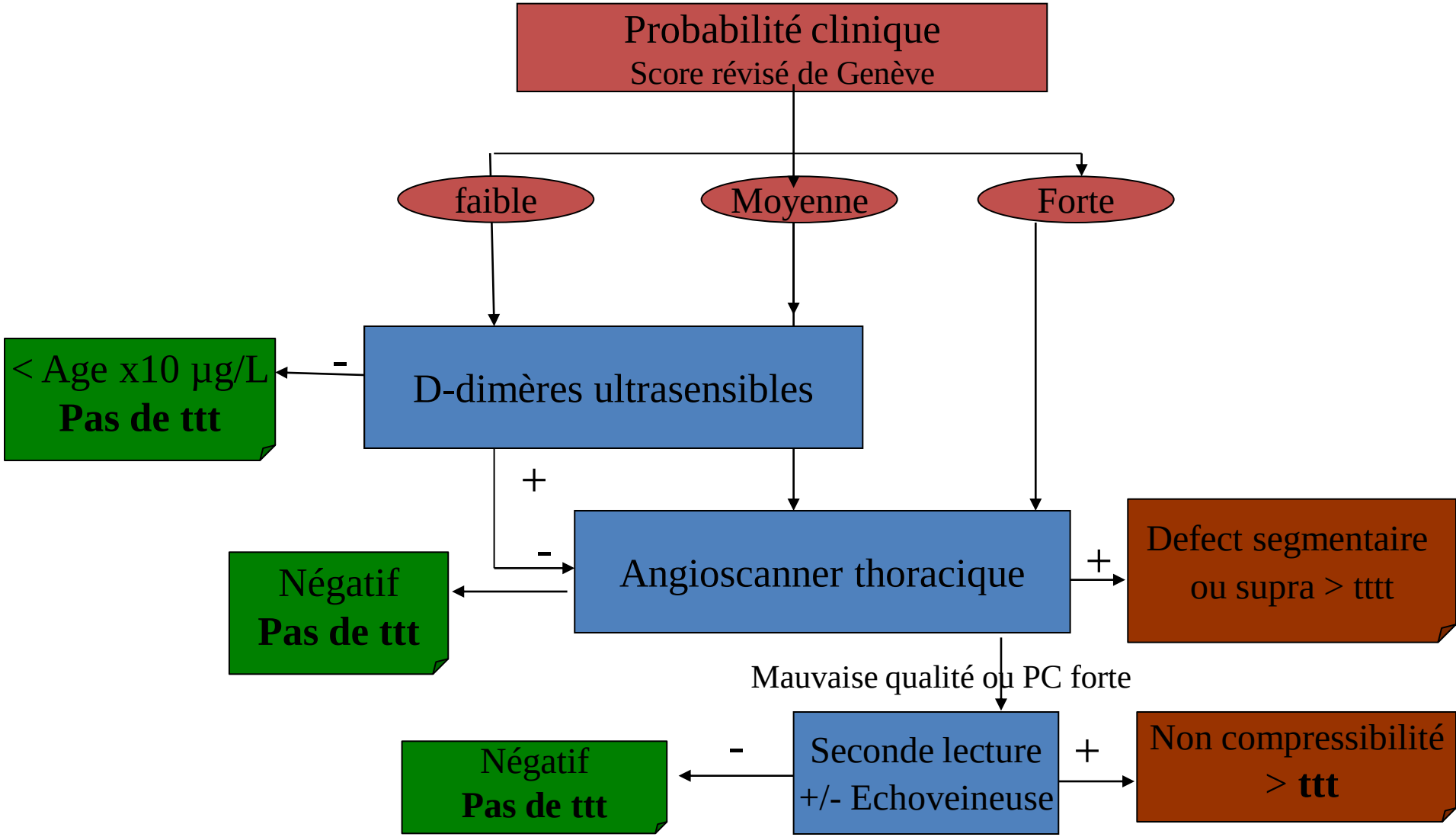
Le scanner est-il (toujours) fiable ?

- LA nouvelle REFERENCE diagnostique
  - Valeur d'exclusion ≥ scintigraphie
  - Valeur de confirmation ≥ angiographie
- Pertinence clinique ?
  - EP découverte fortuite
  - EP sous segmentaire isolée
- Risque lié aux irradiations ?
- Utilisation dans la « vraie » vie ?

Le scanner est-il (toujours) fiable ?



