

Colloque MPR RUG

Atelier 2

EP: la place de l'ambulatorio ?

Prof. Arnaud Perrier
Chef de Service
Dpt de Médecine Interne
Réhabilitation et Gériatrie

Dr. Cécile Delémont
Médecin adjoint
Service de Médecine de
Premier Recours

Vignette clinique 1

- Patient de 36 ans, en BSH, qui consulte en raison d'une douleur basithoracique D apparue spontanément la veille, associée à une dyspnée d'effort.
- Quels éléments complémentaires recherchez-vous ?

suite

- Revient du Mexique 3j auparavant (10h de vol)
- BSH, non fumeur, pas d'AF ou d'antécédent TE
- Pas de symptômes des MI, pas d'hémoptysie
- Pas de notion de cancer
- BEG, TAH 124/88 mmHg, pouls rég 102/', FR 20/', sat 98% AA. Auscult cardio-pulmonaire physiologique, mollets souples indolores. Douleur partiellement reproductible à la palpation

- Quelle démarche ?
- Adresser à l'hôpital en urgence ?
- Faire un score de probabilité clinique ?
- Faire des D dimères au cabinet ?
- Faire un US MI en ambulatorio ?

Variante 1

- Et si le patient avait 78 ans ?
 - *L'âge fait-il varier la probabilité ?*
 - *Est-ce un motif en soi à hospitaliser pour investigations ?*

Variante 2

- Et si c'était une femme enceinte ?
 - *La démarche change-t-elle ? Utilité des Ddimères ?*

Questions au spécialiste

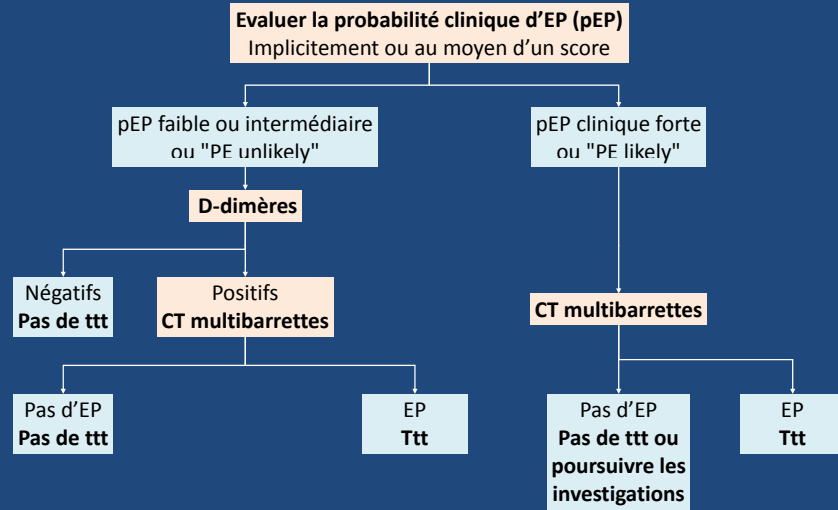
- Rappel sur la démarche
- Probabilité clinique, utilisation des scores (Genève, Wells, Charlotte)
- D dimères
 - *valeur prédictive négative*
 - *utilisation du seuil « âge x 10 » ?*
 - *utilisation chez la femme enceinte ?*
 - *D dimères + c'est haut + c'est grave ?*

EP aux urgences: épidémiologie

- EP: incidence annuelle env. 1/1000
- à Genève (pop. 450'000 habitants) = 450 EP par année, dont 2/3 diagnostiquées aux urgences
- Prévalence de l'EP aux urgences en cas de suspicion:
 - Europe: env. 20%
 - USA-Canada: 5 à 10%!!!
- Donc à Genève: env. 5 suspicions d'EP par jour

- NB: prévalence encore plus basse en cas de suspicion au cabinet!

Suspicion d'EP non massive



Probabilité clinique d'EP: scores cliniques

Score de Wells	
Antécédents de TVP ou EP	+ 1.5
Immobilisation ou chirurgie (< 1 mois)	+ 1.5
Cancer	+ 1
Dx alternatif moins probable	+ 3
Hémoptysie	+ 1
Fréquence cardiaque > 100/min	+ 1.5
Signes de TVP*	+ 3

Score révisé de Genève	
Age > 65 ans	+1
Antécédents de TVP ou EP	+3
Chirurgie ou fracture (< 1 mois)	+2
Cancer	+2
Douleur unilatérale du MI	+3
Hémoptysie	+2
Fréquence cardiaque	
75 à 94/min	+3
≥ 95/min	+5
Signes de TVP*	+4

* Oedème unilatéral et douleur à la palpation des veines profondes

- Faible 0 à 1; intermédiaire 2 à 6; forte ≥ 7
- PE unlikely: 0 à 4; PE likely: 4.5 ou plus

Faible 0 à 3; intermédiaire 4 à 10; forte ≥11

Thromb Haemost 2000;83:416-20. Ann Intern Med 2006;144:65-71

Scores de probabilité clinique simplifiés

Score de Wells	
Antécédents de TVP ou EP	+ 1
Immobilisation ou chirurgie (< 1 mois)	+ 1
Cancer	+ 1
Dx alternatif moins probable	+ 1
Hémoptysie	+ 1
Fréquence cardiaque > 100/min	+ 1
Signes de TVP*	+ 1

Score révisé de Genève	
Age > 65 ans	+ 1
Antécédents de TVP ou EP	+ 1
Chirurgie ou fracture (< 1 mois)	+ 1
Cancer	+ 1
Douleur unilatérale du MI	+ 1
Hémoptysie	+ 1
Fréquence cardiaque	
75 à 94/min	+ 1
≥ 95/min	+ 2
Signes de TVP*	+ 1

