

Embolie Pulmonaire (EP) gravité intermédiaire/haute

Par **Dr Benoit Côté**

Spécialiste en Médecine Interne

Hôpital de l'Enfant-Jésus



Conflits d'intérêts

- J'ai obtenu des honoraires de conférencier de la part de BMS, Pfizer et Bayer
- J'ai obtenu des honoraires pour des conseils consultatifs de BMS/Pfizer

Plan

- Revoir la stratification pronostique des EP
- Revoir les évidences de la thrombolyse en EP
- Revoir les évidences des autres modalités de traitement des EP haut-risque et intermédiaire
 - Thérapie dirigée par cathéter
 - Filtre veine cave inférieure
 - ECMO

Classification du risque selon ESC 2014

	HypoTA/Choc	PESI ≥III ou sPESI ≥1	Signe dysfonction VD (imagerie)	Bio marqueurs cardiaques
Haut risque	+ *			
Intermédiaire haut	-	+	Les 2 +	
Intermédiaire bas	-	+	1 ou aucun +	
Bas risque	-	-	-	

* Définie par arrêt cardiaque ou hypotension persistante (TAs < 90 mmHg ou chute de TA > 40 mmHg pour > 15 min) accompagné d'atteinte d'organe cible

- Pronostic selon classification ESC 2014

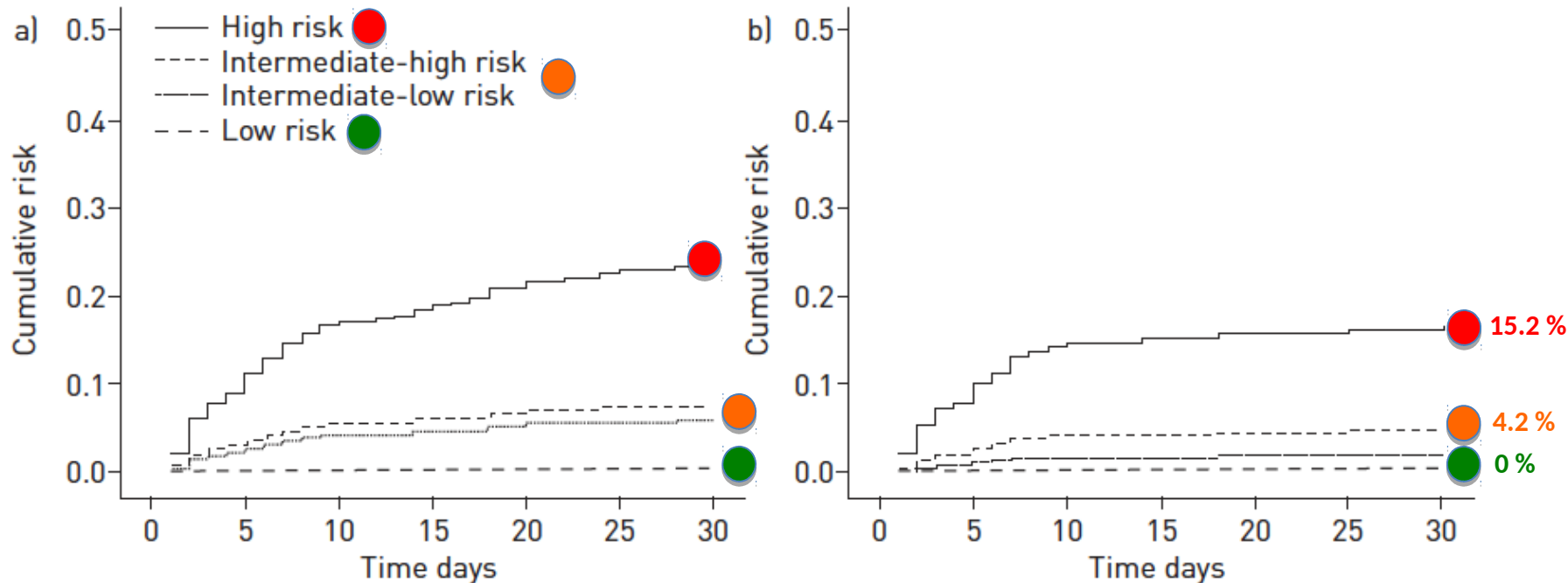
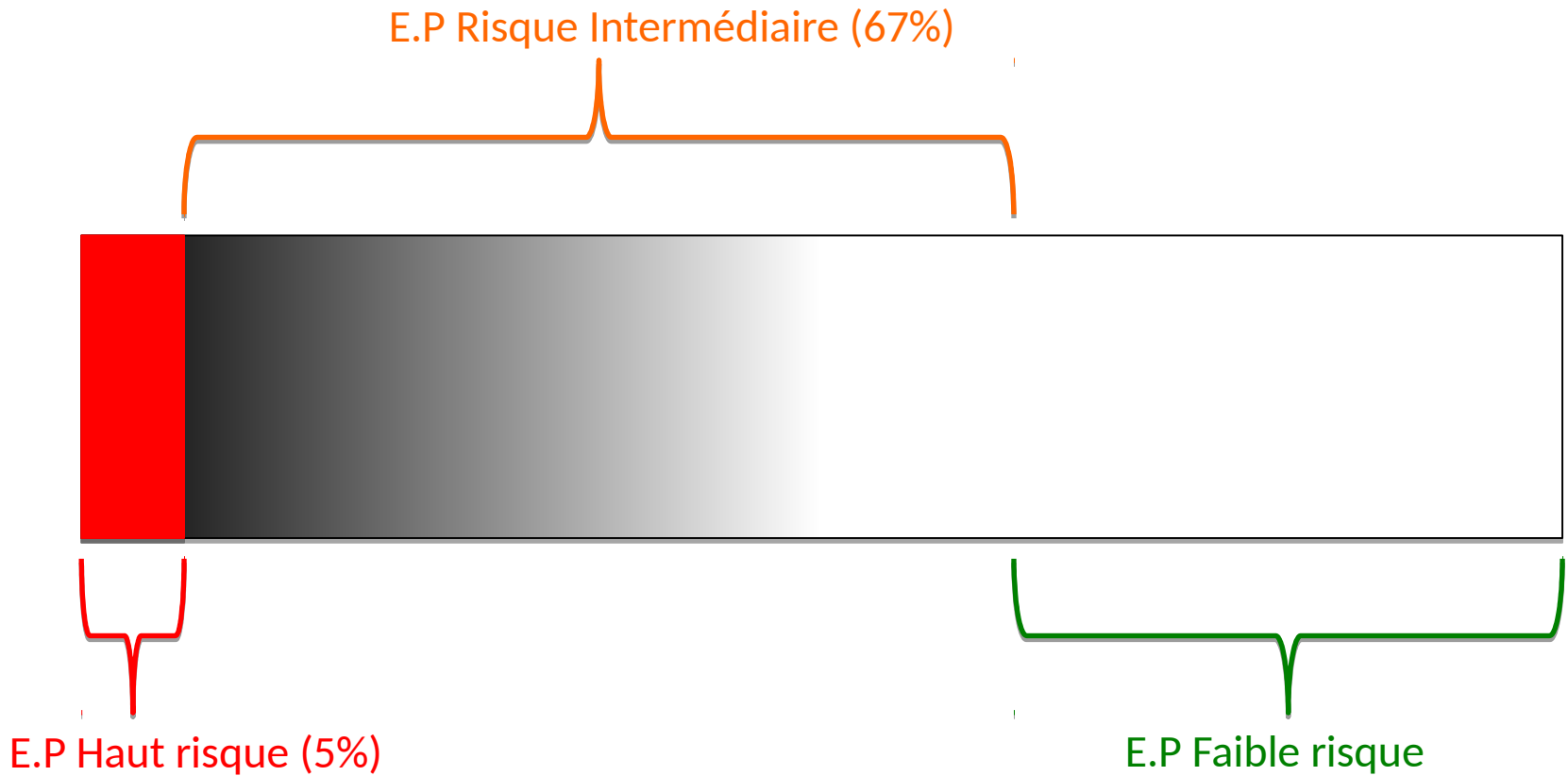