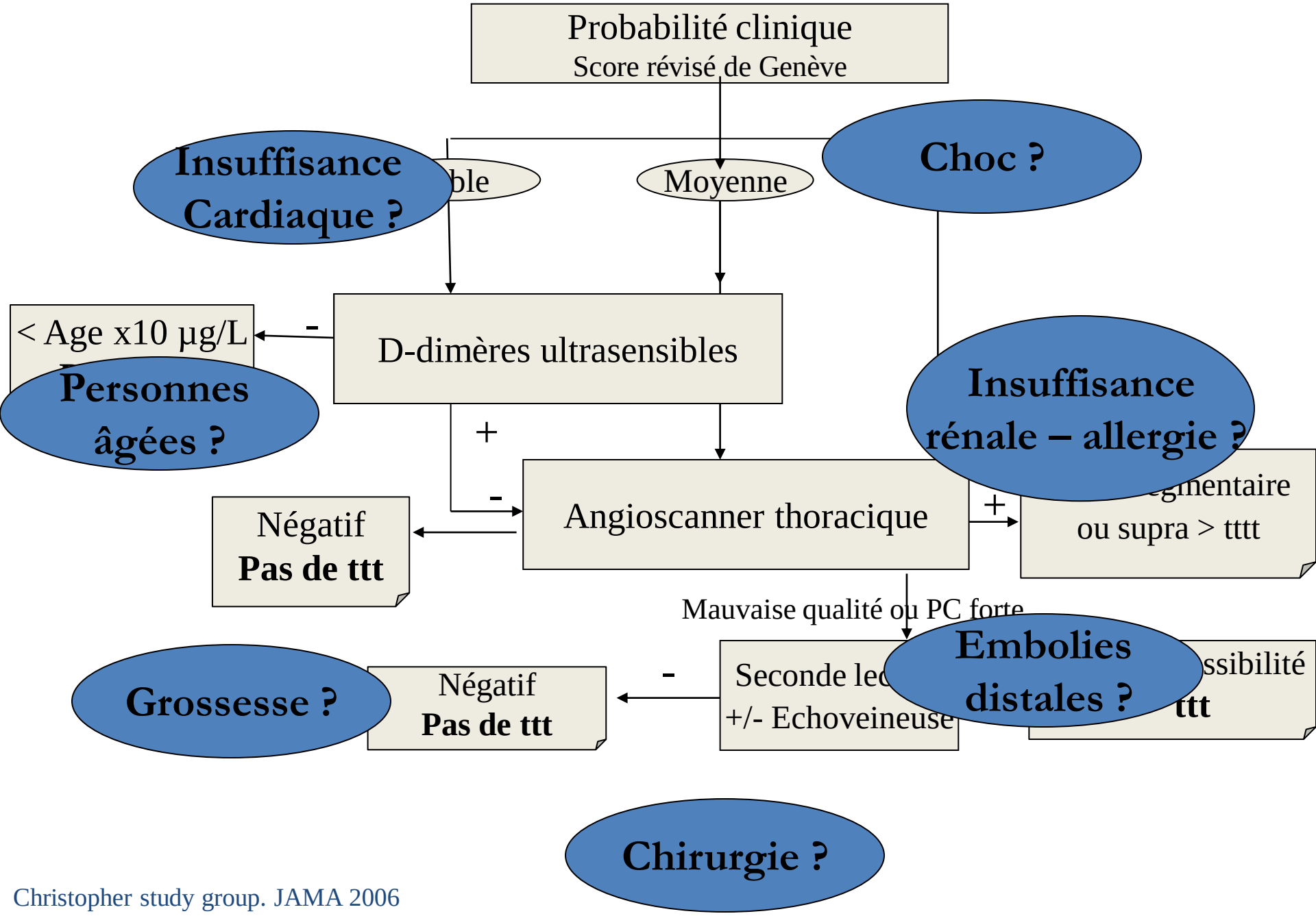




Christopher study group. JAMA 2006

Perrier A. N Engl J Med 2005

ESC guidelines. ***Eur Heart J*** **2014; doi:10.1093.**

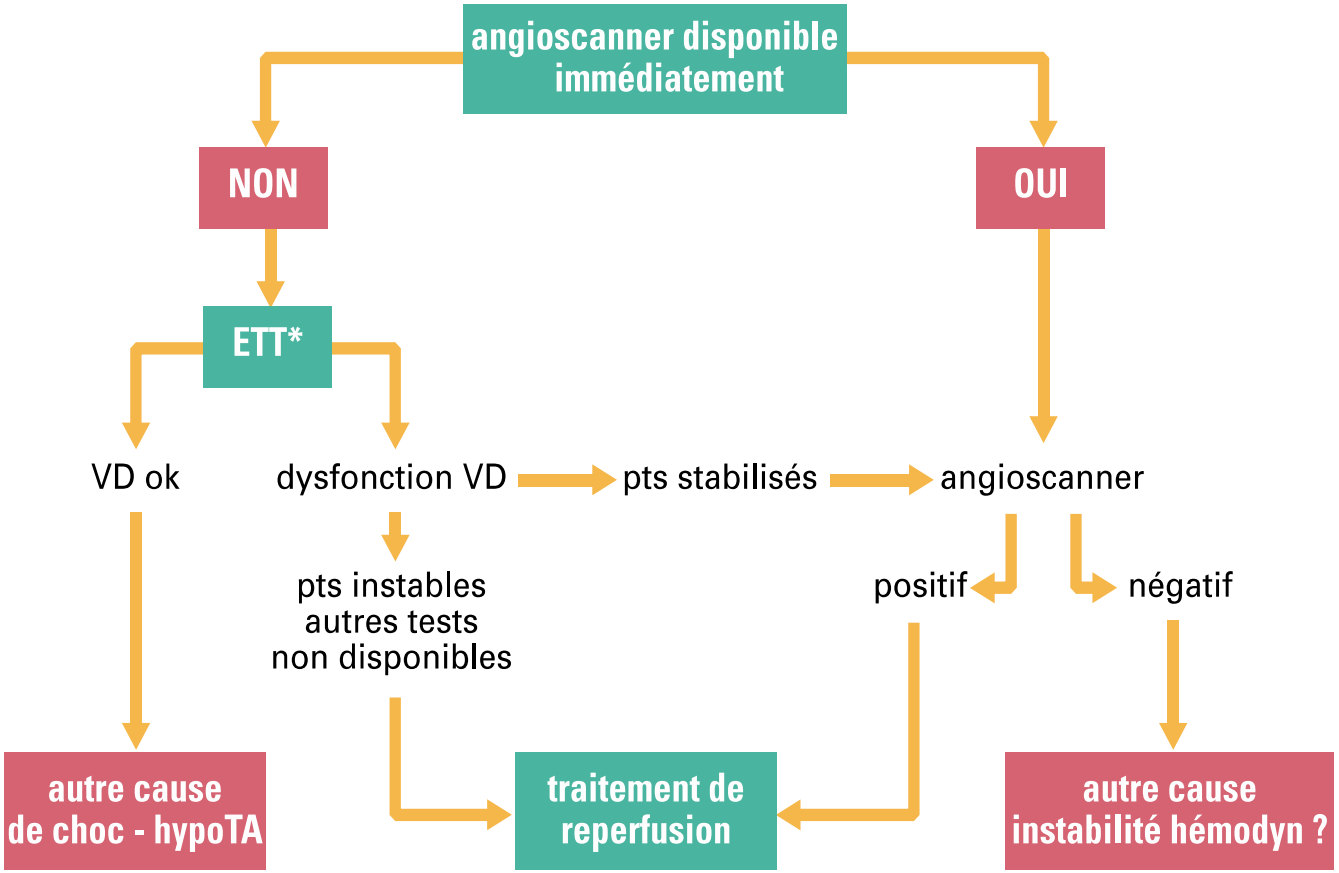


Christopher study group. JAMA 2006

Perrier A. N Engl J Med 2005

ESC guidelines. *Eur Heart J* 2014; doi:10.1093.

Etat de choc



*ETO (thrombus) ou EDC (TVP)

d'après Torbicki et al. ESC guidelines. Eur Heart J 2014;35:3033-73.

En dehors du scanner ?

Risque de démarche inadéquate

- Age > 75 ans
- Insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque
- Pathologie respiratoire
- Grossesse et post-partum

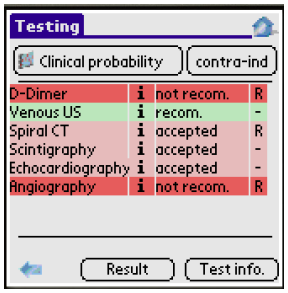
Risque d'accident thromboembolique et mort subite inexpliquée x 6

Intérêt des aides à la décision

- Recommandations et protocoles locaux adaptés

+ 6 %

- Aide informatiséé à la décision



+ 31 %

Roy et al.. *Ann Intern Med* 2006

Roy et al.. *Ann Intern Med* 2009

Analyse de gravité

Choix thérapeutique

Orientation

Démarche THERAPEUTIQUE

Mademoiselle G. 24 ans

- Douleur basi-thoracique gauche depuis 24 heures persistante malgré paracétamol - Pas d'antécédent – Diane 35 depuis 4 ans
- TA: 12/75 – FC: 78/min – SpO2: 98% - FR: 20/min – T° c : 37,2
- Clairance créatinine : 98 ml/minute
- **TDM : EP bilatérale (segmentaire droite et sous segmentaire gauche)**

Démarche thérapeutique ?

