

22.01.2009

# Le traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse en 2009

JJ Bauchart USIC Lille

# Epidémiologie

50 000 / an TVP

100 000 / an EP

12-15 % EP présente à autopsie de patients hospitalisés , dont 2/3 méconnues en prémortem (stable depuis des décennies !)

Le challenge :

Risque de ne pas traiter une EP

versus

Risque du traitement Anticoagulant

## 1 seule étude

Barritt et Jordan (Lancet 1960)

	Récidive	Décès
<b>16 pts</b>		
HNF 10.000 UI IV/6h Nicoumalone pdt 14 J	0	1 (hémorragie)
<b>19 pts</b>		
pas de traitement	10	5

NB : diagnostic EP clinique (IVD, Infarctus pulmonaire)

# Pronostic (1)

## Mortalité 3 mois

Columbus 4.1 %

Thésée 1.8 %

ICOPER 17.5 %

# Pronostic (2)

ICOPER 2110 PTS

- DC 3 mois 17.5 % dont 2 / 3 à J 15
- Causes
  - 45 % EP
  - 17 % K
  - 12 % Mort Subite Cardiaque
  - 12 % I Resp A
- Récidive 8 % dont 47 % DC

# Prise en charge initiale

Tous les patients doivent bénéficier rapidement d'une évaluation du risque

I-C

# Marqueurs de risque

Cliniques

Choc

Hypotension

Dysf<sup>n</sup> Cœur Droit

Dilatation VD ( ETT, Scan )

Hypokinésie VD ( ETT )

HTAP ( ETT, KT droit )

BNP ou NT-proBNP

Atteinte myocardique

Troponine T ou I



# Stratification du risque

Risque	DC	Cliniques (choc , hypoTA)	Dysfonction VD	Atteinte myocarde	Implications thérapeutiques
Elevé	> 15 %	+	(+)	(+)	Fibrinolyse Embolectomie
Non Elevé	Inter- médiai re	-	+	+	Hospitalisation HNF HBPM Fondaparinux
	3-15 %		+	-	
	Bas < 1 %	-	-	-	Ambulatoire Sortie précoce

# Facteurs cliniques prédictifs de mortalité à J 30

	Points
Age	1/an
Homme	10
Cancer	30
Insuf Cardiaque	10
Insuf Resp C	10
Fc > 110/min	20
PAS < 100 mm Hg	30
FR ≥ 30 /min	20
T < 36 ° C	20
Troubles neuro	60
SpO <sub>2</sub> < 90 %	20

< 65	0 %
65-85	1 %
86-105	3.1%
106-125	10.4%
> 125	24.4%

# Héparinothérapie

1. Si suspicion clinique élevée ou intermédiaire et dans l'attente de confirmation :

Anticoagulation immédiate curative I-C

Diagnostic : EP risque non élevé

Probabilité clinique

# Diagnostic : EP risque non élevé

## Probabilité clinique

- Signes TVP 3.0
- Diagnostic alternatif moins probable 3.0
- Alitement/chirurgie < 4sem 1.5
- Tachycardie > 100/min 1.5
- ATCD MTEV 1.5
- Hémoptysie 1.5
- Cancer 1.0