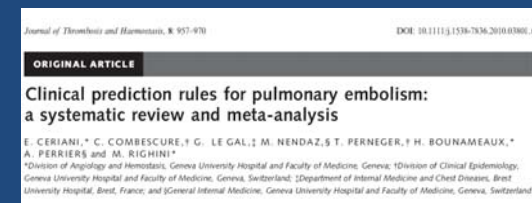
* Oedème unilatéral et douleur à la palpation des veines profondes

- PE unlikely: 0 ou 1; PE likely: 2 ou plus

Faible 0 à 1; intermédiaire 2 à 4; forte 5 ou plus
 PE unlikely: 0 à 2; PE likely: 3 ou plus

Thromb Haemost 2000;83:416-20. Ann Intern Med 2006;144:65-71

Performance des scores cliniques: méta-analyse



- Étude de 4 règles de prédiction et leurs variantes (Wells, Genève, Pise, Charlotte)
 - 3 niveaux (p clinique faible, intermédiaire, forte)
 - 2 niveaux (PE unlikely, PE likely)
 - Scores originaux et simplifiés (1 point par item)
- 29 études, 31 215 patients

Ceriani E et al., J Thromb Haemost 2010;8:957-970.

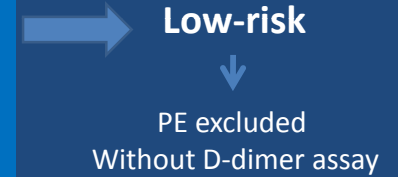
Performance des scores cliniques dans la suspicion d'EP: méta-analyse

Score	Prévalence de l'EP, % [IC 95%]		
	Probabilité faible	Probabilité intermédiaire	Probabilité forte
Règle à 3 niveaux			
Wells	6 [4-8]	23 [18-28]	49 [43-56]
Genève	13 [8-19]	35 [31-38]	71 [50-89]
Genève révisé	9 [8-11]	26 [24-28]	76 [69-82]
Règle à 2 niveaux	"PE unlikely"	-	"PE likely"
Wells	8 [6-11]	-	34 [29-40]
Charlotte	6 [3-9]	-	23 [11-36]

Ceriani E et al., J Thromb Haemost 2010;8:957-970.

The PERC rule

- Age < 50
- HR < 100
- SpO2 > 94%
- No unilateral leg swelling
- No hemoptysis
- No recent trauma or surgery
- No prior DVT or PE
- No hormone use



Kline et al., J Thromb Haemost 2004;2:1247-55

The PERC rule

	Prevalence of PE	%PE in PERC rule negative patients	PERC rule sensitivity for PE
North America	11%	1.4 (0.5 to 3)	96% (90 to 99)
Europe	26%	6.7 (3 to 14)	97% (93 to 97)

Ne permet d'exclure l'EP sans aucun examen complémentaire que dans des populations à très basse prévalence d'EP

Kline et al., JTH 2004;2:1247-55. Le Gal et al., JTH 2004;2:1244-6.

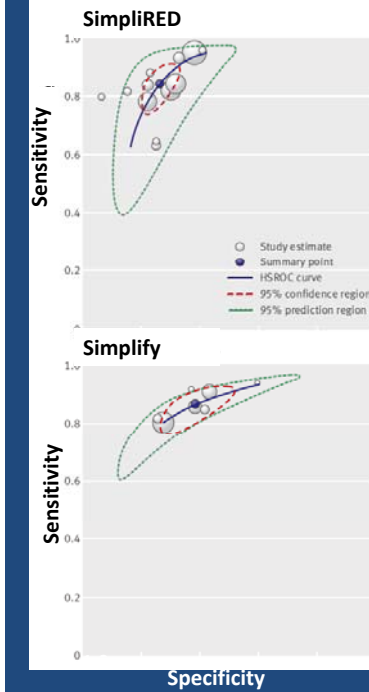
Quel score choisir?

- Capacité de prédiction similaire, mais...
- Prévalence de l'EP en cas de suspicion
> 20%: score révisé de Genève (RGS)
< 20%: RGS ou Wells
- Contexte
Ambulatoire, urgences: RGS ou Wells
Patients hospitalisés: Wells
- D-dimères
Test ultra-sensible: 3 niveaux de probabilité
Test moins sensible: 2 niveaux de probabilité

Probabilité posttest d'EP après un résultat de D-dimères négatif

	Probabilité clinique		
	Faible	Intermédiaire	Forte
DD très sensibles (Sn 95%, Sp 40%)	1%	3%	12%
DD moins sensibles (Sn 90%, Sp 50%)	2%	8%	27%

Seuil d'exclusion de l'EP: probabilité posttest \leq 3%

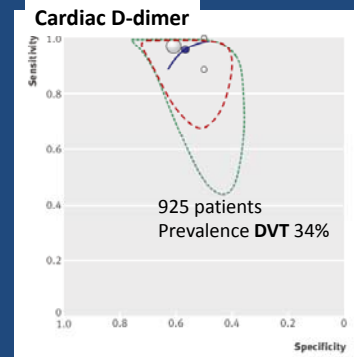


Ruling out DVT or PE with point-of-care tests (POC)

