

Prise en charge de l'embolie pulmonaire du sujet âgé



Dr Florence Parent

Service de Pneumologie et Soins Intensifs de Pneumologie

Hôpital Universitaire Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre

Centre national de référence de l'hypertension pulmonaire sévère

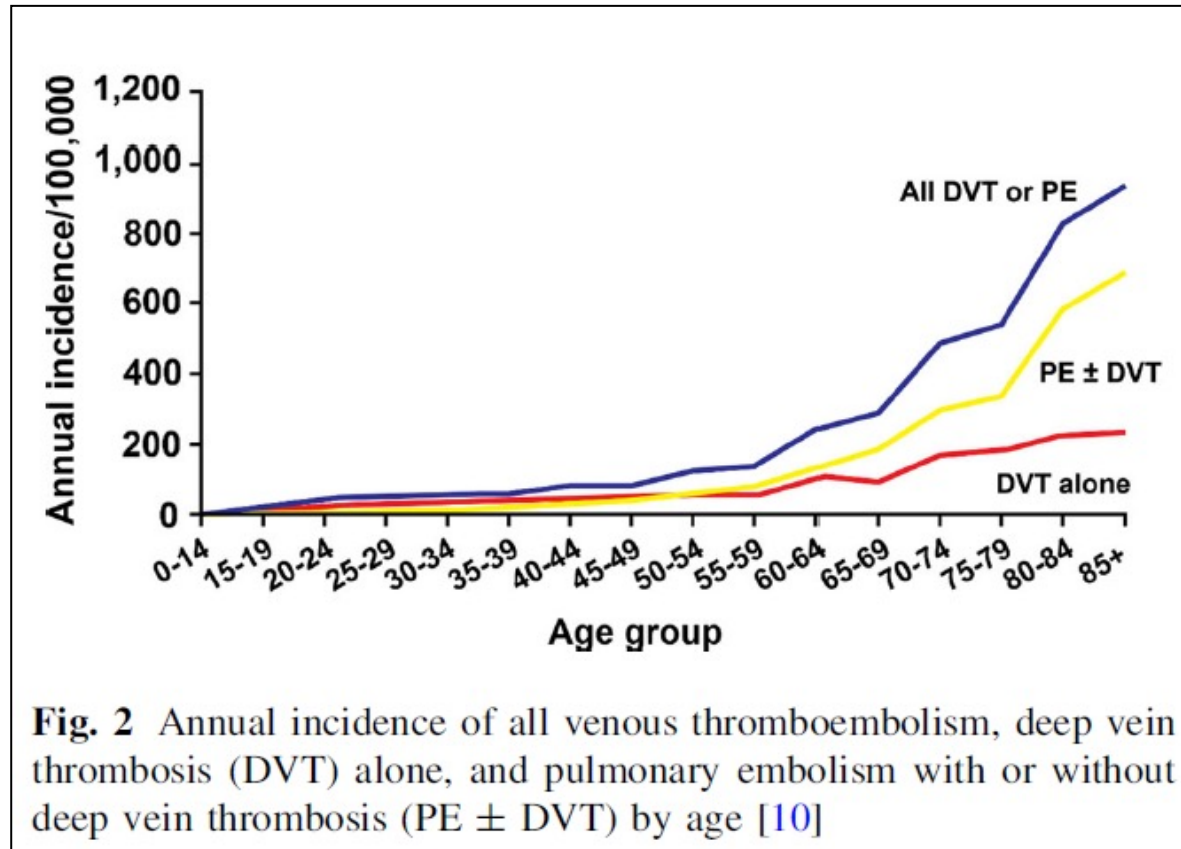
Inserm U999. Université Paris-Sud

L'embolie pulmonaire du sujet âgé

- Fréquence de la MVTE > 10 fois plus fréquente après 75 ans qu'avant 55 ans
 - Plus de 60% des MVTE surviennent après 65 ans
 - Risque de mortalité et hémorragique doublé si > 65 ans
 - Population peu représentée dans les essais
 - Cohortes prospectives et registres de patients âgés ayant MVTE.
- ⇒ Recommandations diagnostiques et thérapeutiques particulières ?