FIGURE 2 Risk of a) death at 30 days and b) death due to pulmonary embolism in patients belonging to different risk categories according to the 2014 European Society of Cardiology model.

Parlons d'abord des hauts risques



Parlons d'abord des hauts risques

Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis

Table 2 Efficacy outcomes, subgroup analyses

	All studies			Studies including ^a High-risk PE
	OR (95% CI)	P-value	I ² (%)	OR (95% CI)
Mortality	0.59 (0.36 to 0.96)	0.034	0	0.48 (0.20 to 1.15)
PE mortality	0.29 (0.14 to 0.60)	<0.001	0	0.15 (0.03 to 0.78)
Death or treatment escalation	0.34 (0.22 to 0.52)	<0.001	0	0.18 (0.04 to 0.79)
PE recurrence	0.50 (0.27 to 0.94)	0.031	0	0.97 (0.31 to 2.98)

^aNot exclusively.

* 4 études,
224 patients

Haut risque

- Chez les patients avec **arrêt cardiaque** 2° à une EP les facteurs associés à une meilleure survie sont :
 - **Thrombolyse systémique** (OR 12.5, P=0.01)
 - < 20 minutes délai entre le début du RCR et le retour en rythme spontané (OR 6.8, P=0.02)

Prix à payer ; Saignements majeurs

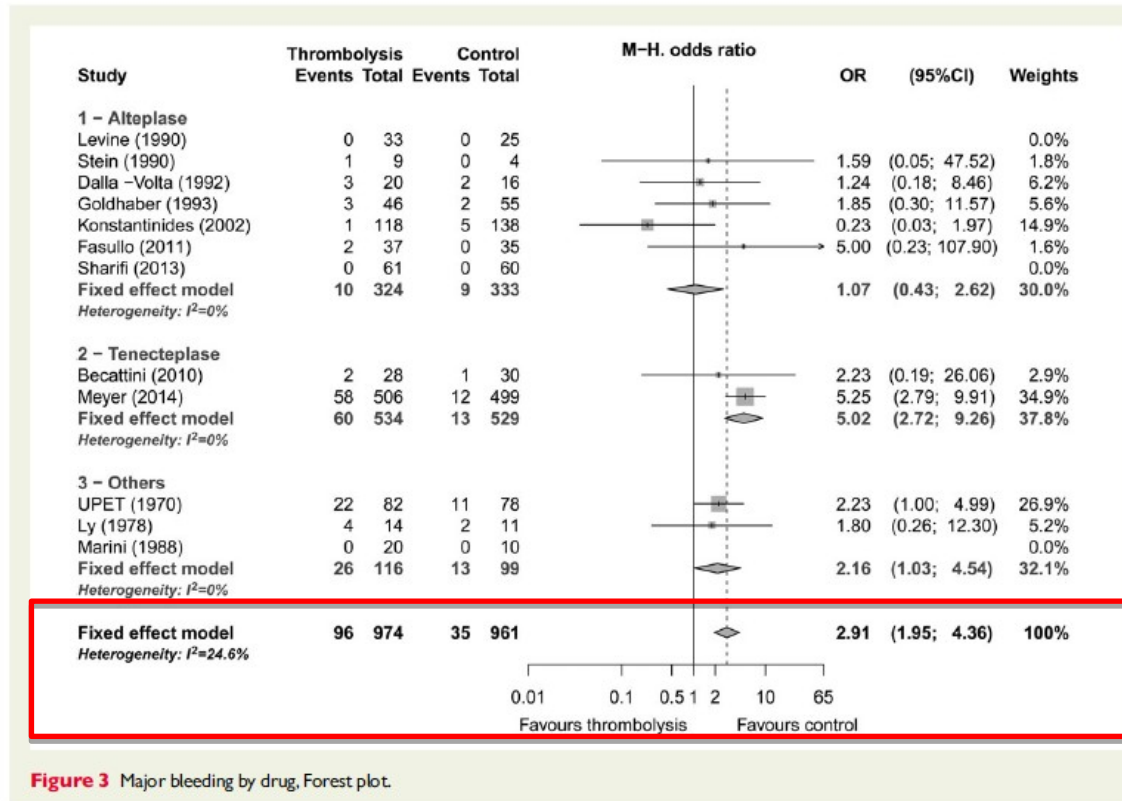


Figure 3 Major bleeding by drug, Forest plot.

Saignements majeurs ; **OR 2.91** (P<0.0001)

Saignements intra-craniens ou fatals ; **OR 3.18** (P=0.008)

Recommendation

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

Thrombolytic therapy is recommended.