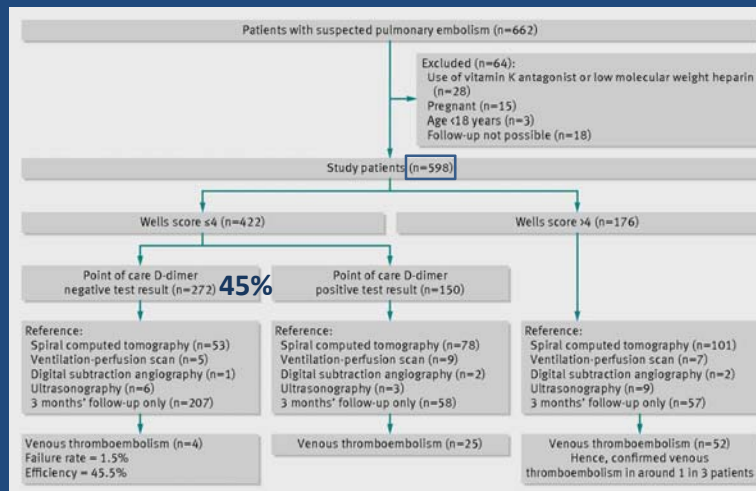
BMJ 2009;339:b2990

Qualitative (interobserver variability ++)
Sn = 85%

Quantitative, only tested in DVT
Sn = 96%



The AMUSE-2 study: excluding PE with Wells rule and Simplify D-dimer in primary care



Prevalence of PE 12.2%. False negative rate 1.5% (0.4 to 3.7)

BMJ 2012;345:e6564

Sécurité d'exclure une EP par les D-dimères

Suspicion d'EP et probabilité clinique faible/moyenne ou PE unlikely
5,622 patients

D-dimères Vidas négatifs
2246 (40%)

Pas d'autres tests
Pas de traitement anticoagulant

Risque thromboembolique à 3 mois
0.14% (95% CI 0.05 to 0.4%)

Carrier M et al. Thromb Haemost 2009;101:886-9

D-dimer in elderly patients: variable cut-off?

- 5132 consecutive patients with suspected PE
- Development of a new D-dimer cut-off point in patients aged >50 years in a derivation set (data from two multicentre cohort studies using VIDAS D-dimer)
- New D-dimer cut-off value defined as (patient's age×10) µg/l in patients aged >50

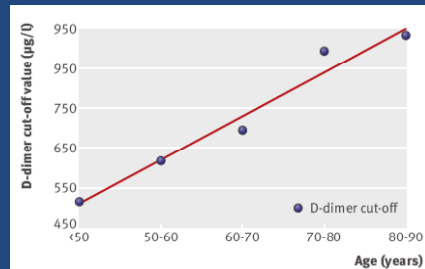
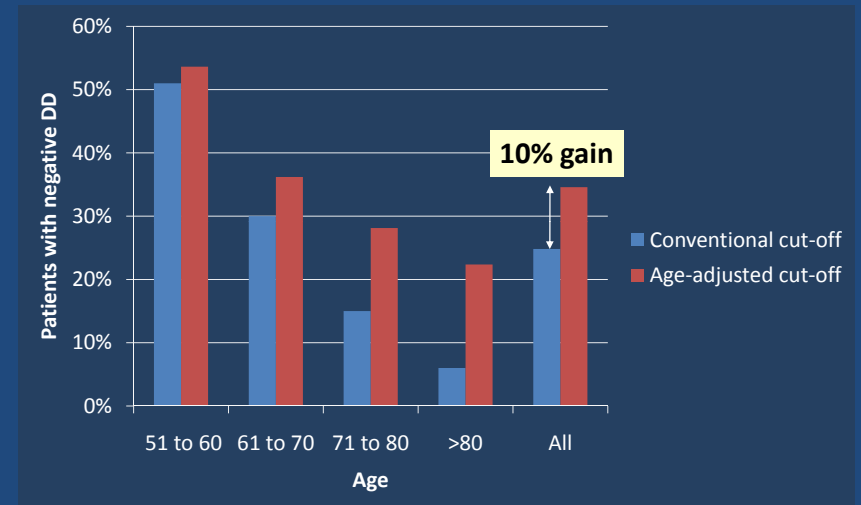


Fig 1| Optimal cut-off values for D-dimer test for pulmonary embolism by age in patients with an unlikely clinical probability of pulmonary embolism (sensitivity set at 100%)

Douma et al., BMJ 2010;340:c1475

D-dimer in elderly patients: variable cut-off?



Douma et al., BMJ 2010;340:c1475

D-dimères: nombre de patients à tester en fonction du contexte clinique

Test négatif une fois sur

Aux urgences	3
Patients < 60 ans	2
Patients > 80 ans	20
A l'hôpital	14
Cancer	9
Antécédents de TVP ou EP	6
Grossesse*	
Avant la 30 ^{ème} semaine	2.6
Semaines 31 à 42	4

*test SimpliRed

Performance of D-dimer in pregnancy (suspected DVT)

Table 3. Frequency of Positive SimpliRED Assay Results in Pregnant Patients, by Trimester and Concurrent Medical Conditions*

Condition	Patients with Concurrent Medical Conditions, n	Positive SimpliRED Assay Result [95% CI], n (%)
Pregnancy	135†	53 (39 [31-48])
Stage of gestation		
<12 wk	3	0 (0 [0-60])
13-28 wk	51	12 (24 [14-37])
>28 wk	81	41 (51 [40-61])
Pregnancy complications‡	23	12 (52 [33-71])
Superficial phlebitis	9	2 (22 [7-56])
Other§	3	2 (66 [19-93])