# Diagnostic : EP risque non élevé

Probabilité clinique

> 6

Angioscan

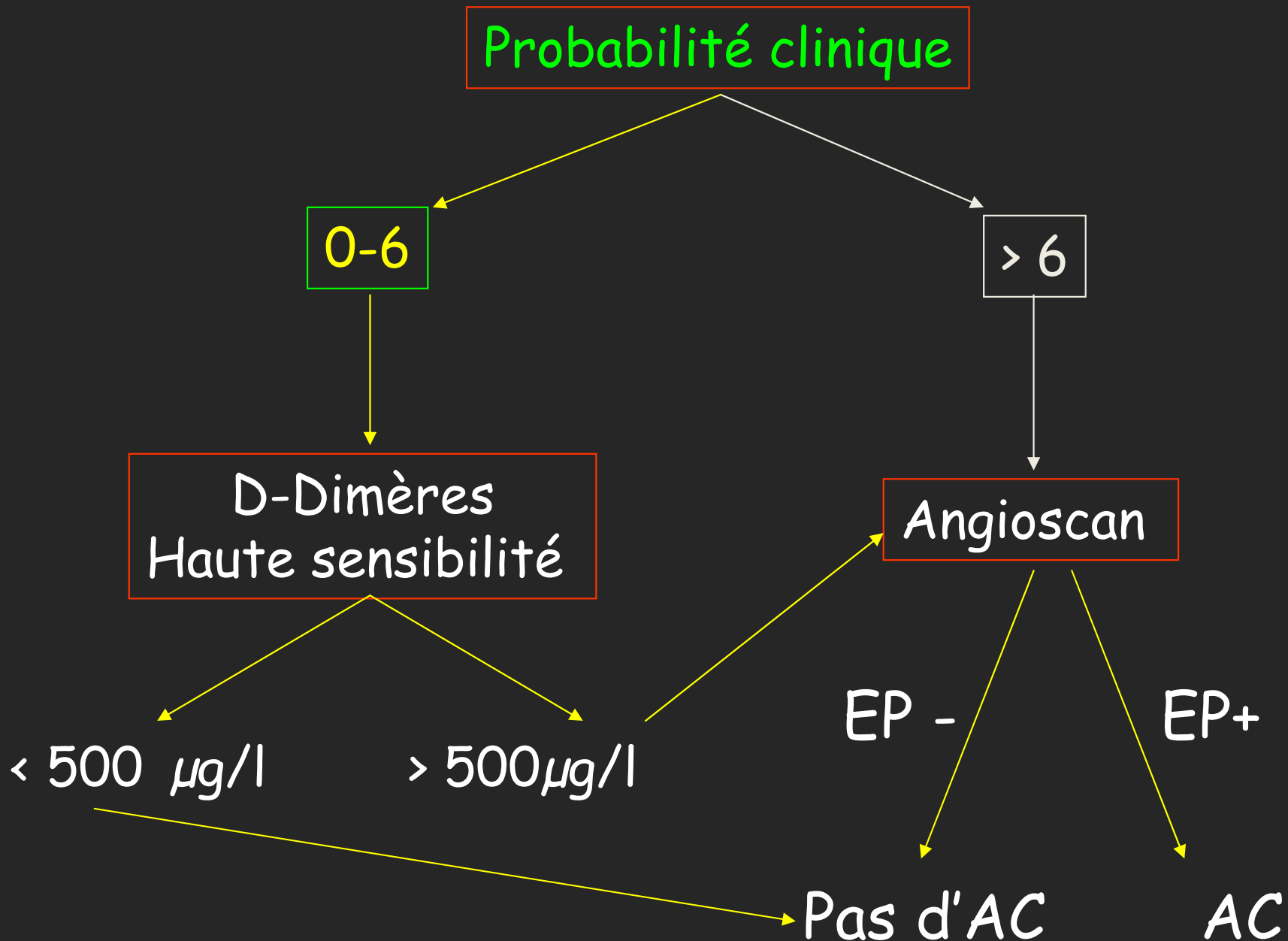
EP -

EP+

Pas d'AC

AC

# Diagnostic : EP risque non élevé



# D-Dimères

	Probabilité Clinique	Patients (n)	D-D < 500	Risque à 3 mois
<b>Vidas</b>	Basse ou Intermédiaire	3367	1184 (33%)	0.1 %
<b>Tinaquant</b>	Basse	2071	857 (32%)	0.6 %
<b>SimpliRED</b>	Basse	930	437 (47%)	0.2 %



# Diagnostic : EP risque non élevé

Probabilité clinique

0-6

TVP à EDV

> 6

D-Dimères  
Haute sensibilité

Angioscan

< 500  $\mu\text{g/l}$

> 500  $\mu\text{g/l}$

EP -

EP+

Pas d'AC

AC

# Héparinothérapie

1. Si suspicion clinique élevée ou intermédiaire et dans l'attente de confirmation :

Anticoagulation immédiate curative

2. EP confirmée, anticoagulation court terme par :

- HBPM SC I-A
- HNF IV I-A
- HNF SC monitorée I-A
- HNF SC fixe I-A
- Fondaparinux SC I-A