RIETE registry. J Am Geriatr Soc. 2023;1–13. SWIVTER Registry. Eur Heart J, 2012, 33:921-6
T. Tritschler, D. Aujesky Thrombosis Research 155 (2017) 140–147.
H. Robert-Ebadi, M. Righini. European Journal of Internal Medicine 25 (2014) 343–349

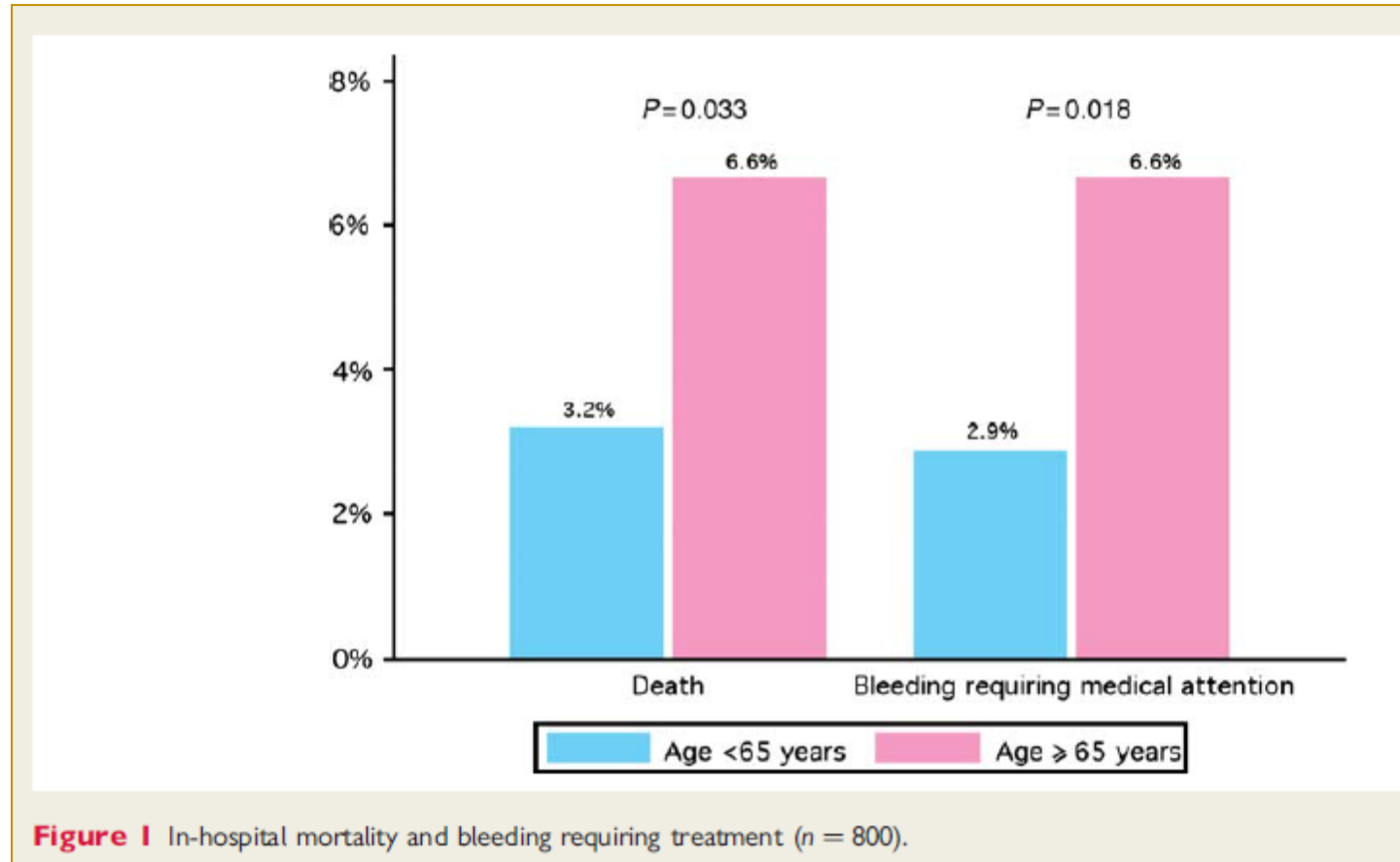
L'embolie pulmonaire du sujet âgé: incidence