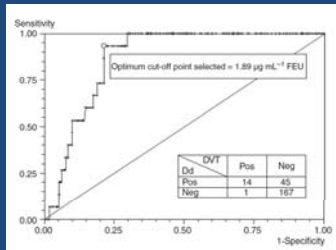
DD negative
 3 (100%)
 39 (76%)
 40 (59%)
 Total 82/149 = 55%

- 149 pregnant women with suspected DVT
- 13 women (8.7%) had DVT
- Sensitivity of SimpliRED D-dimer assay 100% (77 to 100)

Chna WS et al., Ann Intern Med 2007;147:165-170

D-dimer in pregnancy: adapted cut-off

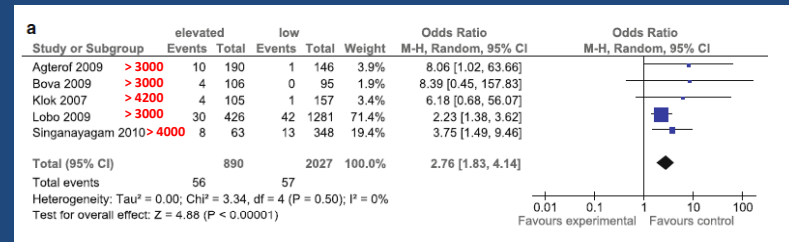
Assay	D-dimer level cut-points (µg mL ⁻¹ FEU)	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)
Vidas	Non-pregnant, 0.50	100 (74.7–100)	10.3 (6.63–15.5)	100 (80.8–100)
	Pregnant, 1.89	93.3 (68.1–99.8)	78.8 (72.7–84.1)	99.4 (96.2–100)
Asserachrome	Non-pregnant, 0.50	100 (74.7–100)	12.3 (8.28–17.8)	100 (83.4–100)
	Pregnant, 1.51	100 (78.2–100)	73.9 (67.5–79.7)	100 (97.0–100)
IL Test [†]	Non-pregnant, 0.23 [†]	100 (74.7–100)	17.8 (13.0–24.0)	100 (88.0–100)
	Pregnant, 0.57 [†]	80.0 (51.9–95.7)	74.8 (68.3–80.5)	98.1 (94.2–99.5)
STA-Lia	Non-pregnant, 0.50	100 (74.7–100)	22.9 (17.5–29.4)	100 (90.6–100)
	Pregnant, 1.38	93.3 (68.1–99.8)	75.6 (69.3–81.2)	99.4 (96.1–100)
Innovance	Non-pregnant, 0.50	100 (74.7–100)	6.22 (3.49–10.6)	100 (71.7–100)
	Pregnant, 1.50	100 (74.7–100)	61.2 (54.3–67.8)	100 (96.4–100)



- 228 pregnant women with suspected DVT and available plasma (8-year period)
- DVT in 15, i.e. 6.6% (4.0–10.6)
- 167 true negatives (73%)

Chan WS et al. JTH 2010; 8: 1004–1011

Valeur pronostique des D-dimères



- Mortalité à 15 jours: OR 2.8

J Thromb Thrombolysis (2012) 33:48–57

Résumé 1^{ère} étape

- Il faut établir une probabilité à priori d'EP car elle est la 1^{ère} étape de la démarche: prob faible/moyenne ad D dimères, prob forte ad CT thoracique d'emblée
- Utiliser un score pour cette probabilité, Wells ou Genève, même validité
- Si les Ddimères sont négatifs, on s'arrête là
- Le seuil 10xâge pour les Ddimères n'est pas encore validé mais bientôt ! (à suivre)
- Ca vaut la peine de faire des Ddimères chez la femme enceinte

Suite du cas

- Probabilité à priori d'EP chez ce patient:
 - ✓ Score de Wells : 3 pts (prob moyenne/EP unlikely)
 - ✓ Score révisé de Genève : 5 pts (prob moyenne)
- D dimères au cabinet: 650
- Quelle démarche ?
 - Adresser à l'hôpital en urgence ?
 - Faire un US MI en ambulatoire ?
 - Un CT thoracique en ambulatoire ?
 - Anticoaguler tout de suite ou attendre ?

variantes

- Et si le patient avait 72 ans ?
 - *Pas de changement des scores !*
- Et si c'était une femme enceinte ?
 - *Pas de changement des scores ! D dimères à utiliser également dans la démarche*

Questions au spécialiste

- Peut-on investiguer en ambulatoire ?
- Quelles investigations ?
- Quel délai pour investigations ? peut-on anticoaguler et prévoir le CT le lendemain ? quelle anticoagulation immédiate ?
- CTthoracique et femme enceinte ?
- Place de la scinti ?

Questions au spécialiste

- Peut-on investiguer en ambulatoire ? Oui, si:
 - Anticoagulation avec HBPM les patients avec p clinique non-faible pendant la démarche Dx. (cave insuf. Rénale avec Cl < 30 ml/min)
 - Patient éligible pour ttt. Ambulatoire (bas-risque)

Anticoagulation for acute PE



Situation	Recommended regimen	Grade
Clinical suspicion of acute PE		
High	Parenteral anticoagulants while awaiting the results of diagnostic tests.	2C
Intermediate	Parenteral anticoagulants if the results of diagnostic tests are expected to be delayed for more than 4 h.	2C
Low	No parenteral anticoagulants while awaiting the results of diagnostic tests, provided test results are expected within 24 h.	2C

Exemple: le score PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)