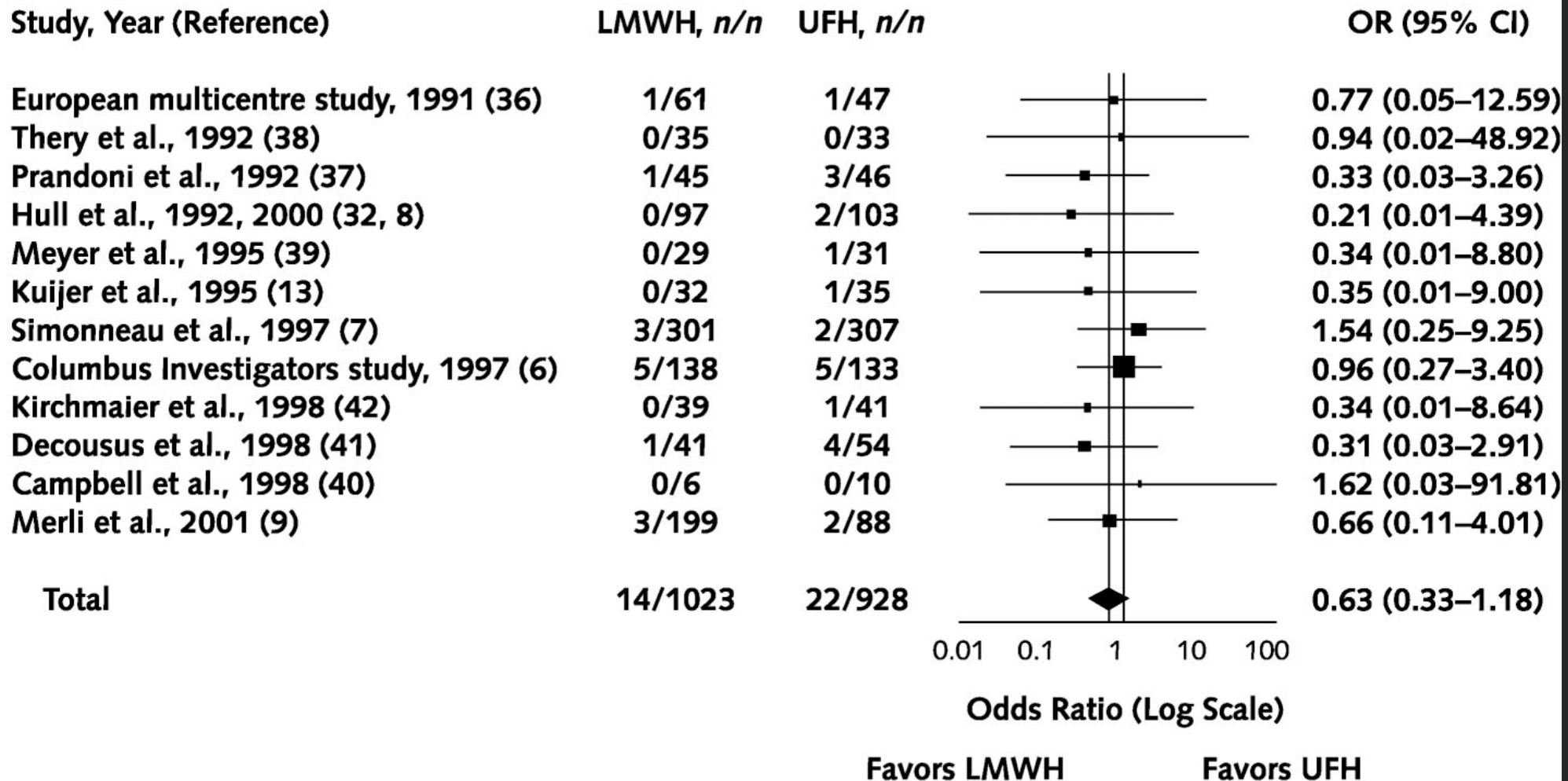
# Héparinothérapie

HNF IV	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 UI / kg puis 18 UI/kg/h</li><li>• 5000 UI puis 1300 UI/h</li></ul>	
Calci SC	<ul style="list-style-type: none"><li>• 17 500 UI ou 250 UI/kg puis TCA</li></ul>	x 2
Calci SC	333 UI puis 250 UI/kg	x 2