Residents of Olmsted County, Minnesota, from 1966 to 1990

Arch Intern Med 1998; 158:585-93

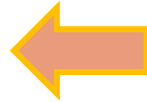
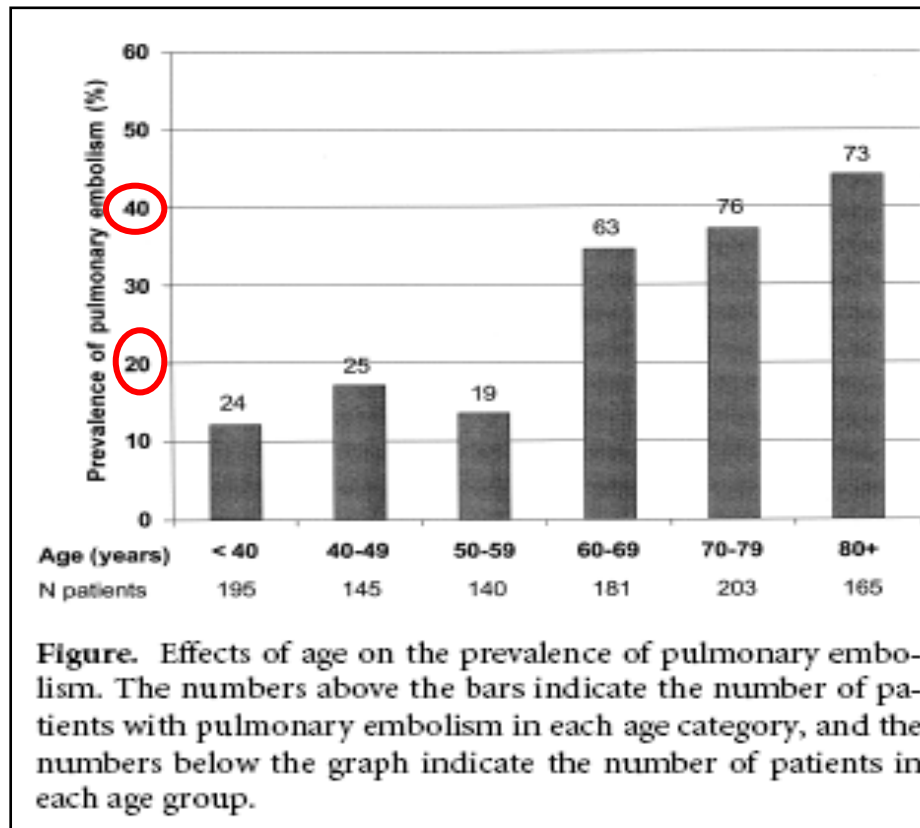
L'embolie pulmonaire du sujet âgé: pronostic



SWIVTER European Heart Journal (2012) **33**, 921–926

Premier challenge: penser à l'EP chez le sujet âgé

- On y pense trop souvent?
 - fréquence de la dyspnée, de douleurs thoraciques qui pourraient être expliquées par pathologies cardiaques ou respiratoires chroniques, fréquentes chez le sujet âgé.
 - Peur d'une insuffisance rénale aggravée par un angioscanner



- MAIS.....prévalence plus élevée que chez le sujet moins âgé
- et l'angioscanner n'est pas le seul test diagnostique, mais est un élément des algorithmes diagnostiques

Initial risk stratification of acute PE

Suspected acute PE



Shock or hypotension^a?