Predictors	β -Coefficients (95% CI)	Points Assigned
Demographic characteristics		
Age, per yr	0.03 (0.02–0.03)	Age, in yr
Male sex	0.17 (0.02–0.32)	+10
Comorbid illnesses		
Cancer	0.87 (0.71–1.03)	+30
Heart failure	0.31 (0.14–0.49)	+10
Chronic lung disease	0.30 (0.12–0.47)	+10
Clinical findings		
Pulse \geq 110/min	0.60 (0.44–0.76)	+20
Systolic blood pressure < 100 mm Hg	0.86 (0.67–1.04)	+30
Respiratory rate \geq 30/min	0.41 (0.23–0.58)	+20
Temperature < 36°C	0.42 (0.25–0.59)	+20
Altered mental status*	1.50 (1.30–1.69)	+60
Arterial oxygen saturation < 90%†	0.58 (0.37–0.79)	+20

Bas risque si total des points < 86

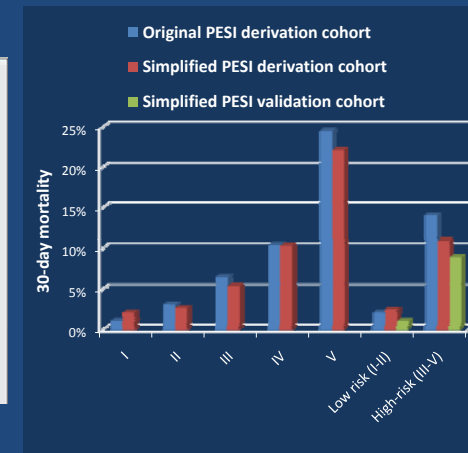
Aujesky, Am J Resp Crit Care Med 2005

The simplified PESI

Table 1. Original and Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

Variable	Score	
	Original PESI*	Simplified PESI*
Age $>$ 80 y	Age in years	1
Male sex	+10	
History of cancer	+30	1
History of heart failure	+10	
History of chronic lung disease	+10	1†
Pulse \geq 110 beats/min	+20	1
Systolic blood pressure <100 mm Hg	+30	1
Respiratory rate \geq 30 breaths/min	+20	
Temperature <36°C	+20	
Altered mental status	+60	
Arterial oxyhemoglobin saturation level <90%	+20	1

0 points: low risk
 \geq 1 point: high risk



Arch Intern Med. 2010;170:1383-1389

Indications à hospitaliser dès le stade des investigations

- Tous les patients graves (= non bas-risque)
- Les bas-risque qui ne pourront pas être traités ambulatoirement:
 - Hypoxémie
 - Douleur pleurétique aiguë néc. antalgie parentérale
 - F. psychosociaux

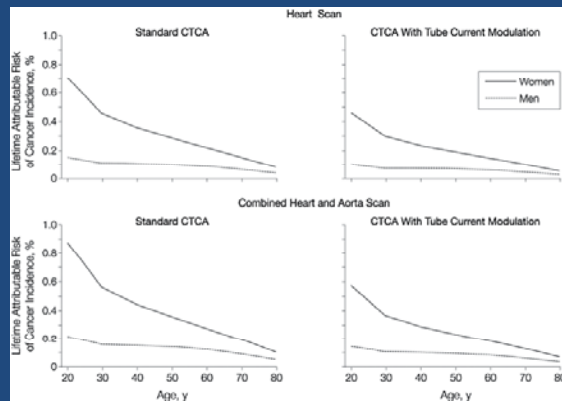
CT et femme enceinte

Test	Estimated fetal radiation exposure (mSv)	Estimated maternal radiation exposure to breast tissue (mSv)
Chest radiography	<0.01	0.01
Perfusion lung scan with Tc-99m		
Low dose: 40 MBq	0.11-0.20	0.28-0.50
High dose: 200 MBq	0.20-0.60	1.20
Ventilation lung scan	0.10-0.30	<0.01
CT angiography	0.24-0.66	10-70

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36:1356-70.

CT et risque de cancer

Einstein et al. JAMA 2007;298:317-323



Radiation dose:

CT 9 to 20 mSv
V/Q 1.1 mSv

Lifetime attributable risk of a single CT

20-year old female 0.8%
80-year old male 0.05%

Place de la scintigraphie

- Contre-indication au CT:
 - Insuffisance rénale (Cl créatinine < 30 ml/min)
 - Allergie au produit de contraste iodé
 - Femmes jeunes? (irradiation mammaire)
 - Forte p clinique et CT négatif?
- la grossesse n'est pas une contre-indication au CT
- Toutes les contre-indications au CT sont relatives

Scintigraphie V/Q: critères d'interprétation

Canada (Wells et al.)

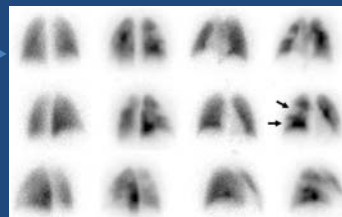
Normale

- Pas de défauts de perfusion

Forte probabilité: mismatch V/Q

- ≥ 1 segment
- ≥ 2 grands sous-segments (>75% d'un segment)

Non diagnostique: env. 50% des cas!



Echographie veineuse des membres inférieurs et suspicion d'EP

- Utile dans les mêmes situations que la scintigraphie V/Q
- N'est utile que s'il montre une TVP **proximale** (un US négatif n'exclut pas l'EP)
 - TVP proximale c/o env. 1 patient sur 3 avec une EP prouvée
 - Etude CTEP4 (Lancet 2008;371;1343-52): TVP chez **9%** des patients suspects d'EP avec DD positifs

Résumé 2^{ème} étape

- On peut investiguer en ambulatoire une suspicion d'EP pour selon que le patient soit à bas risque (score de PESI) et qu'il n'ait pas une indication à l'hospitalisation d'emblée (hypoxémie, isolement social,...).
- Si prob moyenne/forte, anticoaguler pdt la démarche. Si prob faible et CT dans les 24h, pas d'anticoagulation pdt la démarche.
- Femme enceinte: CT possible (ok pour fœtus mais attention irradiation mammaire), scinti pas d'irradiation mammaire. A discuter selon possibilités locales et histoire radiologique de la patiente.