TCA correspondant à activité anti-Xa 0.3 à 0.7 UI/ml

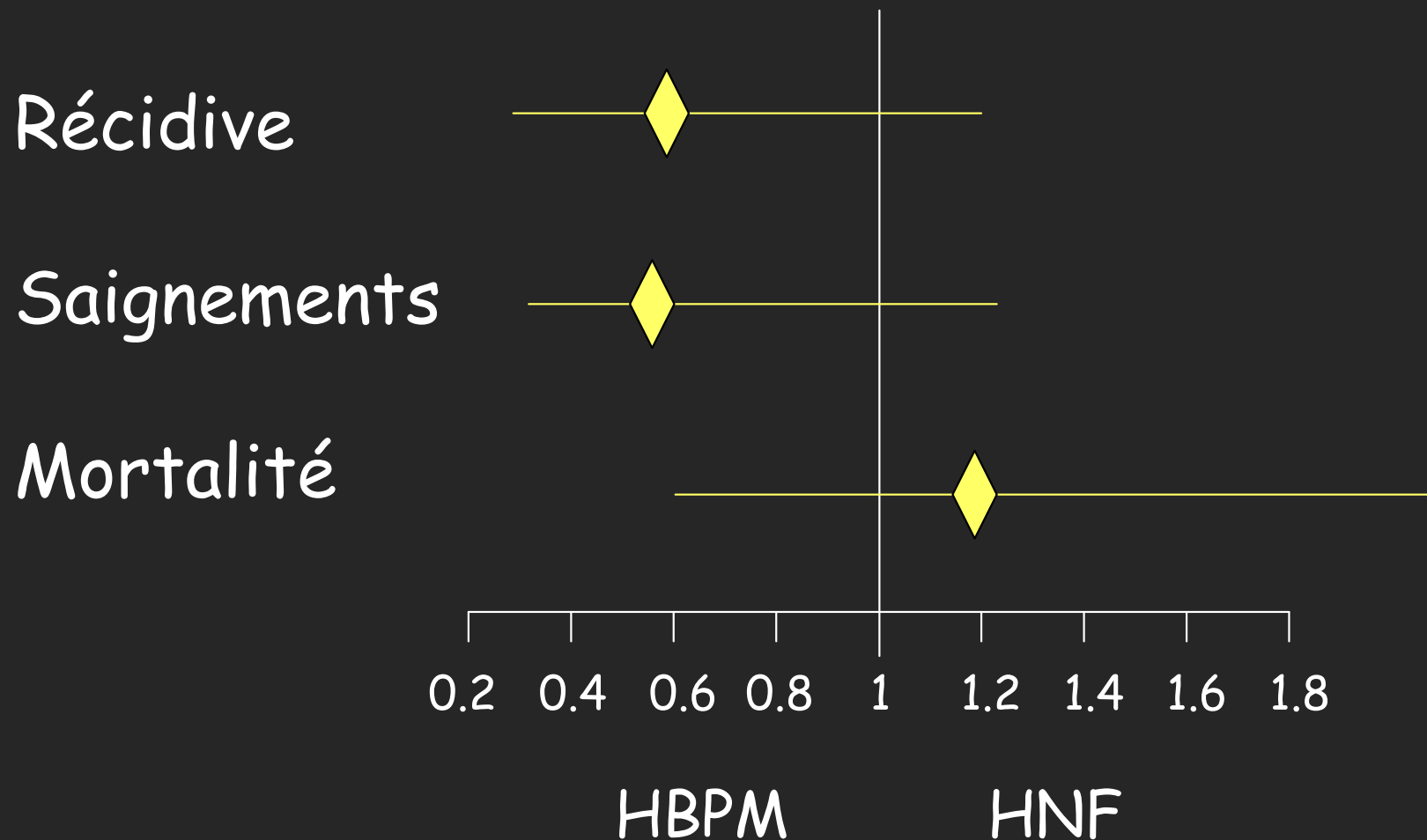
# HBPM vs HNF

## Récidives symptomatiques



# HBPM vs HNF

Méta-analyse 1951 pts. Quinlan . Ann Internal Med 2004



# Héparinothérapie

HNF IV	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 UI / kg puis 18 UI/kg/h</li><li>• 5000 UI puis 1300 UI/h</li></ul>	
Calci SC	<ul style="list-style-type: none"><li>• 17 500 UI ou 250 UI/kg puis TCA</li></ul>	x 2
Calci SC	333 UI puis 250 UI/kg	x 2
Enoxaparine	100 UI /kg (150 UI/kg)	x 2 X1
Tinzaparine	175 UI /kg	x 1