1. HNF
2. HBPM
3. AOD d'emblée
4. Fibrinolyse
5. Contention veineuse
6. UHCD et sortie
7. Hospitalisation en médecine
8. Unité de surveillance continue
9. Réanimation USIC
10. Autre

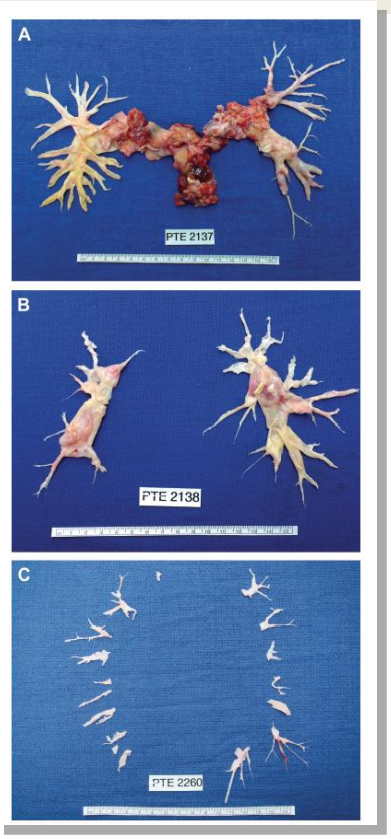
Monsieur M. 84 ans

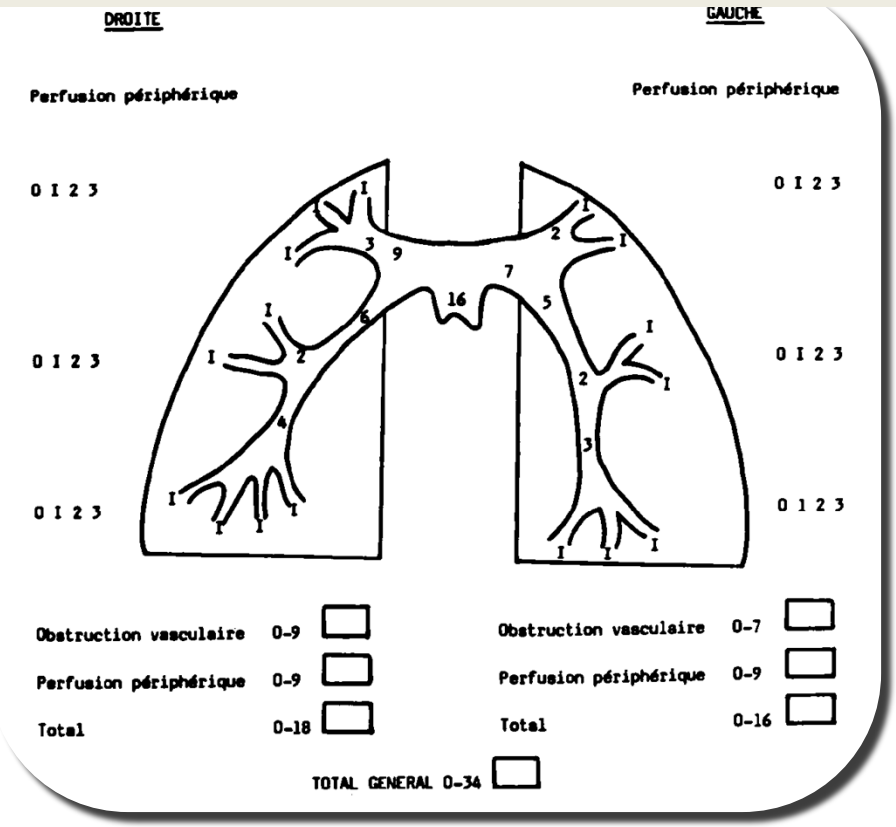
- Dyspnée récidivante stade 3
- Insuffisance cardiaque (hospitalisation récente) – ostéoporose – angor
- Aspirine – furosémide – périndopril – rosuvastatine -
- **TA: 110/85** – **FC: 90/min** – **SpO2: 95% sous O2** - FR: 26/min
- Clairance créatinine: 37ml/min –
- **TDM : EP bilatérale – tronculaire à droite – segmentaire à gauche**

Démarche thérapeutique ?

1. HNF
2. HBPM
3. AOD d'emblée
4. Fibrinolyse
5. Contention veineuse
6. UHCD et sortie
7. Hospitalisation en médecine
8. Unité de surveillance continue
9. Réanimation USIC
10. Autre

De la classification anatomique





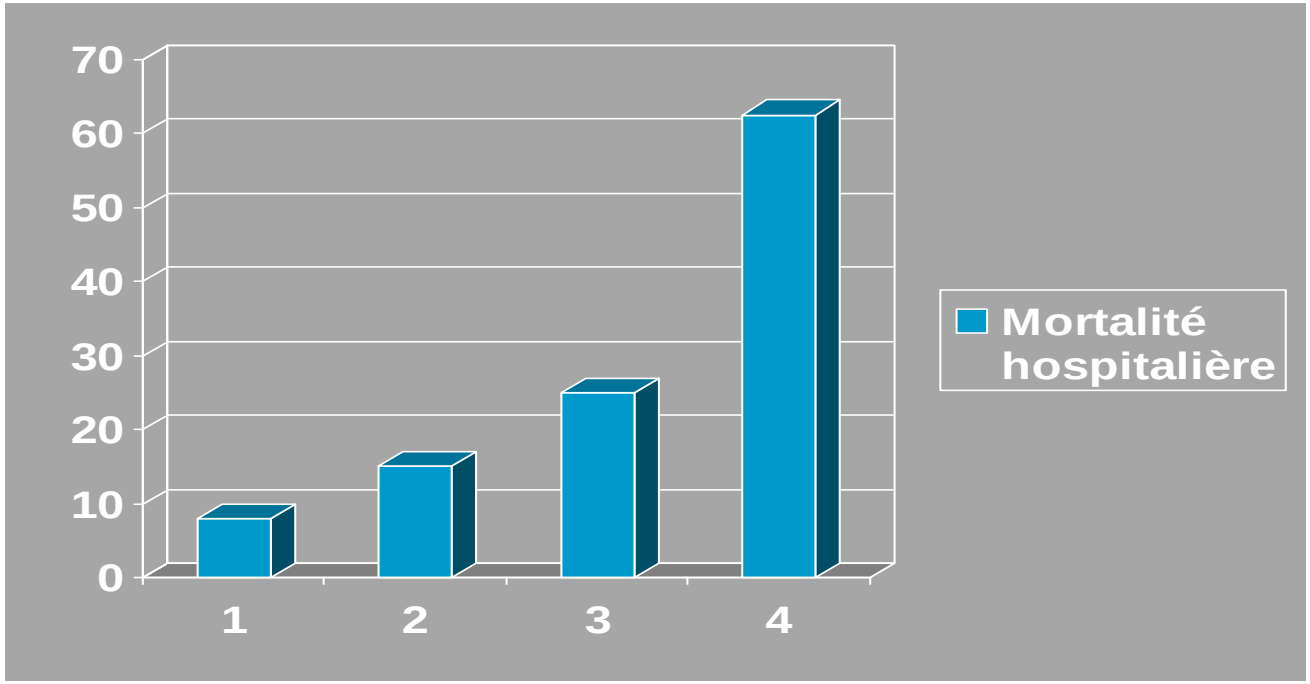
à la stratification du risque individuel