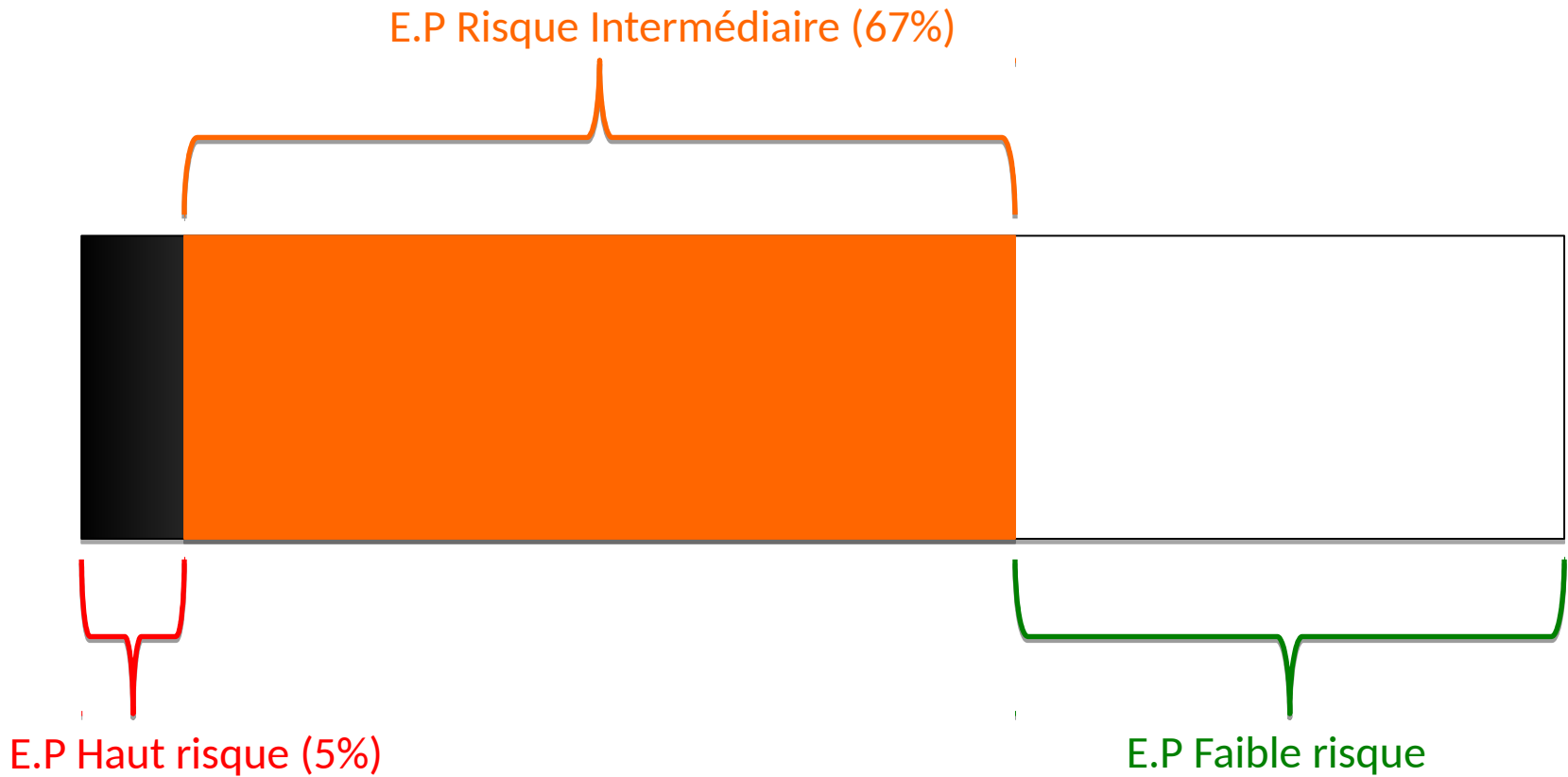
I

B

Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report

***24. In patients with acute PE who are treated with a thrombolytic agent, we suggest systemic thrombolytic therapy using a peripheral vein over CDT (Grade 2C).**

Parlons des EP intermédiaires



Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism



1006 patients randomisés à **Tenecteplase 50 mg** vs **Placebo**

EP avec augmentation des troponines **et** signe de dysfonction ventriculaire droite à l'imagerie

Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism

	Tenecteplase (n = 506)	Placebo (n = 499)
Issue Primaire	13 (2.6%)	28 (5.6%)
• Décompensation hémodynamique	8 (1.6%)	25 (5%) *
• Mortalité	6 (1.2%)	9 (1.8%)
Saignement		
• Saignement mineur	165 (32.6%)	43 (8.6%)
• Saignement majeur	58 (11.5%)	12 (2.4%)
• Saignement intra crâniens	10 (2%)	1 (0.2%)



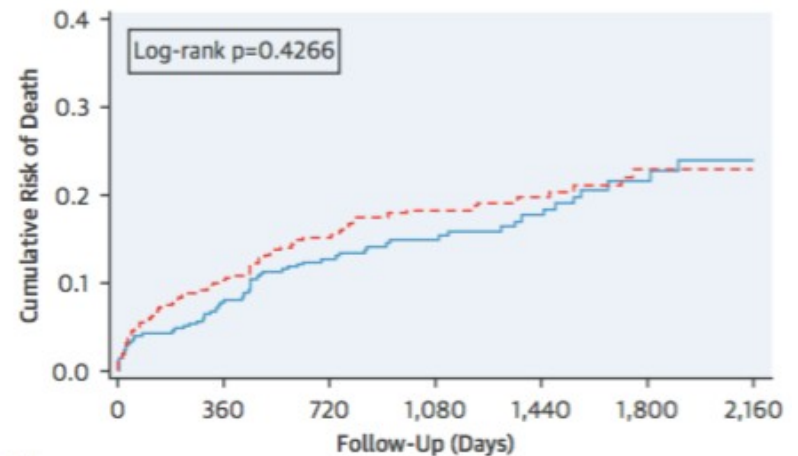
* Décompensation moyenne en 48hre

Y a-t-il des bénéfices à distance à la thrombolyse ?

Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism

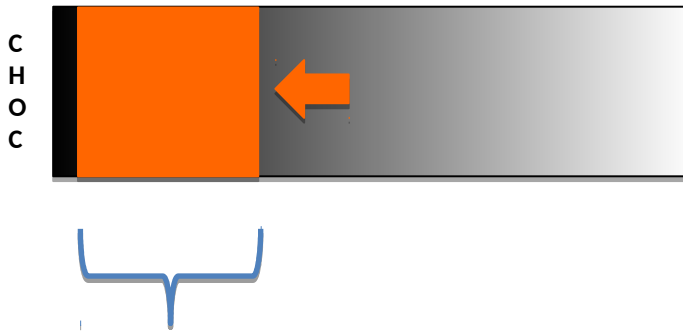
Suivi de 3 ans de PEITHO

	Tenec	Place
Dyspnée NYHA III	36 %	30.1 %
Dyspnée NYHA IV	12 %	10.9 %
Survie	20.3 %	18 %
HTP 2° MTEC	2.1 %	3.2 %

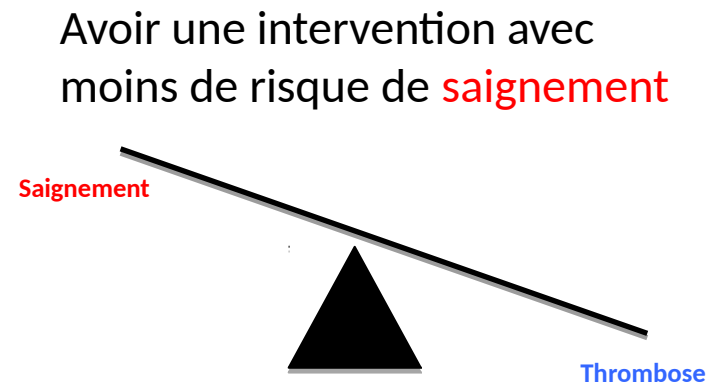


Est-il temps d'arrêter de vouloir en faire plus avec les patients à risque intermédiaire ?