EP bas risque : HBPM préférée à HNF I-A

Pas de mesure d'anti Xa en routine I-A

# Fondaparinux

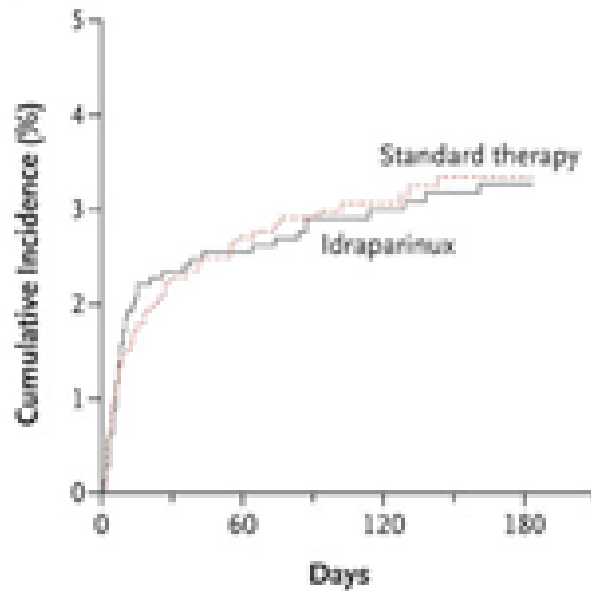
**Table 3. Clinical Outcomes during the Study Period.**

Population	Fondaparinux	Unfractionated Heparin
<b>All patients randomly assigned to a study group</b>		
No. of patients	1103	1110
Recurrent venous thromboembolism — no. (%)		
Initial treatment	14 (1.3)	19 (1.7)
Entire study	42 (3.8)	56 (5.0)
Type of recurrence — no.		
Fatal pulmonary embolism	16	15
Nonfatal pulmonary embolism	14	24
Deep-vein thrombosis only	12	17
<b>Patients as treated</b>		
No. of patients	1092	1092
Major bleeding — no. (%)		
Initial treatment	14 (1.3)	12 (1.1)
Entire study	22 (2.0)	26 (2.4)
Clinically relevant nonmajor bleeding only — no. (%)		
Initial treatment	35 (3.2)	57 (5.2)
Entire study	62 (5.7)	92 (8.4)
Death — no. (%)		
Initial treatment	9 (0.8)	12 (1.1)
Entire study	57 (5.2)	48 (4.4)

# Idraparinux

DC, récidence, Hémorragie

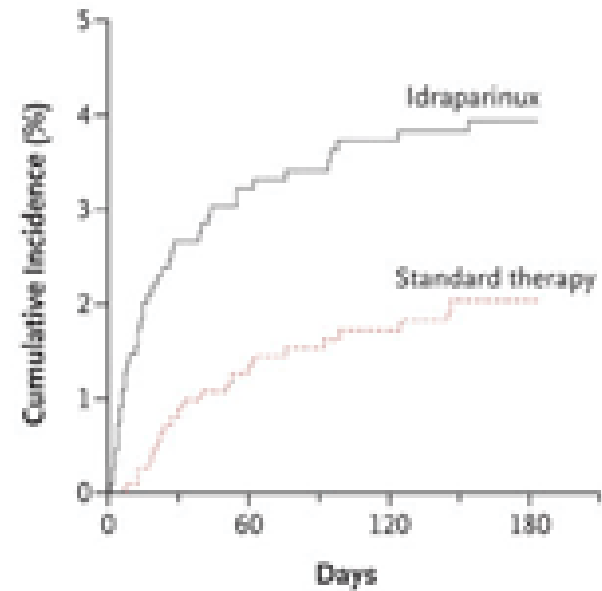
A DVT Study



No. at Risk

Idraparinux	1452	1395	1050	1034
Standard therapy	1452	1389	1067	1054

B PE Study



No. at Risk

Idraparinux	1095	1029	906	897
Standard therapy	1120	1083	965	950



# Héparinothérapie

HNF IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 UI / kg puis 18 UI/kg/h</li> <li>• 5000 UI puis 1300 UI/h</li> </ul>	
Calci SC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 500 UI ou 250 UI/kg puis TCA</li> </ul>	x 2
Calci SC	333 UI puis 250 UI/kg	x 2
Enoxaparine	100 UI /kg (150 UI/kg)	x 2 X1
Tinzaparine	175 UI /kg	x 1
Fondaparinux	5 mg si < 50 kg 7.5 mg si 50-100 kg 10 mg si > 100 kg	) ) x 1 )