Yes

No



Mortalité ≈ 30%

High-risk^b

Not high-risk^b

Mortalité ≈ 0-15%

Suspicion d'EP chez le sujet âgé: signes cliniques

- Signes les plus évocateurs (hémoptysie, douleur pleurale): moins fréquents
- Syncopes plus fréquentes
- Fibrillation auriculaire: présente dans 8% des cas d'EP confirmée si >70 ans, versus 2% chez les plus jeunes
- Présentation clinique est probablement moins corrélée à l'importance de l'EP
- Plus grande fréquence d'EP asymptomatiques diagnostiquées au service d'Urgences chez les sujets les plus âgés: 18% si plus de 80 ans versus 3%

Le Gal G, J Thromb Haemost 2005, 3:2457–2464. Bajaj N, J Thromb Thrombolysis 2014, 37:287–292.
Oger E, Thromb Haemost 2002, 88:592–597.

Suspicion d'EP chez le sujet âgé

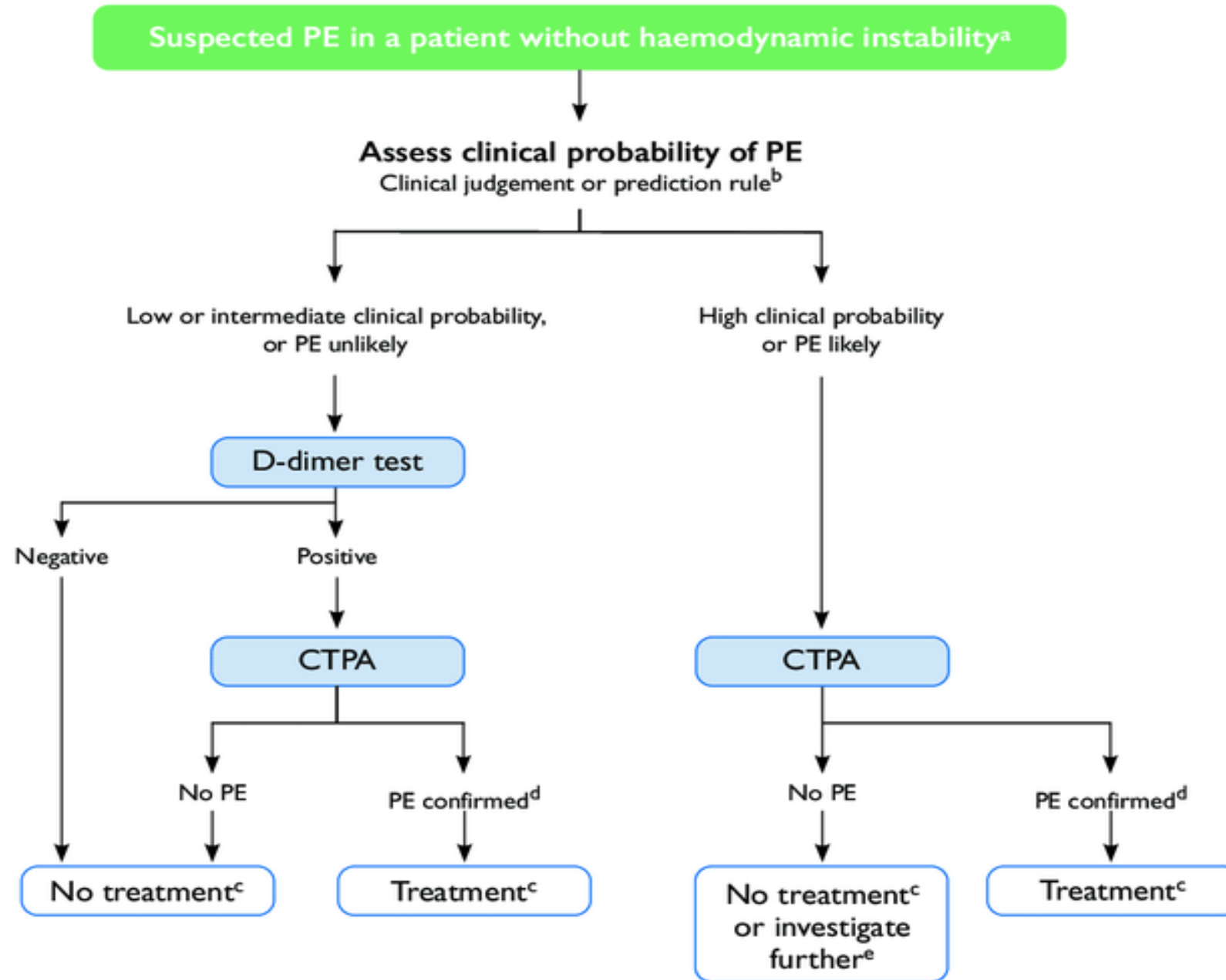
- Plus souvent provoqué par un facteur favorisant
- Facteurs favorisants chez le sujet âgé: récente immobilisation , récente hospitalisation, diminution de la mobilité et cancer