Jaff, *Circulation*, 2011

Gravité clinique

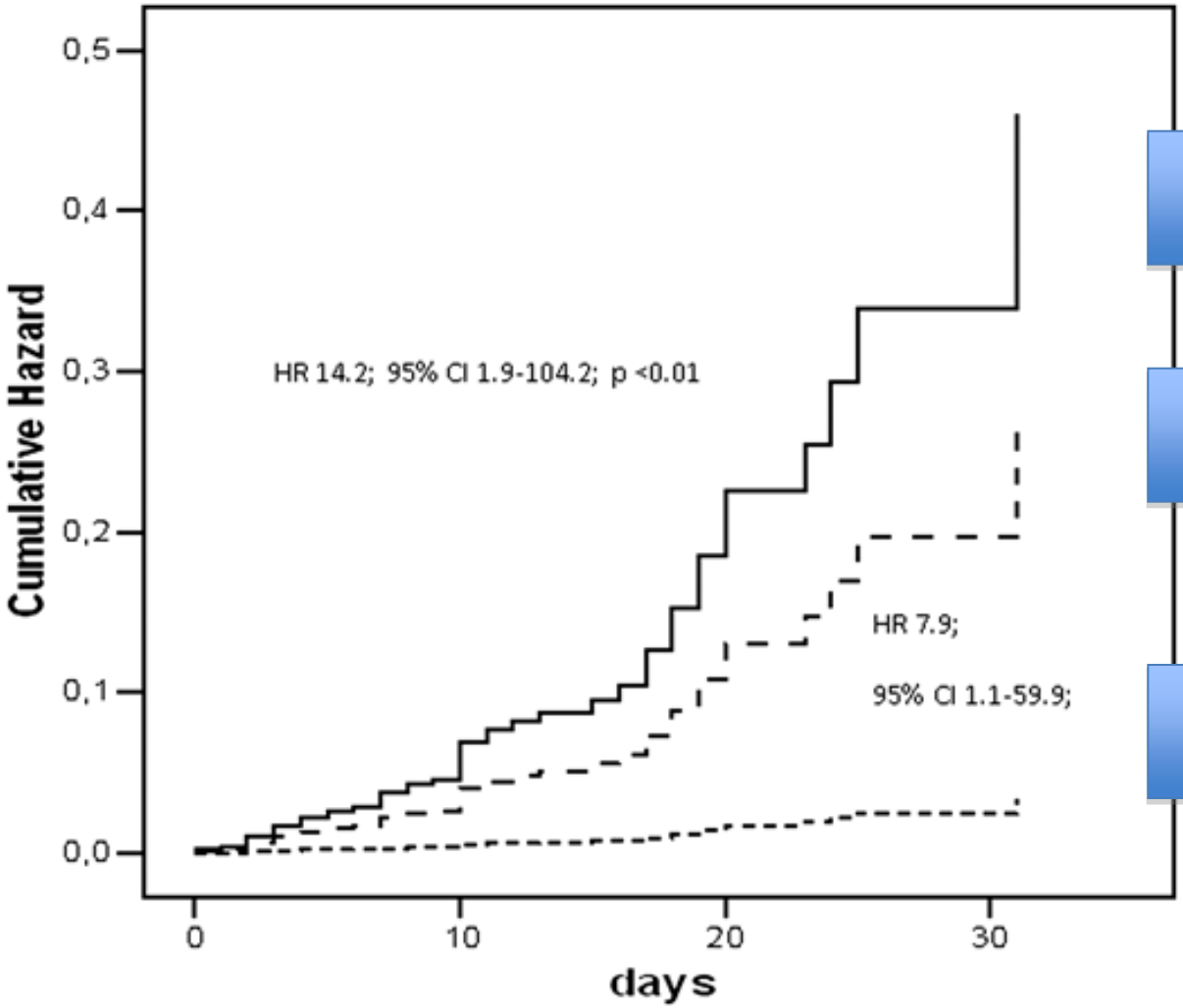
- 1001 patients consécutifs (204 centres)

I	HTAP et/ou dyskinésie VD (KT, Echo) [8,1%]
II	Hypotension artérielle sans choc [15%]
III	Choc cardiogénique [25%]
IV	Réanimation cardio-respiratoire [65%]



Kasper et coll. J Am Coll Cardiol 1997

Dilatation VD – troponine augmentée
Patients non choqués



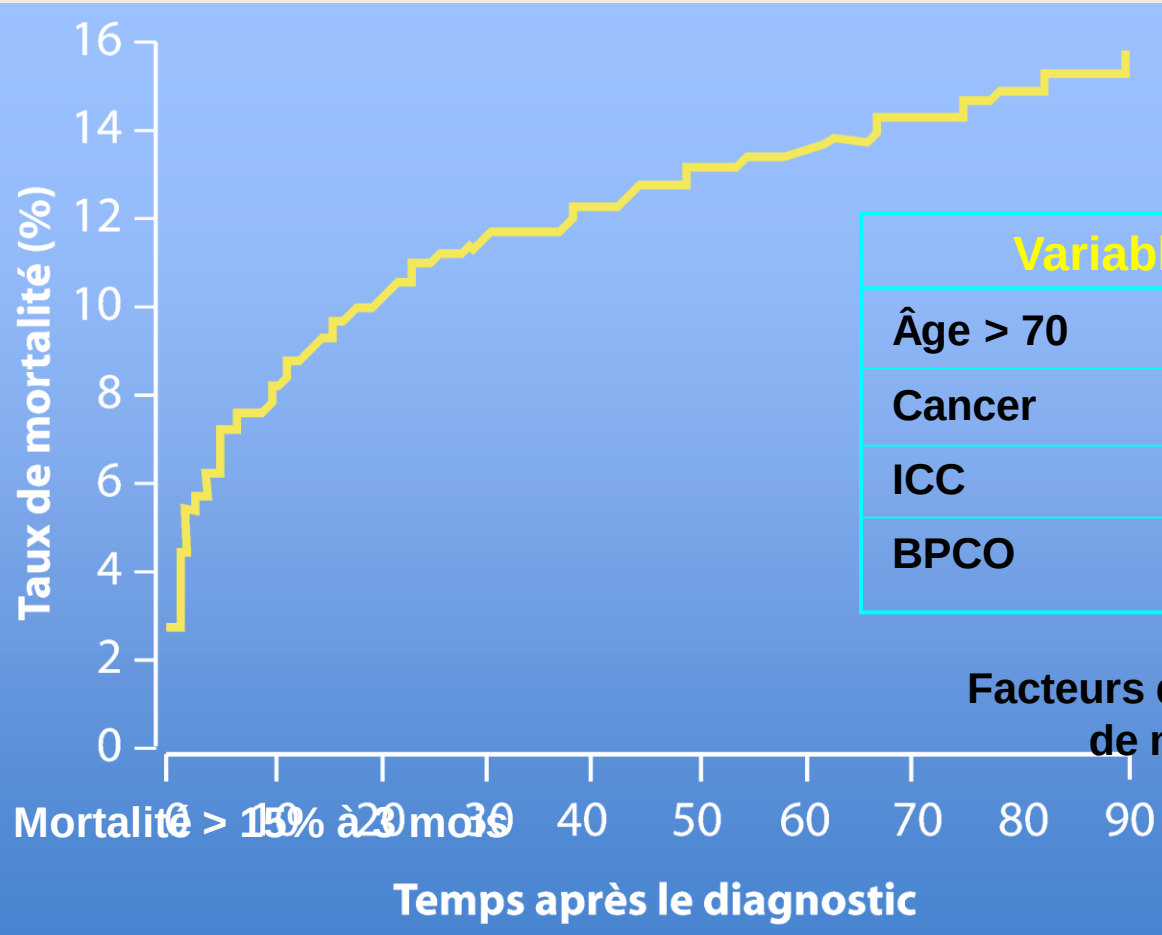
VD et Tropo

VD ou Tropo

ni VD ni Tropo

Beccatini et al. Chest 2013

Stratification du risque



Variable	HR (IC 95%)
Âge > 70	1,6 (1,1-2,3)
Cancer	2,3 (1,5-3,5)
ICC	2,4 (1,5-3,7)
BPCO	1,8 (1,2-2,7)

Facteurs de risque indépendants de mortalité à 3 mois

Mortalité après une Embolie Pulmonaire (EP)