- Demeure une population à risque de complications : ad **7 %** de mortalité

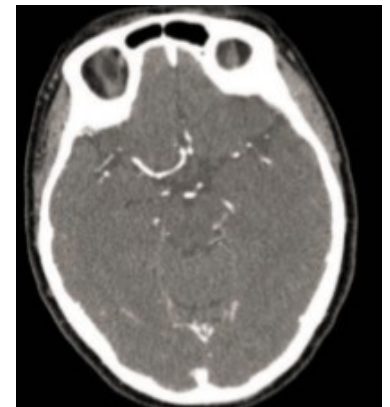


Mieux identifier **le patient à risque** chez qui une escalade de traitement est bénéfique



La thrombolyse ½ dose est-elle une option ?

- Le poumon est très « sensible » à la thrombolyse
 - Reçoit quasi 100 % du débit cardiaque contrairement aux autres organes (Coronaire : 5 %, Cerveau : 15 %)



the “MOPETT” Trial¹

121 patients

« Moderate PE »

Alteplase 50 vs placebo

Issue primaire : Hypertension pulmonaire (ETT) et récurrence

Table 2
Primary end points at 28 ± 5 mo of follow-up

Variable	TG (n = 58; 100%)	CG (n = 56; 100%)	p Value
Pulmonary hypertension*	9 (16%)	32 (57%)	<0.001
Pulmonary hypertension plus recurrent pulmonary embolism	9 (16%)	35 (63%)	<0.001

* Pulmonary artery systolic pressure ≥ 40 mm Hg.

Table 3
Secondary end points

Variable	TG (n = 61; 100%)	CG (n = 60; 100%)	p Value
Recurrent pulmonary embolism	0	3 (5%)	0.08
Total mortality	1 (1.6%)	3 (5%)	0.30
Total mortality plus recurrent pulmonary embolism	1 (1.6%)	6 (10%)	0.049
Hospital stay (days)	2.2 ± 0.5	4.9 ± 0.8	<0.001
Bleeding	0	0	—

Data are presented as mean ± SD or n (%).

L'incidence de CTEPH post EP est d'environ 3 %²

¹Sharifi M. et al. Am J Cardiol 2013;111: 273-277

²Ende-Verhaar M. et al. Eur Respi J 2017;49:1601792



118 patients

EP avec instabilité hémodynamique ou obstruction massive

Alteplase 50 vs 100 mg

Issue primaire : Critères d'imageries

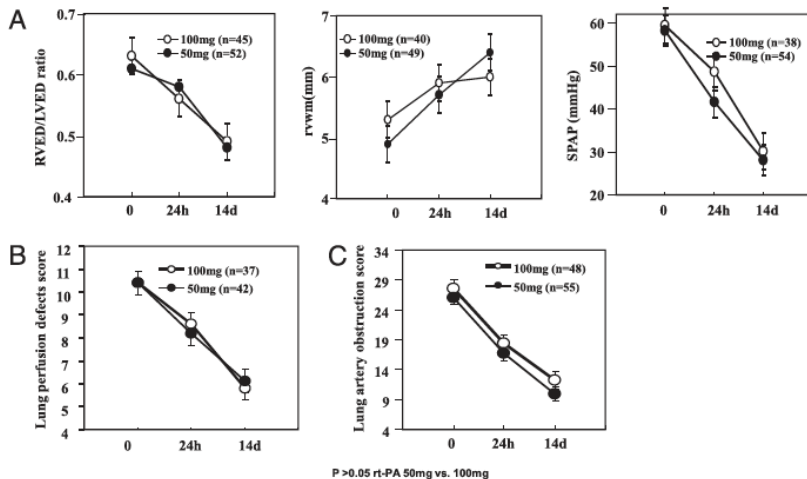


Table 3—Comparison of Adverse Events During the First 14 d After Treatment, Comparing Two Treatments for PTE

Adverse Events	rt-PA 100 mg (n = 48)	rt-PA 50 mg (n = 55)	P
Death	3 (6)	1 (2)	.472
Due to PTE	2 (4)	1 (2)	...
Due to bleeding	1 (2)	0 (0)	...
Bleeding complications	17 (32)	11 (17)	.054
Major bleeding	5 (10)	2 (3)	.288
Fatal bleeding	1 (2)	0 (0)	...
Others	4 (8)	2 (3)	...
Minor bleeding	12 (22)	9 (14)	.214
Recurrent PTE	2 (4)	1 (2)	.858
Fatal	0 (0)	0 (0)	...
Nonfatal	2 (4)	1 (2)	...

Data presented are number (%) of patients. Others = other major bleeding without death. See Table 1 for expansion of abbreviations.

Half-Dose Versus Full-Dose Alteplase for Treatment of Pulmonary Embolism

Rétrospective

3768 patients, analyse avec « propensity matching »

Alteplase 50 vs 100 mg

Issue primaire : Escalade de traitement (vasopresseur, thrombolyse de sauvetage, IET, thrombectomie chirurgicale ou radiologique, RCR)

	50 mg (n=548)	100 mg (n=548)	
Issue Primaire	295 (53.8%)	227 (41.4%)	*
• Vasopresseur	94 (17.2%)	99 (18.1%)	
• « Rescue » thrombolyse	142 (25.9%)	40 (7.3%)	*
• IET	65 (11.9%)	54 (9.9%)	
• Embolectomie	9 (1.6%)	6 (1.1%)	
• Traitement mécanique	78 (14.2)	21 (3.8%)	*
• RCR	43 (7.8%)	53 (9.7%)	
• Installation FVCI	86 (15.7%)	77 (14.1%)	

	50 mg (n=548)	100 mg (n=548)
Hémorragie cérébrale	3 (0.5%)	2 (0.4%)
Hémorragie G-I	9 (1.6%)	9 (1.6%)
Transfusion de GR	18 (3.3%)	23 (4.2%)

Aucune différence sur les saignements

À venir : PEITHO-3 (Study-flow)

Confirmed acute PE, haemodynamically stable
(including stabilisation ≤ 2 h of admission)