Table 1 Medical Characteristics of Older Patients with Venous Thromboembolism: VENICE Study

Variable	Total Sample (n = 1223)	65-69 Years (n = 263)	70-74 Years (n = 257)	75-79 Years (n = 255)	≥ 80 (n = 448)	P-Values (M-H χ^2 for Trend)	P-Values (χ^2 for Any Differences)
Type of VTE event (%)							
Unprovoked	29.0	29.3	27.2	25.9	31.5	.45	.40
Provoked†	44.8	38.4	35.0	48.6	52.0	<.001	<.001
Malignancy-related	26.2	32.3	37.7	25.5	16.5	<.0001	<.0001
DVT w/o PE	43.9	38.8	40.5	43.1	49.3	.003	.024

*Recent defined as <3 months.

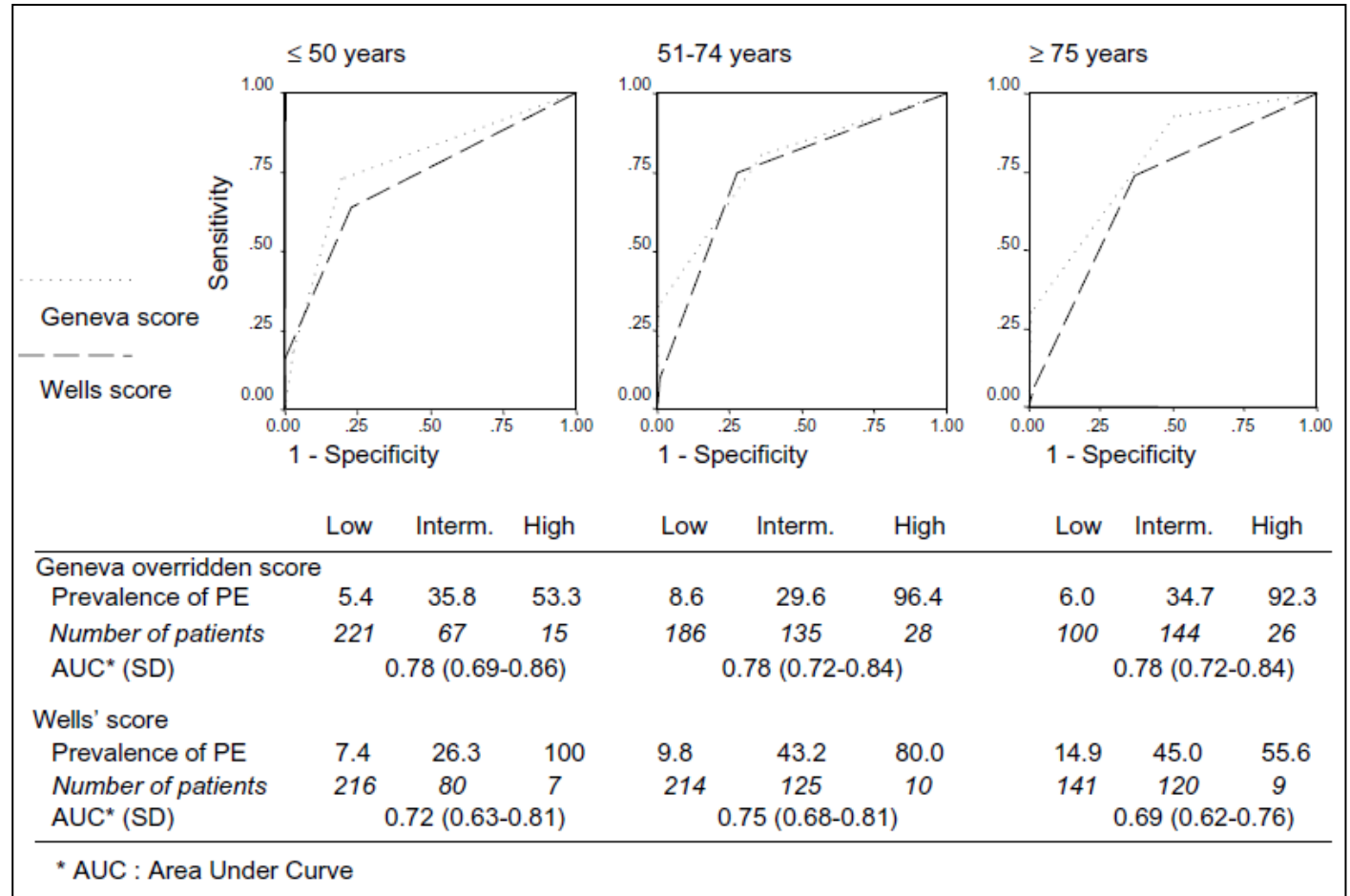
†An episode of “provoked” VTE was defined as VTE occurring within 3 months of a hospitalization, surgical procedure, trauma, or fracture. “Unprovoked” VTE was defined as VTE occurring in the absence of malignancy or any of the above “provoked” variables.