Goldhaber SZ, *et al. Lancet* 1999

Simplified PESI

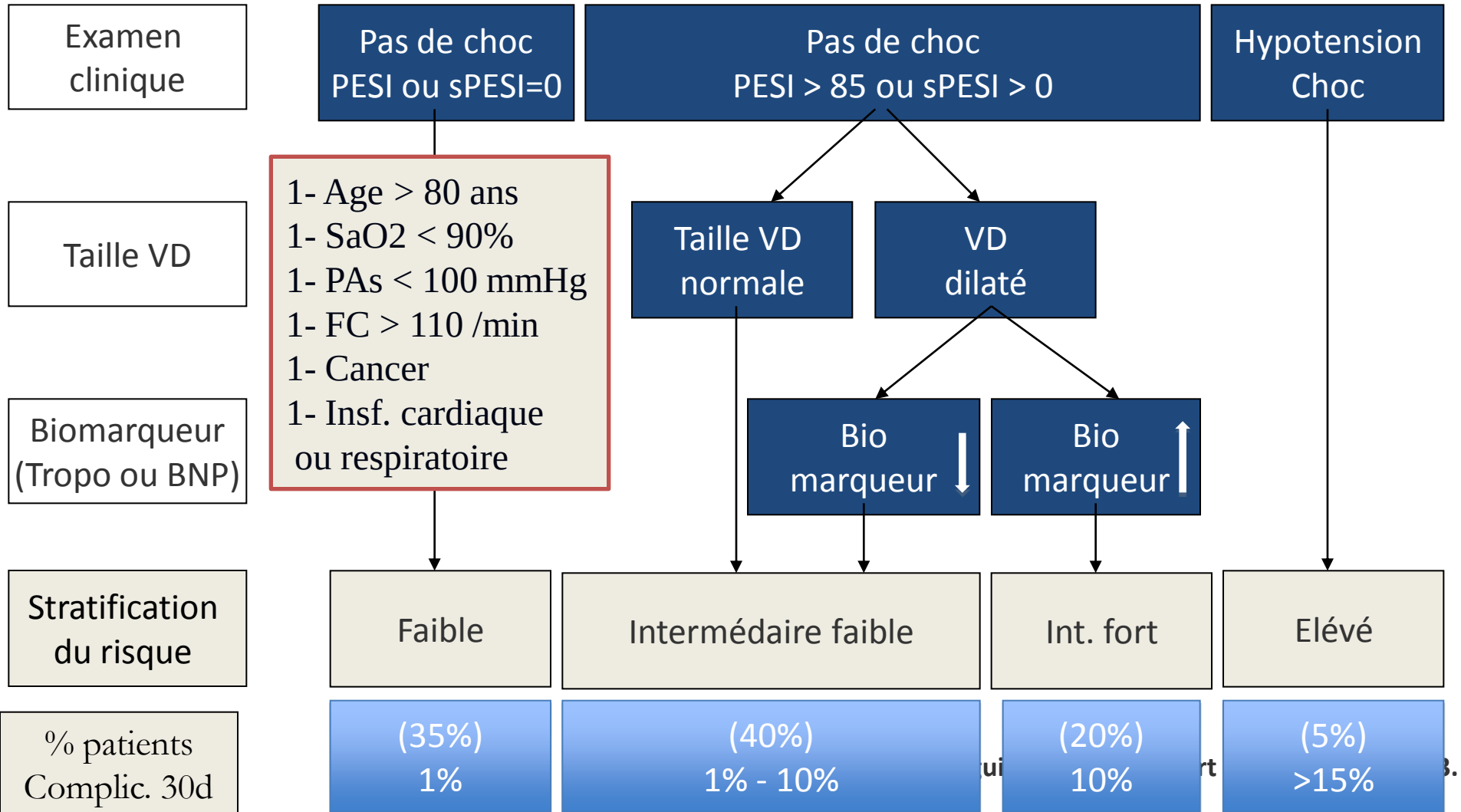
• Age > 80	1 point
• Cancer	1 point
• Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique	1 point
• Pression artérielle < 100 / min	1 point
• Fréquence cardiaque > 110 / min	1 point
• Saturation en oxygène < 90%	1 point

Risque DC 1m		
Faible	(0 point)	1 % (0-2,1)
Elevé	(1 point ou plus)	10,9 % (8,5-13,2)

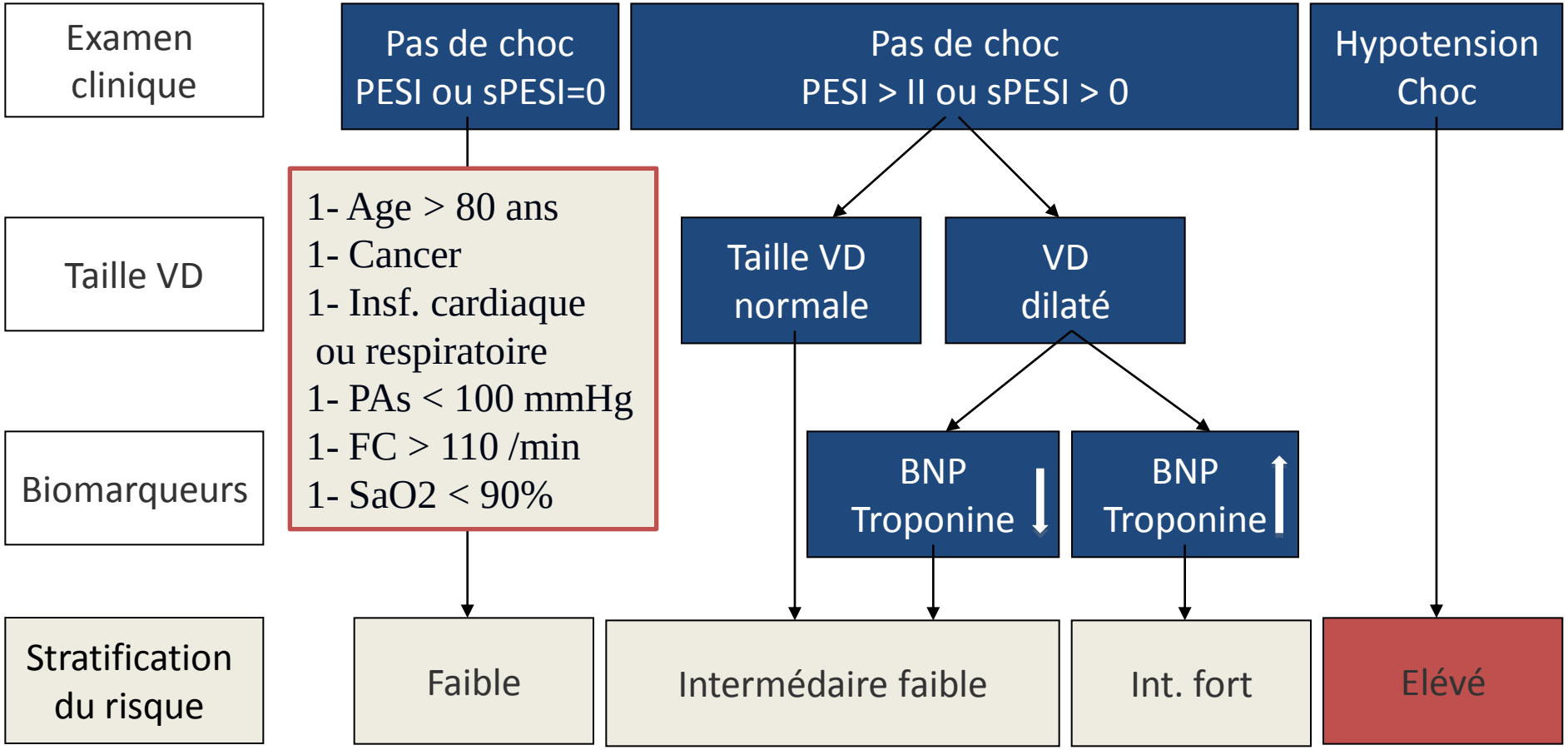
Aujesky et al. AJRCCM 2005
Aujesky et al. Eur Heart J 2006

Jiminez et al. Arch Intern Med 2010
Righini et al. JTH 2011

Stratification du risque



Stratification du risque



ESC guidelines. Eur Heart J 2014; doi:10.1093.