# Héparinothérapie

## 3. Traitement initial (HNF, HBPM, Fondaparinux)

- pendant  $\geq 5$  jours

ET

- au moins jusqu'à INR  $\geq 2.0$  pendant au moins 24h

I-C

# Héparinothérapie

## 3. Traitement initial (HNF, HBPM, Fondaparinux)

- pendant  $\geq 5$  jours

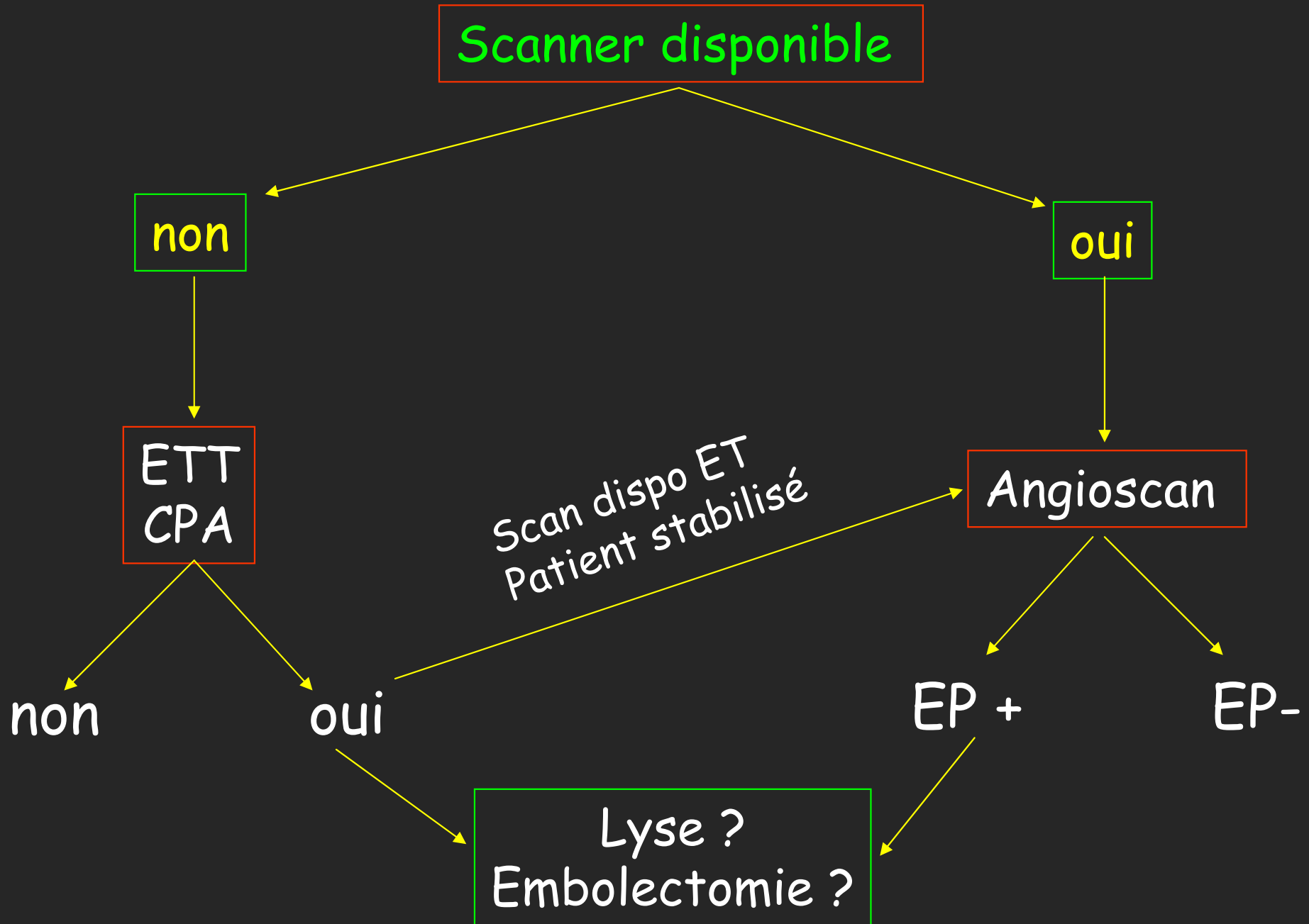
ET

- au moins jusqu'à INR  $\geq 2.0$  pendant au moins 24h

I-C

## 4. Introduction AVK J1 I-A

# Diagnostic : EP risque élevé



# Registre MAPPET JACC 1997;30: 1165

	n	<u>Mort. Hosp.</u>
Groupe 1: CPA sans HypoTA	407	8.1 %
Groupe 2: HypoTA sans choc	316	15 %
Groupe 3: Choc	102	25 %
Groupe 4: CPR	176	65 %



# Fibrinolyse

En cas d'EP avec instabilité hémodynamique,  
Une fibrinolyse est recommandée,  
en l'absence de CI absolues

I-B

# Fibrinolyse

	Lyse N = 128	Héparine N = 126	OR
Récidive EP ou DC	9.4 %	19 %	0.45 ( $< 0.05$ )
Récidive EP	3.9 %	7.1 %	0.61 (ns)
Décès	6.2 %	12.7 %	0.47 (ns)
Hémorragie majeure	21.9 %	11.9 %	0.05

# Contre-indications de la fibrinolyse

Absolues	AVC hémorragique AVC ischémique < 6 mois Néoplasie SNC Traumatisme majeur) Chirurgie ) < 3 semaines Traumatisme cranien)
Relatives	AIT < 6 mois AVK Ponction non compressible Ressuscitation traumatique HTA > 180 mm Hg Hépatopathie avancée Endocardite Ulcère digestif actif



# Fibrinolyse

SK	250 000 UI en 30 min puis 100 000 UI/h pdt 12-24h ou 1.5 M UI/2h
UK	4400 UI /kg en 10 min puis 4400 UI/KG/h pdt 12-24h
<b>rtPA</b>	100 mg en 2 h ou 0.6 mg/kg sur 15 min (max 50 mg)
rPA	10 U x 2 après 30 min
TNK-tPA	30, 35 , 40, 45 , 50 mg <60, 60-69, 70-79, 80-89, ≥ 90 kg

# EP à risque intermédiaire

Une fibrinolyse est suggérée, chez les patients à faible risque hémorragique II-B