Suite du cas

- Score PESI du patient: 36 ans + 10 (mâle)= 46, bas risque. Probabilité intermédiaire → anticoagulation par HBPM et CT thoracique en ambu
 - Le CT thoracique confirme la présence d'une embolie lobaire inférieure D.
- Quelle attitude ?
- RAD ou hospitalisation ?
- et si l'EP était centrale bilatérale ?

Questions au spécialiste

- Peut-on traiter en ambulatoire ? utilisation de score (PESI)
- Le résultat du CT doit-il influencer la décision d'orientation (EP centrale=hosp ?) ?

PE Severity Index (PESI)

Predictors	Points Assigned
Age	Age, en années
Sexe masculin	+10
Cancer	+30
Insuffisance cardiaque	+10
Maladie pulmonaire chronique	+10
Température <36°C	+20
Fréquence cardiaque ≥110/minute	+20
TA systolique <100 mm Hg	+30
Fréquence respiratoire ≥30/minute	+20
Status mental altéré	+60
SaO2 <90%	+20

Bas risque <86 points

OTPE study

Lancet 2011;378:41-48

Articles

Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial

Drahomir Aujesky, Pierre-Marie Roy, Franck Verschuren, Marc Righini, Joseph Osterwalder, Michael Eglhoff, Bertrand Renaud, Peter Verhamme, Roslyn A Stone, Catherine Legall, Olivier Sanchez, Nathan A Pugh, Alfred N'gako, Jacques Cornuz, Olivier Hugli, Hans-Jürg Beer, Arnaud Perrier, Michael J Fine, Donald M Yealy

Summary
Background Although practice guidelines recommend outpatient care for selected, haemodynamically stable patients with pulmonary embolism, most treatment is presently inpatient based. We aimed to assess non-inferiority of outpatient care compared with inpatient care.

Lancet 2011, 378: 41-48
Published Online
June 23, 2011
DOI:10.1016/S0140-6736(11)61011-0

OTPE study

- Randomized noninferiority trial comparing outpatient treatment with short hospital stay
- Low-risk patients according to PESI (< 86)
- 19 emergency departments in Europe and the USA

Lancet 2011;378:41-48

OTPE study: Baseline patient characteristics

Characteristics	Outpatient (N=171)	Inpatient (N=168)
Mean age, years	47	49
Male sex, %	49	51
History of VTE, %	18	24
Cancer, %	1	2
Central PE, %	14	10

Lancet 2011;378:41-48

OTPE study: Outcomes

Outcomes, n(%)	Outpatient (N=171)	Inpatient (N=168)
Recurrent VTE at 90 days	1 (0.6)	0
Major bleeding at 14 days	2 (1.2)	0
at 90 days	3 (1.8)	0
Overall mortality at 90 days	1 (0.6)	1 (0.6)
<i>Non-inferiority margin= 4%</i>		

*Non-inferiority margin= 4%

48
Lancet 2011;378:41-48

OTPE study: Resource utilization

Medical Resources	Outpatient (N=171)	Inpatient (N=168)	P-Value
Mean length of stay, d	0.5	3.9	<0.001
Hospital readmissions, n	18	23	0.60
ED visits, n	36	36	0.94
Physician office visits, n	202	216	0.67
Home nursing visits, n	348	105	0.53

49
Lancet 2011;378:41-48

Sévérité radiologique de l'EP et pronostic

- Association, oui... mais avec des variations importantes
- 10% des patients dans l'étude OTPE (Outpatient Treatment of Pulmonary Embolism) avaient des embols centraux (tronc de l'artère pulmonaire)

Résumé étape 3

- Une EP avérée peut être ttt en ambulatoire si patient à bas risque (score de PESI), pas d'indication à l'hospitalisation (hypoxémie, isolement social,...) et pour selon qu'on ait eu le temps de bien expliquer la pathologie et son ttt au cabinet...
- L'étendue de l'atteinte radiologique ne présage pas d'un mauvais pronostic et n'entre pas ds la stratification du risque (une EP centrale bilat peut être ambulatoire si PESI<86)

Suite du cas

- Score de PESI 46 pts, classe I (très bas risque)
- Ttt en ambu possible

Variante 1

- Patient de 78 ans :
 - score de PESI 88 pts classe III (risque intermédiaire)

Questions au spécialiste

- Traitement : nouveaux anticoagulants quelle place (rivaroxaban)?
- Quel anticoagulant chez le patient néoplasique ?
- Durée de l'anticoagulation?
- Bilan de thrombophilie chez qui ?
- Recherche de néoplasie chez qui ? critères (âge ?)

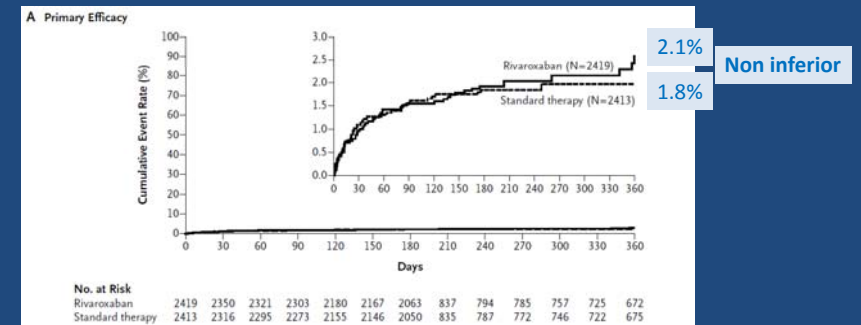
ORIGINAL ARTICLE

Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism

The EINSTEIN-PE Investigators*

- Randomized, open-label noninferiority trial involving 4832 patients with acute symptomatic PE
- Rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) vs.
- Enoxaparin followed by an adjusted-dose vitamin K antagonist for 3, 6, or 12 months.