EP avec état de choc

8 patients
en état de choc

Héparine

(10 000 U bolus + 1000 U/hr IV)

- 4 décès

Streptokinase + Héparine

(1.5 million U IV sur 60 min)

- 0 décès

Jerjes-Sanchez et al, , J Thromb Thrombolysis 1995

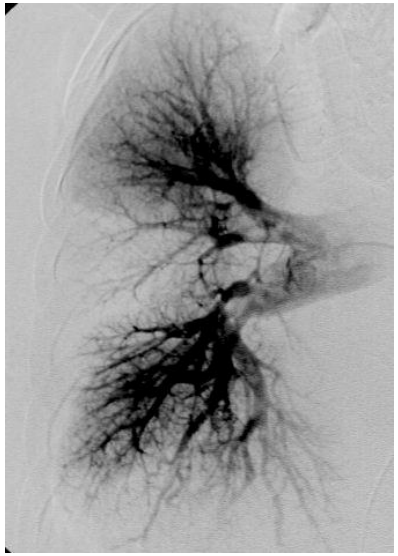
Traitement non-pharmacologique:
« *Embolectomie chirurgicale* »

- Sous CEC, avec ou sans assistance circulatoire
- Mortalité ~30% dans des anciennes séries
- Placement concommitant filtre cave

Traitement non-pharmacologique:

« *Percutaneous catheter fragmentation and aspiration* »

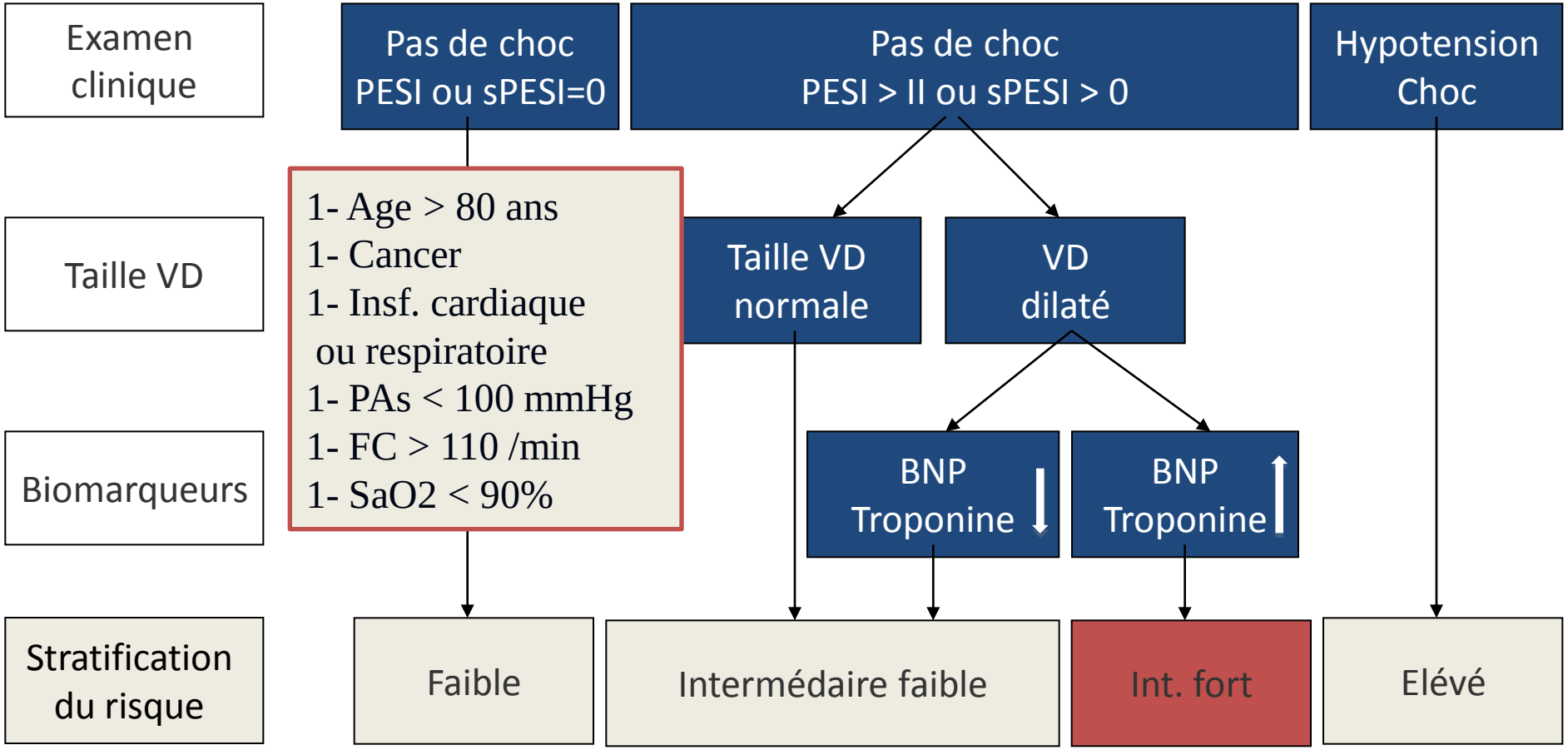
- Radiologie interventionnelle:
  - Fragmentation-aspiration du caillot
  - Thrombolyse in-loco petites doses
- Bilan préalable: CT scanner



Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
PE with shock or hypotension (high-risk)			
It is recommended that intravenous anticoagulation with UFH be initiated without delay in patients with high-risk PE.	I	C	
Thrombolytic therapy is recommended.	I	B	168
Surgical pulmonary embolectomy is recommended for patients in whom thrombolysis is contraindicated or has failed.[d]	I	C	313
Percutaneous catheter-directed treatment should be considered as an alternative to surgical pulmonary embolectomy for patients in whom full-dose systemic thrombolysis is contraindicated or has failed.[d]	IIa	C	

Konstantinides S. et al. *Eur Heart J* 2014 Aug 29. pii: ehu283.