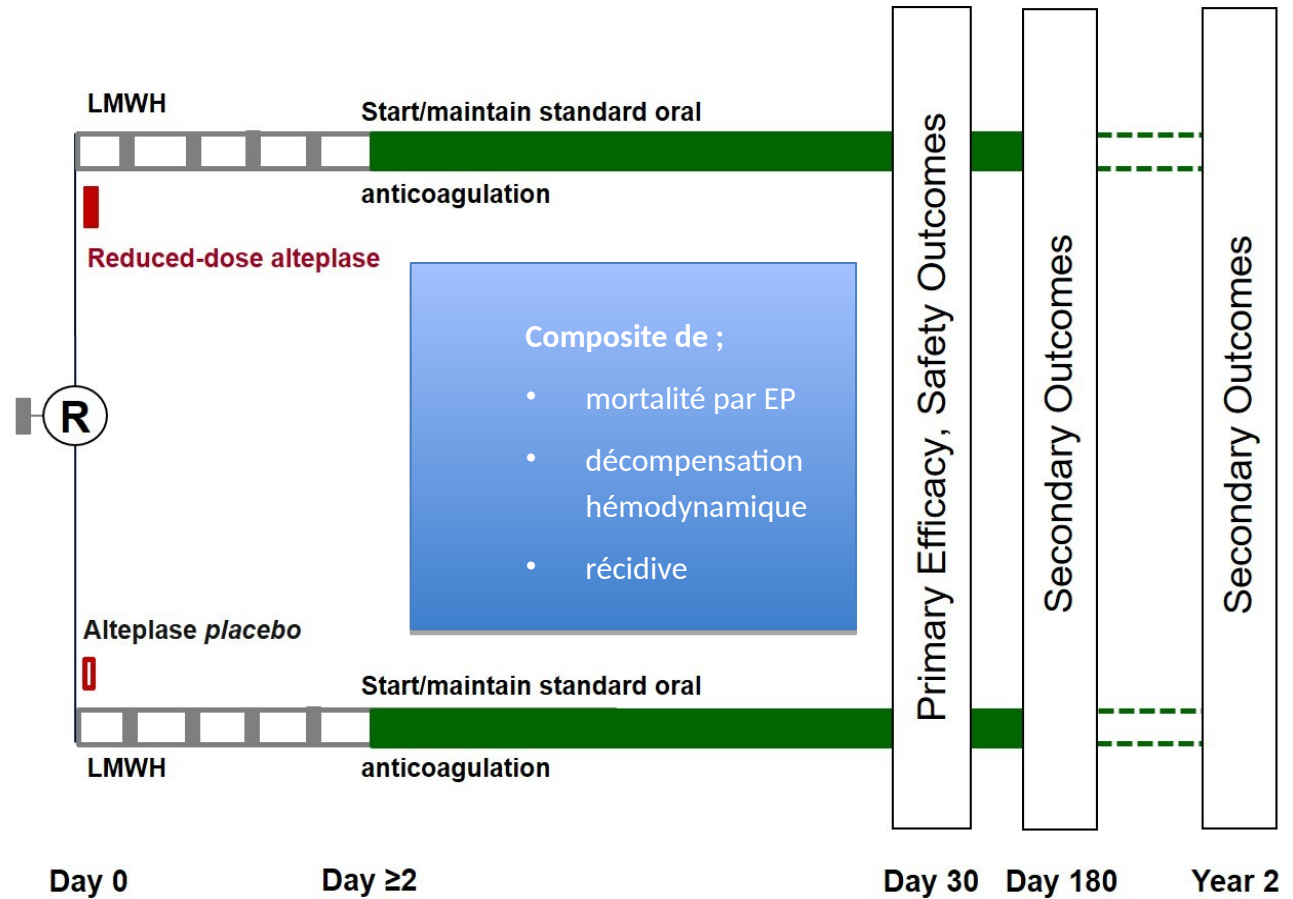
≥ 1 criterion of severity

- Systolic blood pressure ≤ 110 mmHg
- Respir. rate > 20 rpm / SpO2 $< 90\%$
- History of chronic heart failure

RV/LV > 1.0 and positive troponin



Patients « plus malade » ¹



Thérapie dirigé par cathéter

- Il existe plusieurs appareils
 - Combinaison de moyens mécaniques (fragmentation et aspiration) et de thrombolyse locale
 - Moyen mécanique seul
 - Thrombolyse localisée seule

Le plus étudié

- EKOS (Étude ULTIMA, SEATTLE-2 et OPTALYZE-PE)
 - Thrombolyse dirigée par cathéter avec ultrason
 - 10 à 24 mg d'alteplase sur 15h00 à 24h00



Thérapie dirigé par cathéter

ULTIMA


59 patients


EP intermédiaire (VD/VG >1)

EKOS vs HNF

Issue primaire : Ratio VD/VG mesuré par échographie

Résultats

 du ratio VD/VG (0.3 vs 0.03 à 24h00)

 Pression artérielle pulmonaire moyenne -12.3 mmHg à 24h00

AUCUN saignement majeur

SEATTLE-2

150 patients

EP massive et intermédiaire avec VD/VG >0.9

Étude 1 bras EKOS

Issue primaire : Ratio VD/VG mesuré par angioCT

Résultats

 du ratio VD/VG de -0.42 à 48h00

 Pression artérielle pulmonaire moyenne -14.4 mmHg à 48h00

1 saignement majeur extra-crânien

OPTALYSE-PE

101 patients

EP intermédiaire

4 régiments de thrombolyse dirigée par cathéter assistée par ultrason (4mg par poumon sur 2h, 4mg par poumon sur 4h, 6mg par poumon sur 6h et 12mg par poumon sur 6hre)