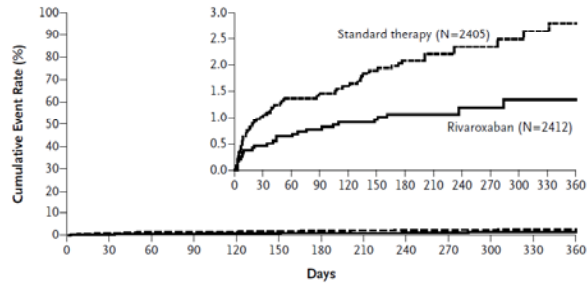
EINSTEIN-PE: results for efficacy



Primary endpoint: symptomatic recurrent DVT or fatal or non-fatal PE

EINSTEIN-PE: results for safety

Primary endpoint: major bleeding



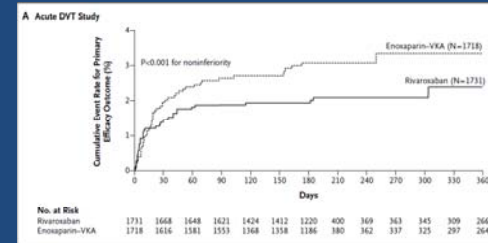
2.2%
HR 0.49
(0.31 to 0.79)
NNT 91

No. at Risk	2412	2281	2248	2156	2091	2063	1317	761	735	700	669	659	350
Rivaroxaban	2412	2281	2248	2156	2091	2063	1317	761	735	700	669	659	350
Standard therapy	2405	2270	2224	2116	2063	2036	1176	746	719	680	658	642	278

N Engl J Med 2012;366:1287-97

Rivaroxaban and DVT: EINSTEIN-DVT

Efficacy: recurrent thromboembolism



3.0%
2.1%
Non inferior

HR 0.68 (0.44-1.04);
P = 0.08 for superiority

Safety: bleeding

Major bleeding	14 (0.8)	20 (1.2)	0.65 (0.33-1.30)	0.21
Contributing to death	1 (<0.1)	5 (0.3)		
In a critical site	3 (0.2)	3 (0.2)		
Associated with a fall in hemoglobin of ≥ 2 g per deciliter, transfusion of ≥ 2 units, or both	10 (0.6)	12 (0.7)		
Clinically relevant nonmajor bleeding	176 (10.3)	119 (7.0)		

N Engl J Med 2010;363:2499-510

Rivaroxaban and dabigatran in the initial treatment of DVT and PE

	Efficacy	Safety	Major bleeding, risk difference	NNT
Dabigatran Initial Rx of DVT or PE	Non-inferior	Idem	NS	NS
Rivaroxaban Initial Rx of DVT	Non-inferior	Idem	NS	
Rivaroxaban Initial Rx of PE	Non-inferior	Superior	1.1%	90
Rivaroxaban Secondary prevention	Supérieur 1.3% vs. 7.0%	Idem	NS 0.7% vs. 0%	NS

*vs. placebo

No cost-effectiveness studies

Anticoagulation for acute PE

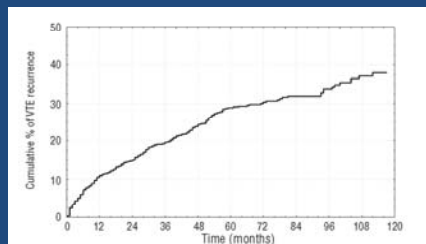


Situation	Recommended regimen	Grade
Acute PE, initial treatment	Parenteral anticoagulation (LMWH, fondaparinux, IV UFH, or SC UFH)	1B
Acute PE, initial treatment	LMWH or fondaparinux over IV UFH and over SC UFH	2B to 2C

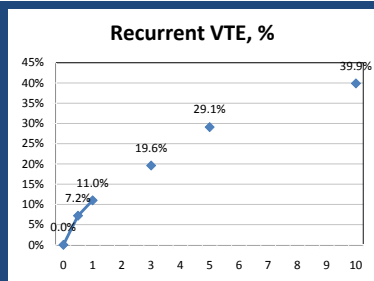
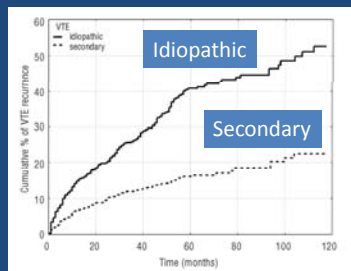
of safety were not available. Given the paucity of currently available data and that new data are rapidly emerging, we give a weak recommendation in favor of VKA and LMWH therapy over dabigatran and rivaroxaban, and we have not made any recommendation in favor of one of the new agents over the other.

Chest 2012; 141(Suppl):e419S-e494S

Risk of recurrent VTE after discontinuing anticoagulation in a cohort of 1626 patients



Idiopathic, 8 to 10% per year
Secondary, 1 to 2% per year



Prandoni P et al., Haematologica 2007; 92:199-205

What is idiopathic or secondary VTE ?