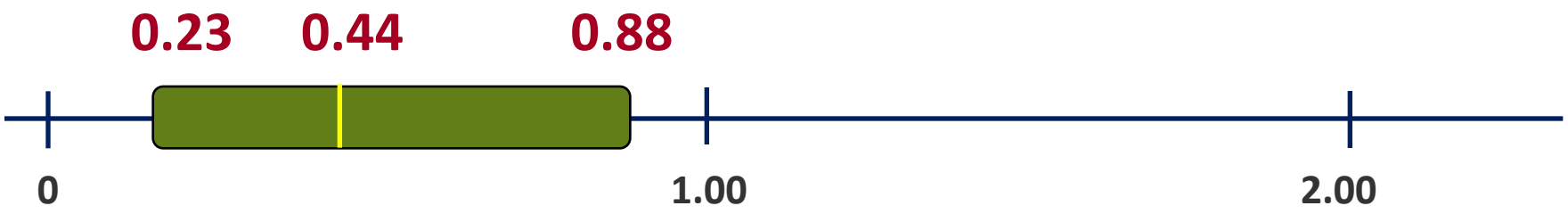
Stratification du risque



ESC guidelines. Eur Heart J 2014; doi:10.1093.

PEITHO : Fibrinolyse *vs* placebo

	Tenecteplase (n=506)		Placebo (n=499)		*P* value
	n	(%)	n	(%)	
All-cause mortality or hemodynamic collapse within 7 days of randomization	13	(2.6)	28	(5.6)	0.015



The PEITHO investigators. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-11.

PEITHO : Fibrinolyse *vs* placebo

	Tenecteplase (n=506)		Placebo (n=499)		*P* value
	n	(%)	n	(%)	
Non-intracranial bleeding					
Major	32	(6.3)	6	(1.5)	<0.001
Minor	165	(32.6)	43	(8.6)	<0.001
Strokes by day 7	**12**	**(2.4)**	**1**	**(0.2)**	**0.003**
Hemorrhagic	10		1		
Ischemic	2		0		
All-cause mortality by day 7	**6**	**(1.2)**	**9**	**(1.8)**	**0.43**

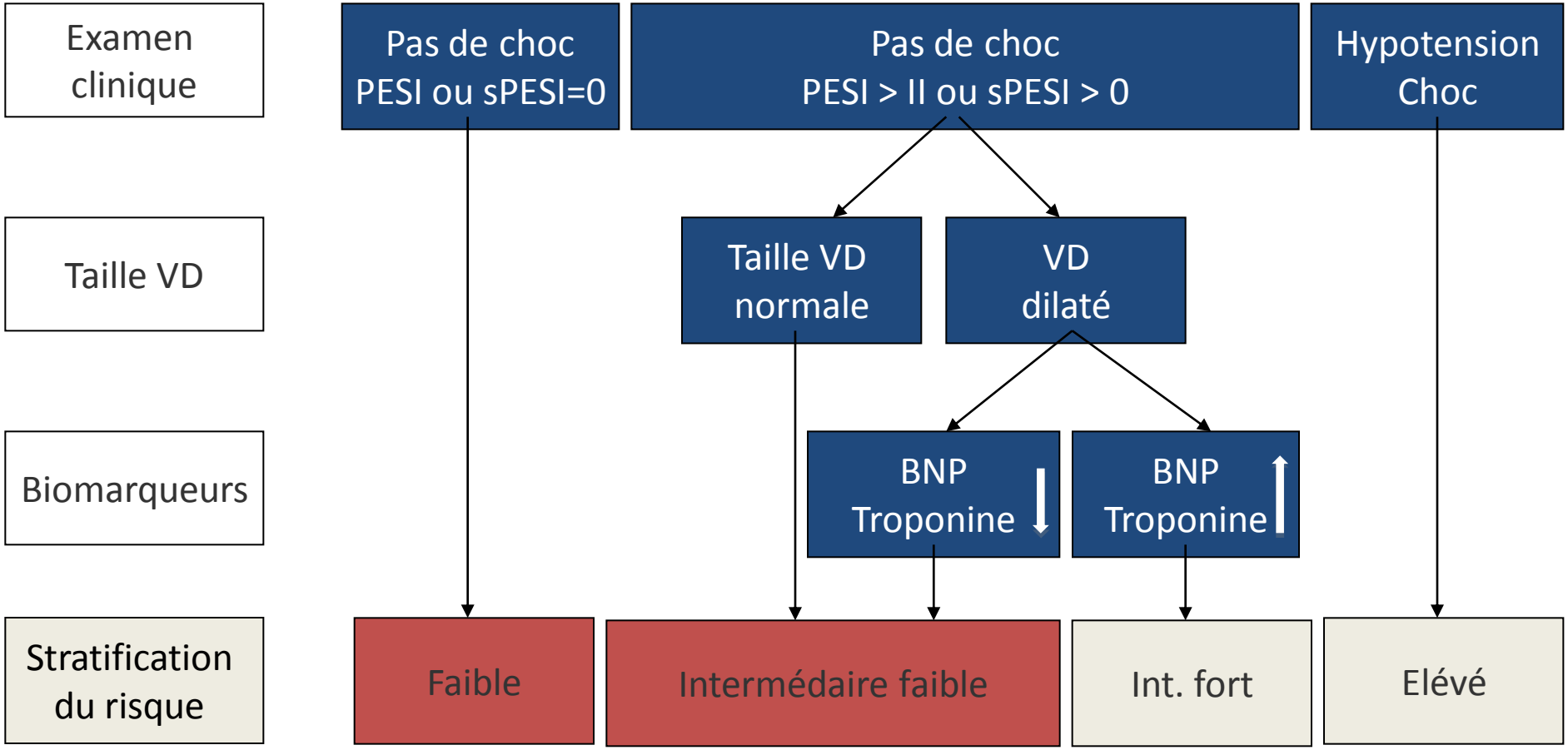
The PEITHO investigators. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-11.

EP non grave : indications de la fibrinolyse

Reperfusion treatment		
Routine use of primary systemic thrombolysis is not recommended in patients not suffering from shock or hypotension.	III	B
Close monitoring is recommended in patients with intermediate-high risk PE to permit early detection of haemodynamic decompensation and timely initiation of 'rescue' reperfusion therapy.	I	B
Thrombolytic therapy should be considered for patients with intermediate-high-risk PE and clinical signs of haemodynamic decompensation.	IIa	B

Konstantinides S. et al. *Eur Heart J* 2014 Aug 29. pii: ehu283.

Stratification du risque



ESC guidelines. Eur Heart J 2014; doi:10.1093.

Recommandations : traitement à la phase aiguë

LMWH or fondaparinux is the recommended form of acute phase parenteral anticoagulation for most patients	I	A
In parallel to anticoagulation with a VKA, unless contraindicated, target an INR of 2.5 (range 2.0–3.0).	I	B
Anticoagulation: new oral anticoagulants		
As an alternative to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) is recommended.	I	B

HBPM ou fondaparinux et / puis AVK

Rivaroxaban

As an alternative to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with apixaban (10 mg twice daily for 7 days, followed by 5 mg twice daily) is recommended.	I	B
As an alternative to VKA treatment, administration of dabigatran (150 mg twice daily, or 110 mg twice daily if aged 75 years or more or concomitant verapamil treatment) is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B[e]
As an alternative to VKA treatment, edoxaban is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B