Issue primaire : Ratio VD/VG mesuré par angioCT

TABLE 3 RV-to-LV Diameter Ratio by CTA

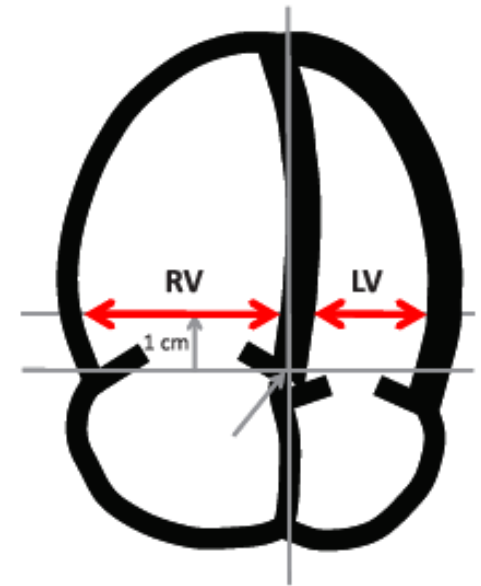
	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4
ITT population,* n	27	27	28	18
RV/LV diameter ratio at baseline	1.47 ± 0.39	1.43 ± 0.33	1.49 ± 0.37	1.51 ± 0.58
Change from baseline at 48 h	-0.40 ± 0.37	-0.35 ± 0.27	-0.42 ± 0.32	-0.48 ± 0.51
Percentage change from baseline at 48 h	-24.0 ± 15.9‡	-22.6 ± 14.1‡	-26.3 ± 16.8§	-25.5 ± 22.7
95% CI, %	-30.5 to -17.6	-28.3 to -16.9	-32.9 to -19.7	-36.8 to -14.2
p value† (2-sided Student's t-test comparing with baseline)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0011
mPP population,* n	22	21	24	16
RV/LV diameter ratio at baseline	1.51 ± 0.40	1.52 ± 0.31	1.51 ± 0.36	1.55 ± 0.60
Change from baseline at 48 h	-0.46 ± 0.38	-0.40 ± 0.27	-0.44 ± 0.32	-0.52 ± 0.52
Percentage change from baseline at 48 h	-26.9 ± 15.9	-24.8 ± 13.5	-26.9 ± 16.3	-27.26 ± 21.6
95% CI	-34.1 to -19.6	-30.9 to -18.7	-33.8 to -20.1	-38.8 to -15.7
p value† (2-sided Student's t-test comparing with baseline)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0013

1 saignement intra-crânien fatal dans le groupe 4 ayant mené à l'arrêt de randomisation de patients dans ce groupe



Thérapie dirigé par cathéter en résumé

- Thérapie dirigée par cathéter améliore les issues d'**imageries** comme le **ratio VD/VG**
- **Aucune évidence** pour le moment sur les issues orientées sur les patients
- **Pas de comparaison** entre les stratégies de thérapie dirigée par cathéter et la thrombolyse systémique



Et les filtres ?

Original Investigation

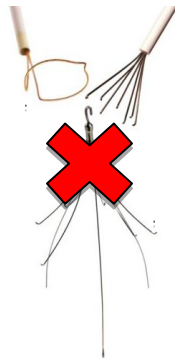
Effect of a Retrievable Inferior Vena Cava Filter Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism
A Randomized Clinical Trial

399 patients avec EP et TVP + 1 de :

- > 75 ans
- Cancer
- Ins. cardiaque
- Ins. respi chronique
- AVC avec paralysie des jambes
- TVP iliocave
- TVP bilatérales
- 1 de biomarqueurs + ou signe dysfonction VD (62%)

Héparine

Héparine
+ FVCI



	FVCI (n=200)	A/C (n=199)
Récidives EP	6 (3%)	3 (1.5%)
Récidives TVP	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Mortalité	15 (7.5%)	12 (6%)

Place de l'ECMO-VA

- De plus en plus utilisé en choc cardiogénique/arrêt cardiaque 2° à l'EP
- 2 écoles de pensées
 - Pont pour thérapie de reperfusion
 - Traitement de support
- Plusieurs séries de cas

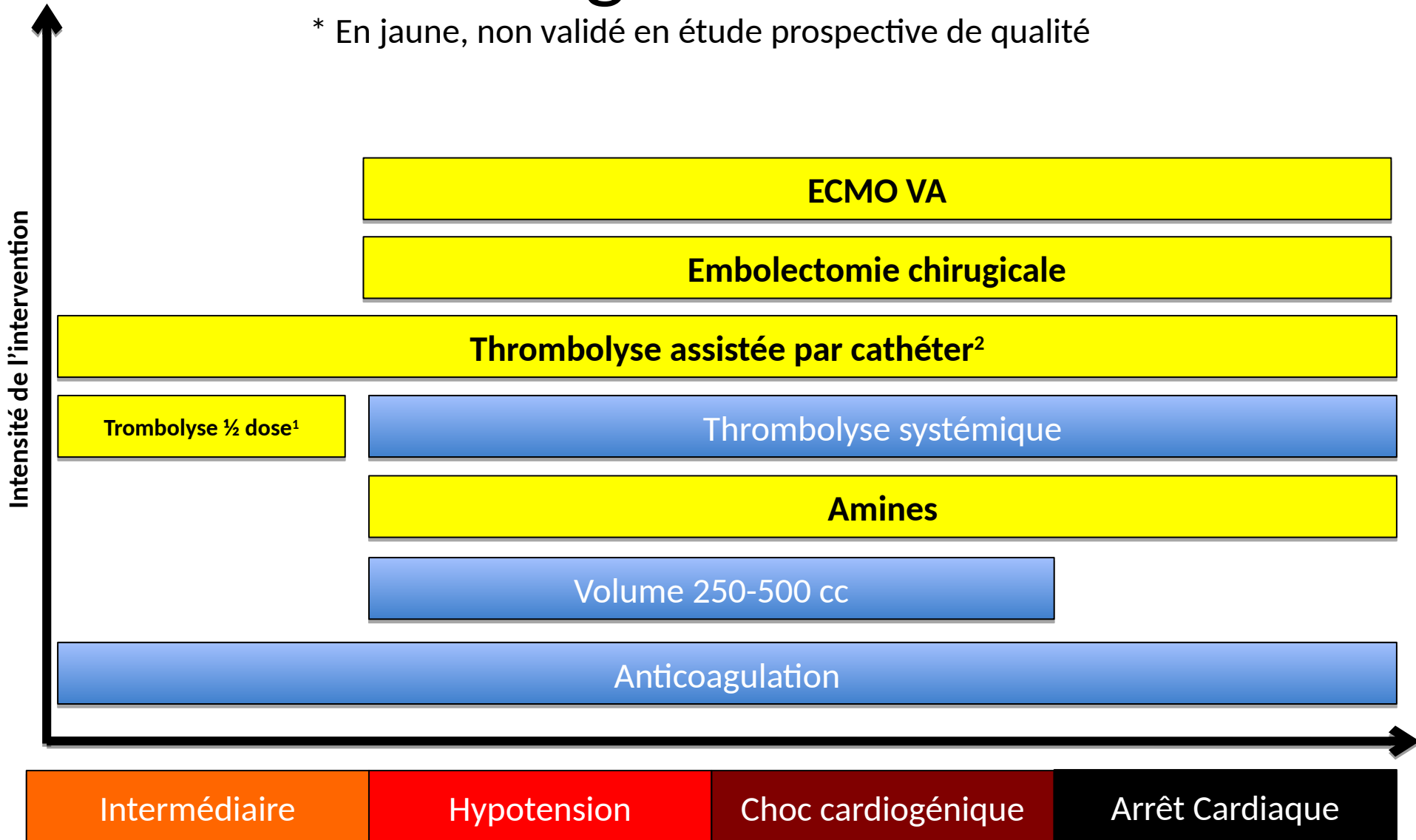
	N =	Mortalité (30 jrs)
Meneveau ¹	52	65.4 % *
Ain ²	31	58.6 %
Corsi ³	17	47 % **
Pasrija ⁴	20	5 % **