- **Major triggering factor (25%)**
 - surgery
 - traumatism
 - bed-bound hospitalization
- **Secondary to a minor triggering factor (50%)**
 - contraception
 - HRT
 - pregnancy
 - long-haul flight
 - immobilisation
- **Without triggering factor (= idiopathic) or secondary to cancer (25%)**



Anticoagulation for acute PE



Situation	Recommended duration	Grade
PE provoked by surgery	3 months over	
	• treatment of a shorter period	1B
	• treatment of a longer time limited period (eg, 6 or 12 months)	1B
	• extended therapy (regardless of bleeding risk)	1B
Unprovoked PE	At least 3 months. Then evaluate for risk-benefit of extended therapy.	

Chest 2012; 141(Suppl):e419S-e494S

Anticoagulation for acute PE



Situation	Recommended duration	Grade
First unprovoked PE and low or moderate bleeding risk	Extended anticoagulant therapy	2B
First unprovoked PE and high bleeding risk	3 months	1B
Second unprovoked VTE and low bleeding risk	Extended anticoagulant therapy	1B
Second unprovoked VTE and moderate bleeding risk	Extended anticoagulant therapy	2B
Second unprovoked VTE and high bleeding risk	3 months	2B
Patients with PE and active cancer and low or moderate bleeding risk	Extended anticoagulant therapy	1B
Patients with PE and active cancer and high bleeding risk	Extended anticoagulant therapy	2B

Chest 2012; 141(Suppl):e419S-e494S

Résumé étape 4

- Le ttt actuel de l'EP consiste en HBPM ou fondaparinux puis AVK
- Les nouveaux anticoagulants (rivaroxaban, dabigatran) ne sont pas actuellement reconnus ds le ttt initial de l'EP en Suisse
- La durée initiale du ttt est de 3 mois pour toute EP/TVP
- L'anticoagulation sera poursuivie au long cours en cas d'EP idiopathique (non provoquée) ou de cancer actif
- La balance risque thrombotique/ risque hémorragique doit tjs être considérée et reconsidérée au cours du temps

Bilan de thrombophilie

- Le plus souvent pas d'indication! Car pas de conséquences sur la durée de traitement (le plus souvent...)
- Anomalies les plus fréquentes:
 - Mutation Leiden du f. V hétérozygote
 - Mutation de la prothrombine
 - Tests ADN par PCR donc peuvent être faits en tout temps
- Plus rares et associés à risque plus élevé de récidence
 - Déficit en antithrombine
 - Double hétérozygotes
 - Anticoagulant lupique (jeune femme, anamnèse)
- Très rares et pas associés à un risque plus élevé de récidence
 - Déficit en protéine C ou S

Bilan de thrombophilie en pratique

- Anamnèse familiale fortement positive (parent du 1^{er} degré ayant fait une TVP ou une EP jeune)
- Thrombose < 40 ans sans facteur déclenchant
- Thromboses veineuses insolites (sinus cérébraux, v. porte, v. mésentérique)
- Purpura fulminans du nouveau-né

Bilan de thrombophilie: NICE guideline

GUIDELINES
Management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: summary of NICE guidance
Lee-Yee Chong senior research fellow¹, Elisabetta Fenu senior health economist², Gerard Stansby professor of vascular surgery³, Sarah Hodgkinson senior research fellow and project manager⁴, on behalf of the Guideline Development Group

- Do not offer thrombophilia testing to patients who are continuing anticoagulation treatment, or to those who have had “provoked” DVT or pulmonary embolism (that is, patients who in the past three months have had a transient major clinical risk factor for venous thromboembolic disease)—for example, surgery, trauma, prolonged immobility (confined to bed, unable to walk unaided, or likely to spend a substantial proportion of the day in bed or in a chair), pregnancy, or puerperium—or patients who are having hormonal therapy (oral contraception or hormone replacement therapy)).
- Consider testing for antiphospholipid antibodies in patients who have had unprovoked DVT or pulmonary embolism if stopping anticoagulation treatment is planned.
- Consider testing for hereditary thrombophilia in patients who have had unprovoked DVT or pulmonary embolism and who have a first degree relative who has had DVT or pulmonary embolism if stopping anticoagulation treatment is planned.
- Do not routinely offer thrombophilia testing to first degree relatives of people with a history of DVT or pulmonary embolism and thrombophilia.

MTV et recherche de néoplasie

- Env. 5-10% des patients qui font une TVP ou une EP vont être diagnostiqués avec un cancer dans les 12 mois, mais...
- Cancers généralement évidents
 - Connus ou
 - Signe d'alerte à l'anamnèse, examen clinique (yc palpation mammaire et testiculaire) ou bilan simple (FSC, tests hépatiques, Ca, Rx thorax)
 - Place de l'échographie ou CT abdominal discutée
 - Mettre à jour les dépistages (ca du sein et colorectal!)

MTV et recherche de néoplasie: NICE guideline

- Offer all patients with unprovoked DVT or unprovoked pulmonary embolism who are not already known to have cancer the following investigations: a physical examination (guided by the patient's full history), chest radiography, blood tests (full blood count, serum calcium, and liver function tests), and urine analysis. [*Based on low quality evidence from randomised controlled trials*]
- Consider further investigations for cancer with an abdominopelvic CT scan (and mammography for women) in all patients aged over 40 years with a first unprovoked DVT or pulmonary embolism who do not have signs or symptoms of cancer based on the above initial assessment. [*Based on low quality evidence from a randomised controlled trial and on a published cost effectiveness analysis with potentially serious limitations and partial applicability*]