Apixaban

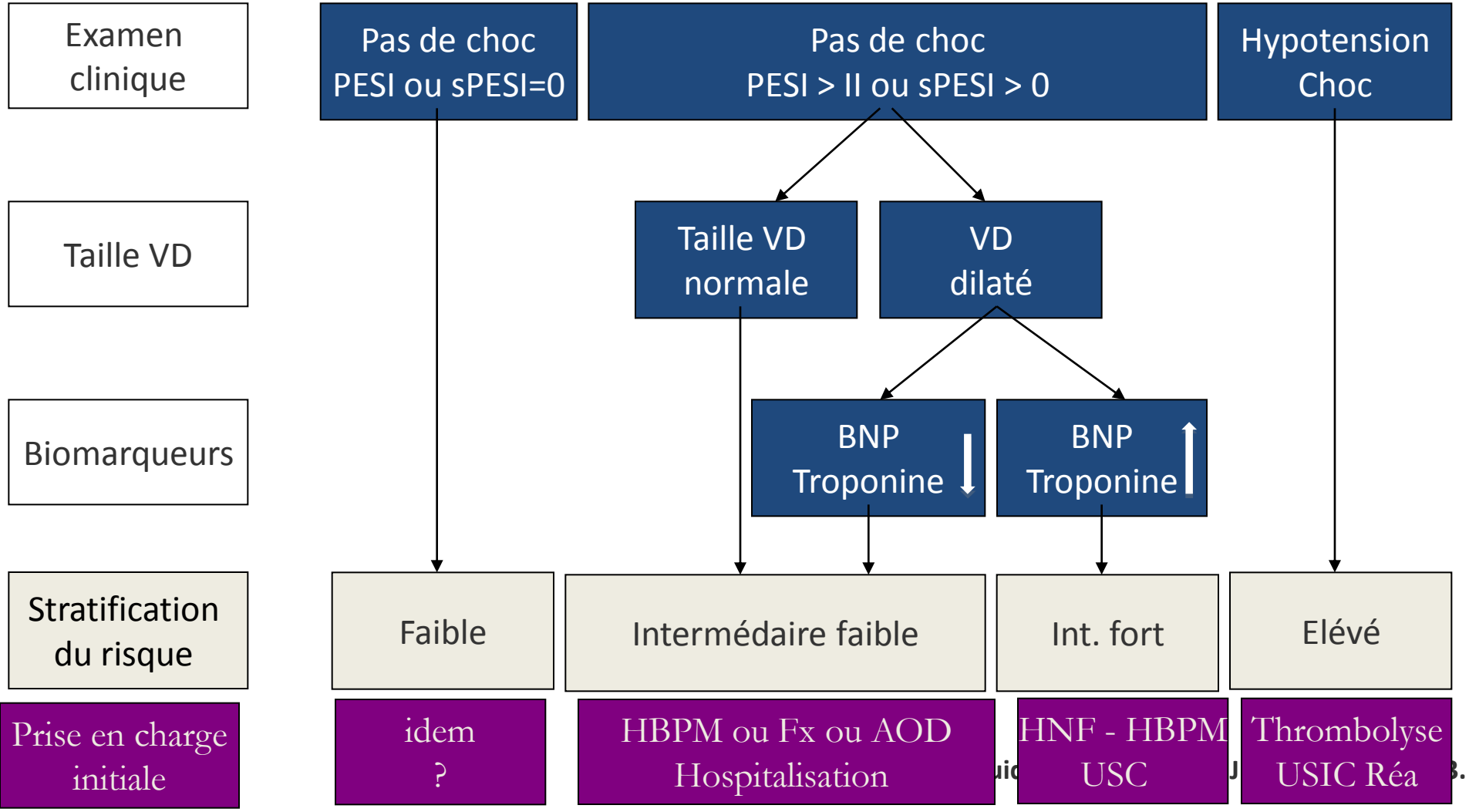
HBPM ou fondaparinux puis dabigatran

HBPM ou fondaparinux Puis edoxaban

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

Konstantinides S. et al. *Eur Heart J* 2014 Aug 29. pii: ehu283. [Epub ahead of print]

Orientation



Traitement ambulatoire de l'EP

Meta-analyse malades sélectionnés « à faible risque »
Etudes de cohorte + 2 essais randomisés
Traitement ambulatoire: 13 études, 1657 malades
Hospitalisation courte < 72h: 3 études, 256 malades
Hospitalisation: 5 études, 383 malades

	Décès	Récidives	Hémorragies
Ambulatoire	1.9% (0.79-4.6)	1.7% (0.92-3.1)	0.97% (0.58-1.6)
H < 72h	2.3% (1.1-5.1)	1.1% (0.22-5.4)	0.78% (0.16-3.7)
H complète	0.74% (0.04-11)	1.2% (0.16-8.1)	1.0% (0.39-2.8)

1: Piran S *et al.Thromb Research* 2013;13é:515-9 2: Zondag W *et al. Eur Resp J* 2013;42:134-44

Recommandations

2012

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu283

2014

Patients with acute low-risk PE should be considered for early discharge and continuation of treatment at home if proper outpatient care and anticoagulant treatment can be provided.	IIa	B

Suivi et conditions de prise en charge ?

Conditions de prise en charge et suivi

	Otero 2010	Erkens 2010	Agterof 2010	Aujesky 2011	Zondag 2011
Specific follow-up	X	**X**	**X**	**X**	**X**
- Cs or phone fu winthin 3d	X daily	X	X	X daily	
- Cs or phone fu 3-14d	X daily	X	X	X daily	x
- Cs or phone fu > 14d	X	1mo	1mo	X	1mo
Anticoagulant clinic fu	X	**X**	X	+/-	X
- Treatment education	X	X	X	X	X
Specific contact for Emerg.	X	X	X	x	X

Quelles conditions de prise en charge ambulatoire ?

Les actions

- Le choix du traitement
- Education – adhésion thérapeutique
- Suivi et surveillance du traitement
- Analyse étiologique
- Durée du traitement

Quelles conditions de prise en charge ambulatoire ?

Les actions

- Le choix du traitement
- Education – adhésion thérapeutique
- Suivi et surveillance du traitement
- Analyse étiologique
- Durée du traitement

Les acteurs

- Urgentiste
- Médecin vasculaire
- Médecin généraliste
- Biologiste - radiologue
- Interniste – pneumologue – cardiologue – thérapeute
- Infirmières…

Quelles conditions de prise en charge ambulatoire ?

Les actions

- Le choix du traitement
- Education – adhésion thérapeutique
- Suivi et surveillance du traitement
- Analyse étiologique
- Durée du traitement

Les acteurs

- Urgentiste
- Médecin vasculaire
- Médecin généraliste
- Biologiste - radiologue
- Interniste – pneumologue – cardiologue – thérapeute
- Infirmières…

Le patient, son entourage et les soignants

Prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse

PHASE DE TRAITEMENT		PHASE de PREVENTION SECONDAIRE
T0	M1	M3-6
PHASE INITIALE confirmation diagnostique traitement intensif	**PHASE D'ENTRETIEN** traitement d'entretien	arrêt ou poursuite du traitement : type / posologie

CS ≤ 72 h

- stratégie diagnostique et thérapeutique initiale
- confirmation spécialisée

CS J5-7

CS 1er mois

- suivi clinique
- suivi thérapeutique
- orientation étiologique
- débriefing patient

CS 3-6 mois

- diagnostic étiologique
- évaluation séquelles
- durée optimale ttt
- nature ttt et posologie

suivi annuel

- RBR
- séquelles

Les points essentiels

- Dyspnée ou douleur inexpliquée = EP ?
- Démarche diagnostique adaptée à la gravité initiale et à la probabilité clinique
- Suspicion => diagnostic de certitude
- Démarche thérapeutique adaptée à la stratification du risque
- Prise en charge invasive ++ des formes graves
- Démarche attentive des gravités intermédiaires fortes
- Place des AOD dès l'urgence
- Possibilité d'hospitalisation courte des EP non graves