* La meilleur combinaison était ECMO + Embolectomie avec mortalité 14.3%

** Mortalité 90 jours

Algorithme

* En jaune, non validé en étude prospective de qualité



¹Étude PEITHO3, ² multiples études/appareil à venir

En résumé

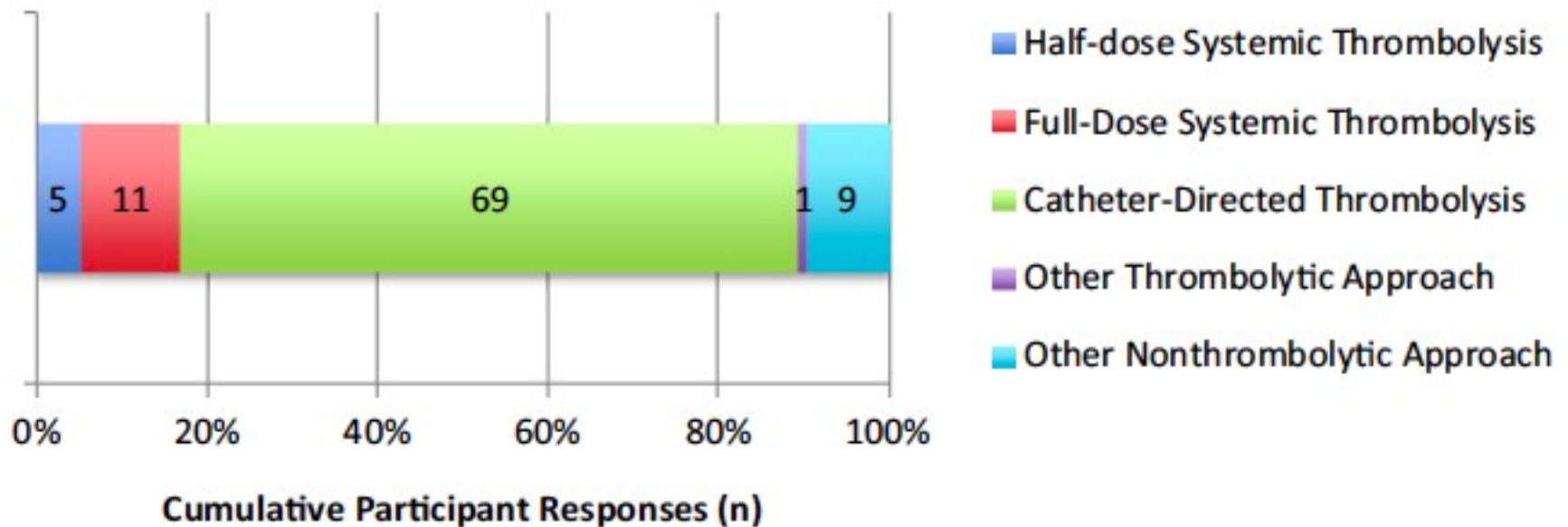
- Une thérapie de reperfusion est **indiquée** chez les patients avec EP à haut risque
 - Prioriser thrombolyse systémique
- Chez les EP intermédiaire, il n'y a **pas d'indication** d'escalade de traitement chez tous les patients avec une thrombolyse systémique (pleine ou ½ dose) ou une thérapie dirigé par cathéter.
- Considérer l'**ECMO** chez les EP en choc cardiogénique/arrêt cardiaque en sachant qu'il y a une **mortalité de 50-65 %** associée

À venir

- NCT03086317 et NCT02758574 (SUNSET sPE)
 - 80 patients, EP intermédiaire (VD/VG >1), randomisés
 - Thrombolyse guidée par cathéter vs thrombolyse par cathéter assistée par ultrason
 - Issue primaire : Pourcentage d'obstruction à l'angioCT

Sondage de 100 experts

Quel traitement donneriez-vous à une EP « submassive » avec une dilatation du VD sans C-I à la thrombolyse ?



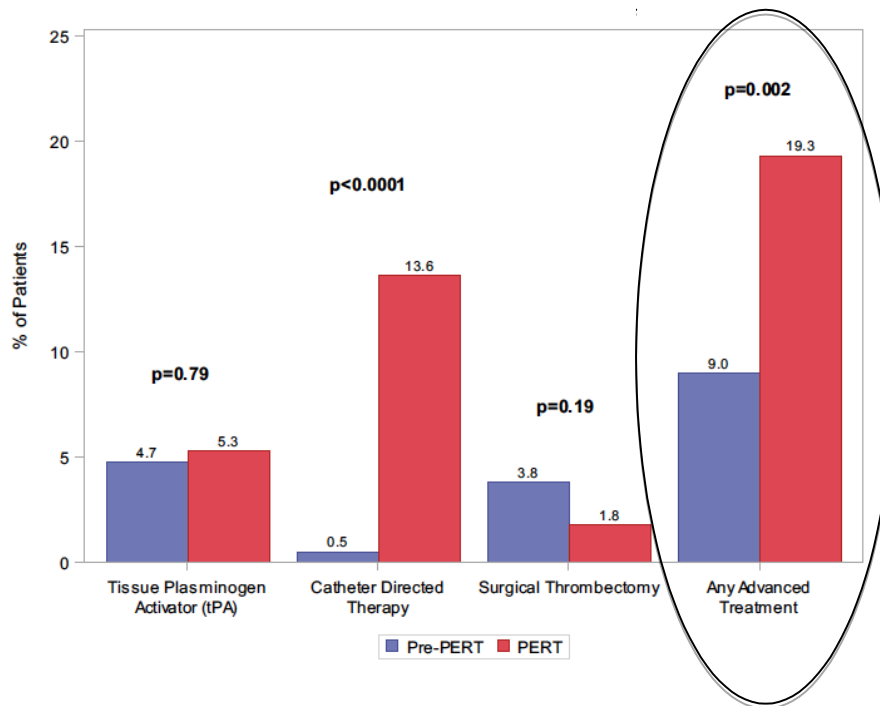


Hôpital européen Georges-Pompidou



Ne pas hésiter à discuter des cas

- L'expérience **PERT** (**P**ulmonary **E**mbolism **R**esponse **T**eam)
- Équipe multidisciplinaire (Cardiologue, Pneumologue, Chirurgiens, Radio-intervention, Intensiviste...)