HNF > HBPM ou Fondaparinux II-B

Fibrinolyse veineuse > centrale I-B

Infusion courte (<2h) > prolongée I-B

# EP à risque intermédiaire

## Surveillance "armée "

- hémodynamique
- ETT
- HNF
- SAP Dobu/Adrè prête
- retarder introduction AVK

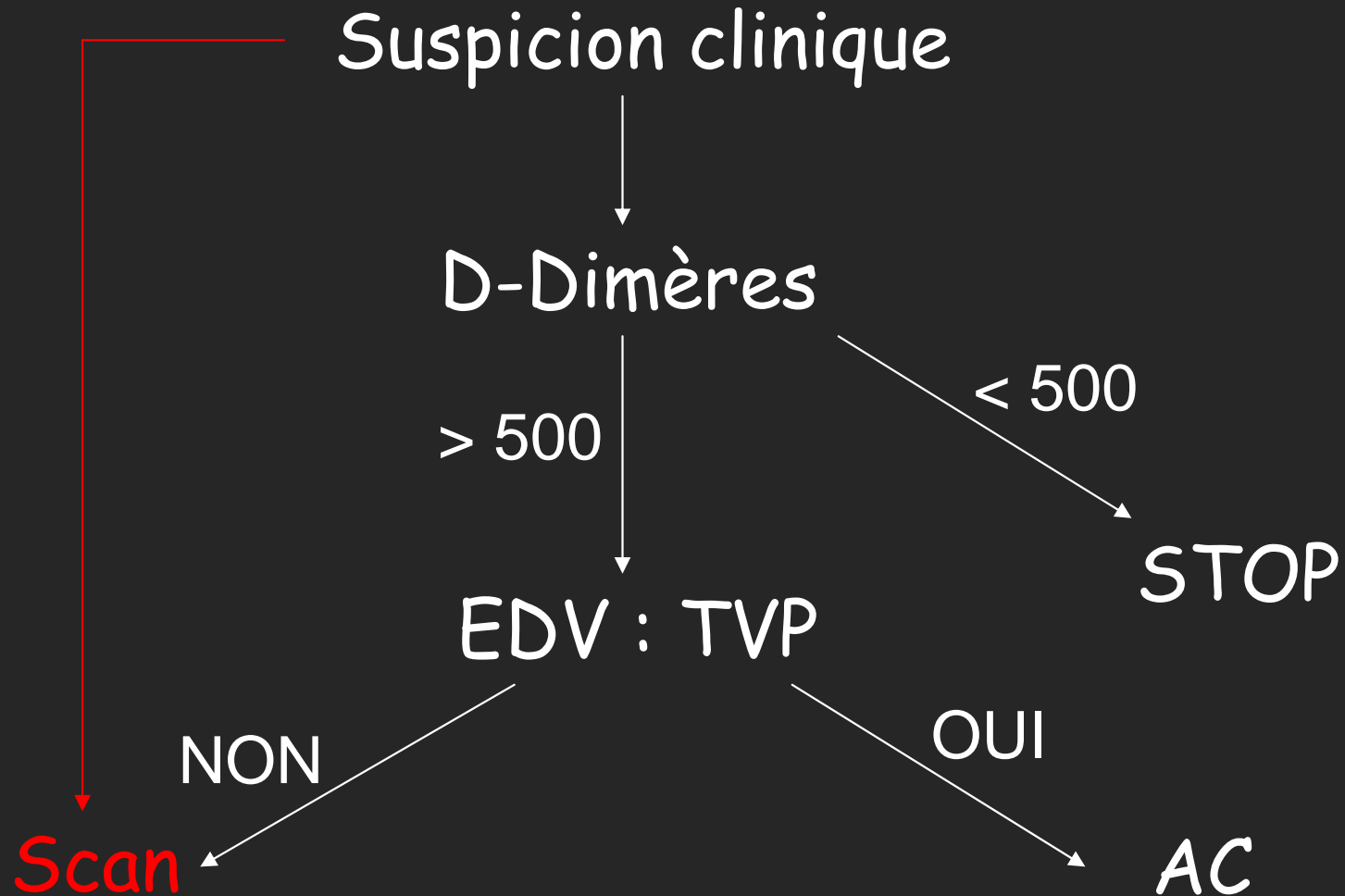
# MTEV et Grossesse

0.3 -1 /1000 grossesses

20-30% décès associés à grossesse/post-partum ( 1e cause de mortalité)

Post-partum, surtout si césarienne

# MTEV et Grossesse



## MTEV et Grossesse

---

RP	< 10 $\mu\text{Gy}$
Scinti perfusion	60-120
Scinti ventilation	200
Scan T1	3-20
Scan T2	8-77
Scan T3	51-130
Angio/fémorale	2200-3700
Angio/brachiale	< 500

# MTEV et Grossesse

✓ Eviter AVK

✓ HBPM > HNF

└─ avec surveillance anti Xa

✓ Fondaparinux : NON

✓ Orgaran : possible

# Filtre cave

Contre-indication absolue à AC

IIb-B (I-C ACCP)

Systematique

III-B

Extension/récidive malgré AC "efficace" ?

Accouchement ?

Après embolectomie chirurgicale ?

Prévention récidive sur terrain à risque ?



# Donc

Diagnostic : probabilité clinique, D-dimères, scanner

Stratification du risque

- |                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| - élevé (>15% DC) | Fibrinolyse        |
| - bas (<1%)       | HBPM/Fonda; AVK J1 |
| - intermédiaire   | HNF (fibrinolyse?) |

# En cours...

## Indirects

AT-III

Idraparinux biotinylé

Prot-C

ART-123

IX

RB006  
TTP889

## Directs

Xa

Rivaroxaban  
Apixaban  
Otamixaban

Thrombine

Dabigatran  
Flovagatran

## Bibliographie

Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.

*Eur Heart J* 2008 29, 2276-2315

Acute pulmonary embolism

*N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52

Antithrombotic therapy for venous Thromboembolic Disease. ACCP 8th

*Chest* 2008; 133: 454S-545S