Suspicion d'EP chez le sujet âgé: probabilité clinique

Un âge avancé n'a pas d'impact sur la valeur des scores de probabilité clinique

- Score de Genève
- Score de Wells



Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study. *Righini et al, JAMA 2014*

- Evaluation d'un seuil de D-Dimères : 500 ng/mL et âge x10 si > 50 ans
- Parmi les 766 patients de plus de 75 ans suspects d'EP
 - ⇒ 673 avaient une PC non élevée
 - ⇒ Parmi eux, le taux de DD négatif passait de 6,4% avec le seuil standard de 500 ng/mL à 29,7%, en utilisant le seuil ajusté à l'âge
 - ⇒ Sans faux-négatif supplémentaire
- Taux d'évènements TEV à 3 mois de suivi sans anticoagulant : 0.3% (0.1-1.7) [n=1/331]

Suspected PE in a patient without haemodynamic instability^a

Assess clinical probability of PE
Clinical judgement or prediction rule^b

Low or intermediate clinical probability,
or PE unlikely

High clinical probability
or PE likely

D-dimer test

Negative

Positive

CTPA

CTPA

No PE

PE confirmed^d

No PE

PE confirmed^d

No treatment^c

Treatment^c

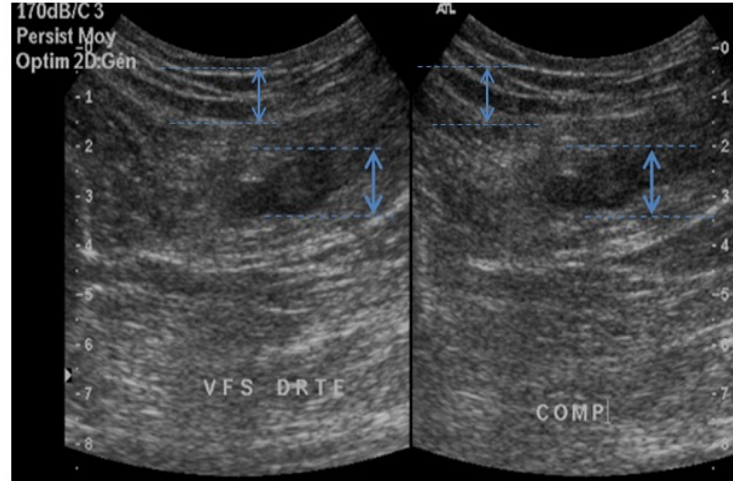
No treatment^c
or investigate
further^e

Treatment^c

Stratégie diagnostique: sujet âgé et angioscanner



ECHOGRAPHIE VEINEUSE Membres Inf



Dans certaines séries,
6,4% des patients ont
DFG <30 ml/min

[Mos IC et al. *JTH* 2009]