Pas de différence sur la mortalité et les saignements

Thrombolyse ½ dose, les évidences randomisées

118 patients

EP avec instabilité hémodynamique ou obstruction massive

Alteplase 50 vs 100 mg

Issue primaire : Critères d'imageries

Table 3—Comparison of Adverse Events During the First 14 d After Treatment, Comparing Two Treatments for PTE

Adverse Events	rt-PA 100 mg (n = 48)	rt-PA 50 mg (n = 55)	P
Death	3 (6)	1 (2)	.472
Due to PTE	2 (4)	1 (2)	...
Due to bleeding	1 (2)	0 (0)	...
Bleeding complications	17 (32)	11 (17)	.054
Major bleeding	5 (10)	2 (3)	.288
Fatal bleeding	1 (2)	0 (0)	...
Others	4 (8)	2 (3)	...
Minor bleeding	12 (22)	9 (14)	.214
Recurrent PTE	2 (4)	1 (2)	.858
Fatal	0 (0)	0 (0)	...
Nonfatal	2 (4)	1 (2)	...

Data presented are number (%) of patients. Others = other major bleeding without death. See Table 1 for expansion of abbreviations.

the “MOPETT” Trial

121 patients

« Moderate PE »

Alteplase 50 vs placebo

Issue primaire : CTEPH et récurrence

Table 3
Secondary end points

Variable	TG (n = 61; 100%)	CG (n = 60; 100%)	p Value
Recurrent pulmonary embolism	0	3 (5%)	0.08
Total mortality	1 (1.6%)	3 (5%)	0.30
Total mortality plus recurrent pulmonary embolism	1 (1.6%)	6 (10%)	0.049
Hospital stay (days)	2.2 ± 0.5	4.9 ± 0.8	<0.001
Bleeding	0	0	—

Data are presented as mean ± SD or n (%).

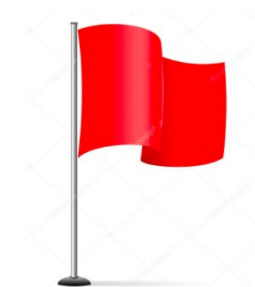


TABLE 5 Major Bleeding Within 72 h (Primary Safety Endpoint)

	Safety Population*			mPP*		
	n	n (%)	Events (%)	n	n (%)	Events (%)
Arm 1	27	0 (0)	0 (0)	22	0 (0)	0 (0)
Arm 2	27	1 (3.7)	2 (7.4)	21	1 (4.7)†	1 (4.7)†
Arm 3	28	1 (3.6)	1 (3.6)	24	0 (0)	0 (0)
Arm 4	18	2 (11.1)	2 (11.1)	16	2 (11.1)	2 (11.1)
All patients	100	4 (4)	5 (5)	83	3 (3.6)	3 (3.6)

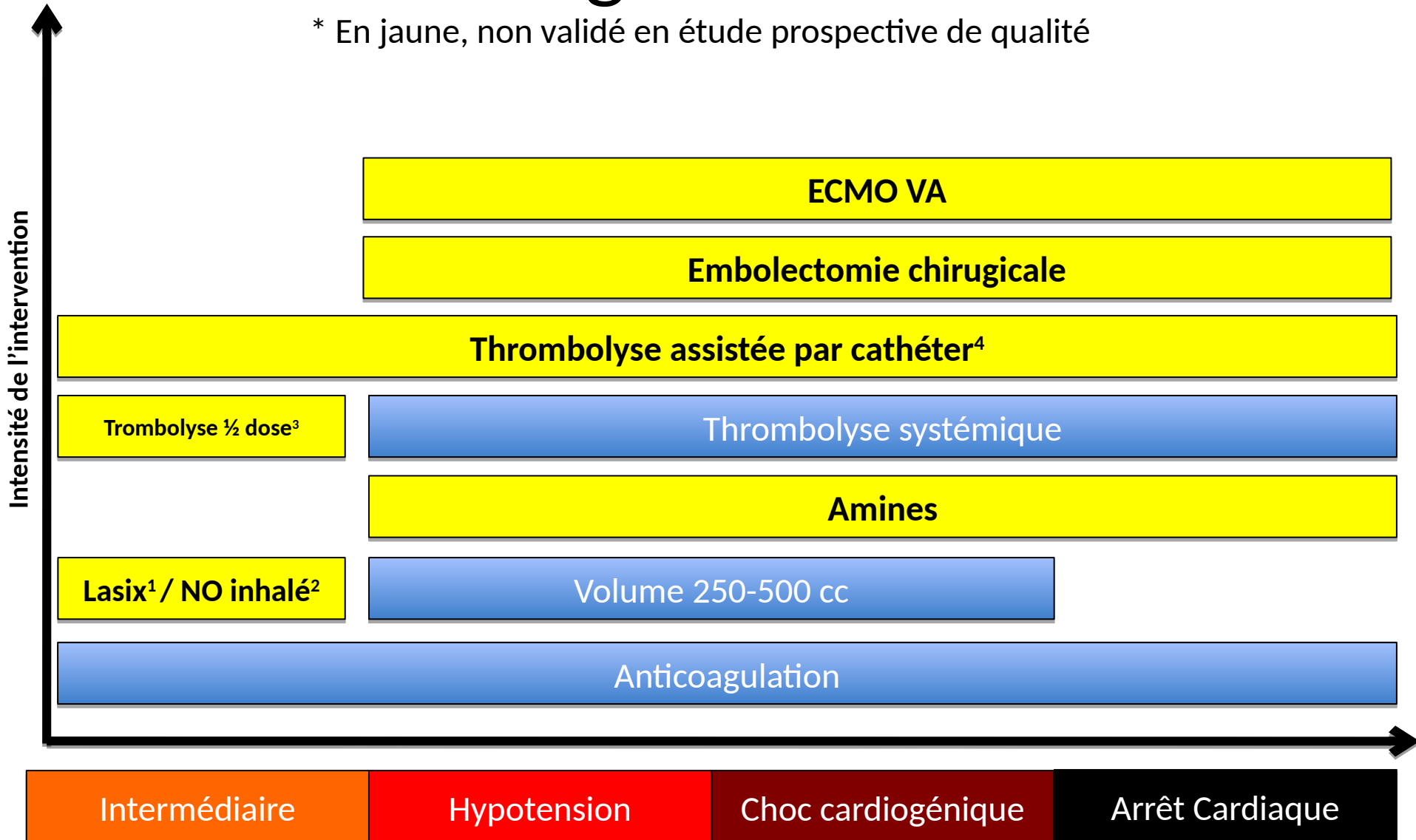
*See text for definition of safety and mPP populations and details of major bleeding cases. †A major bleeding event of anemia is included here even though the patient subsequently received systemic tPA and had a second major bleeding event, which excluded her from the mPP population.

Abbreviations as in Tables 1 and 3.

1 saignement intra-crânien fatal dans le groupe 4 ayant mené à l'arrêt de randomisation de patients dans ce groupe

Algorithme

* En jaune, non validé en étude prospective de qualité



¹Étude DIPER (NCT02268903), ² Étude iNOPE (NTC 01939301), ³ Étude PEITHO3, ⁴ Multiples études/appareil à venir