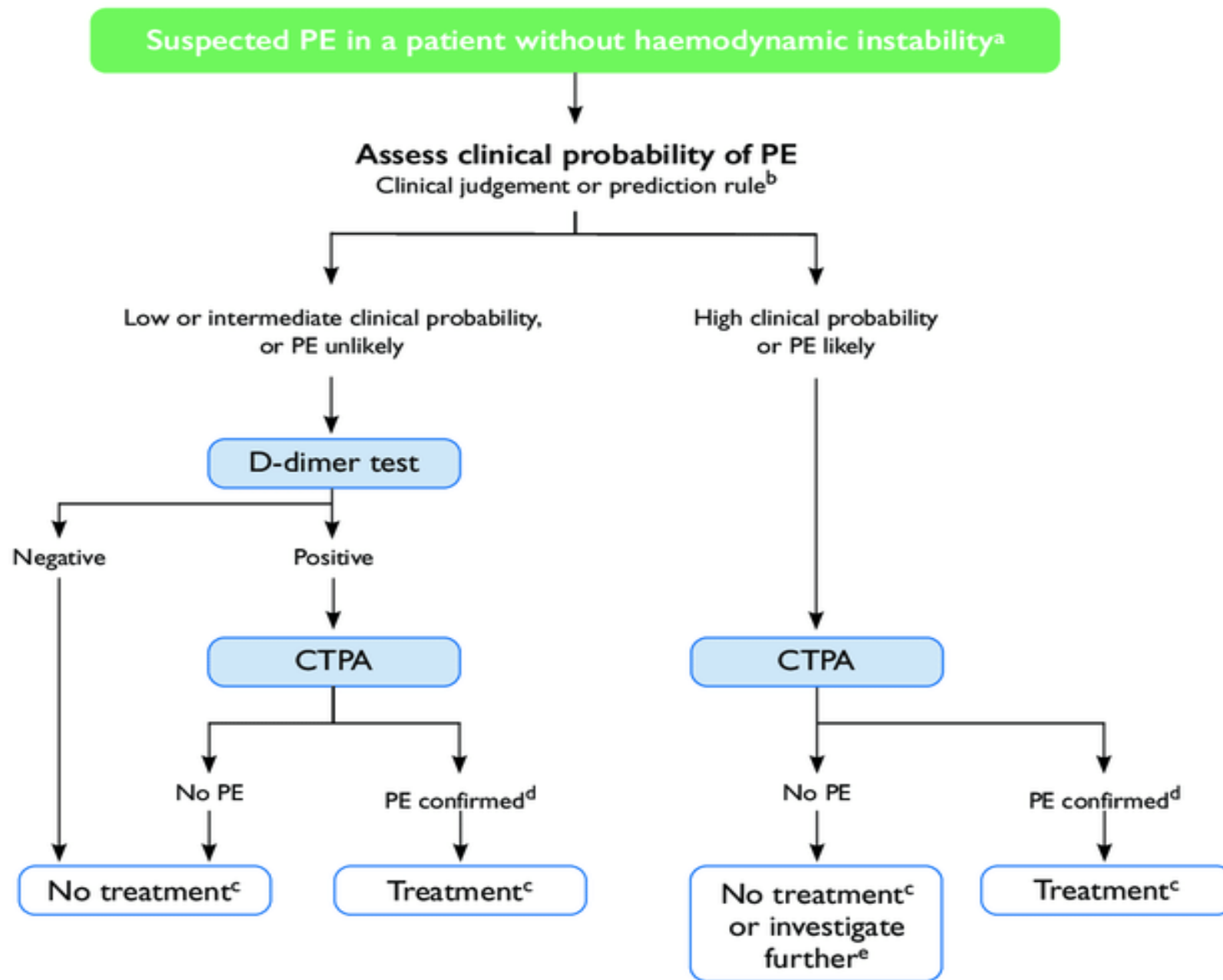
En cas de suspicion d'EP

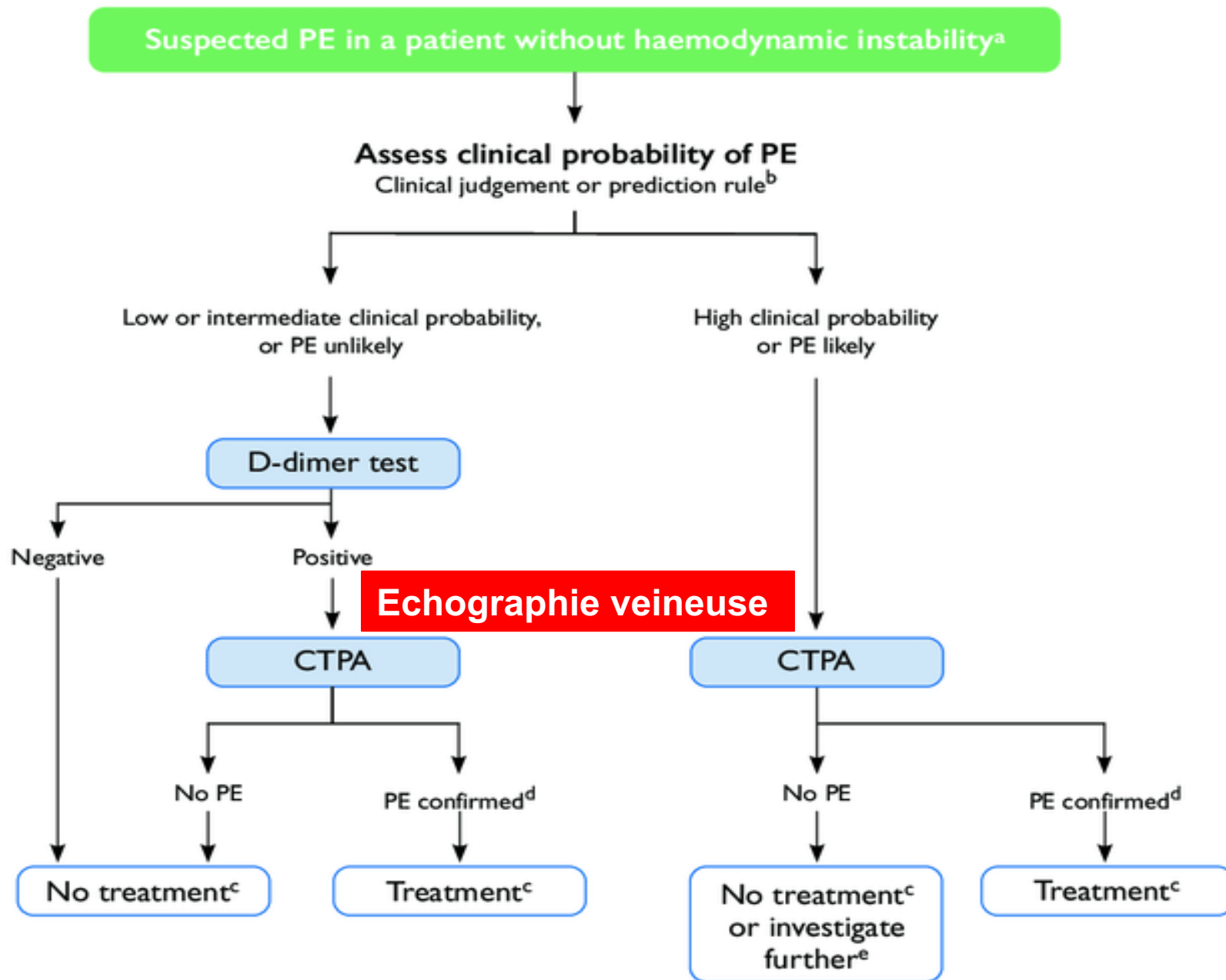
⇒ TVP proximale chez:

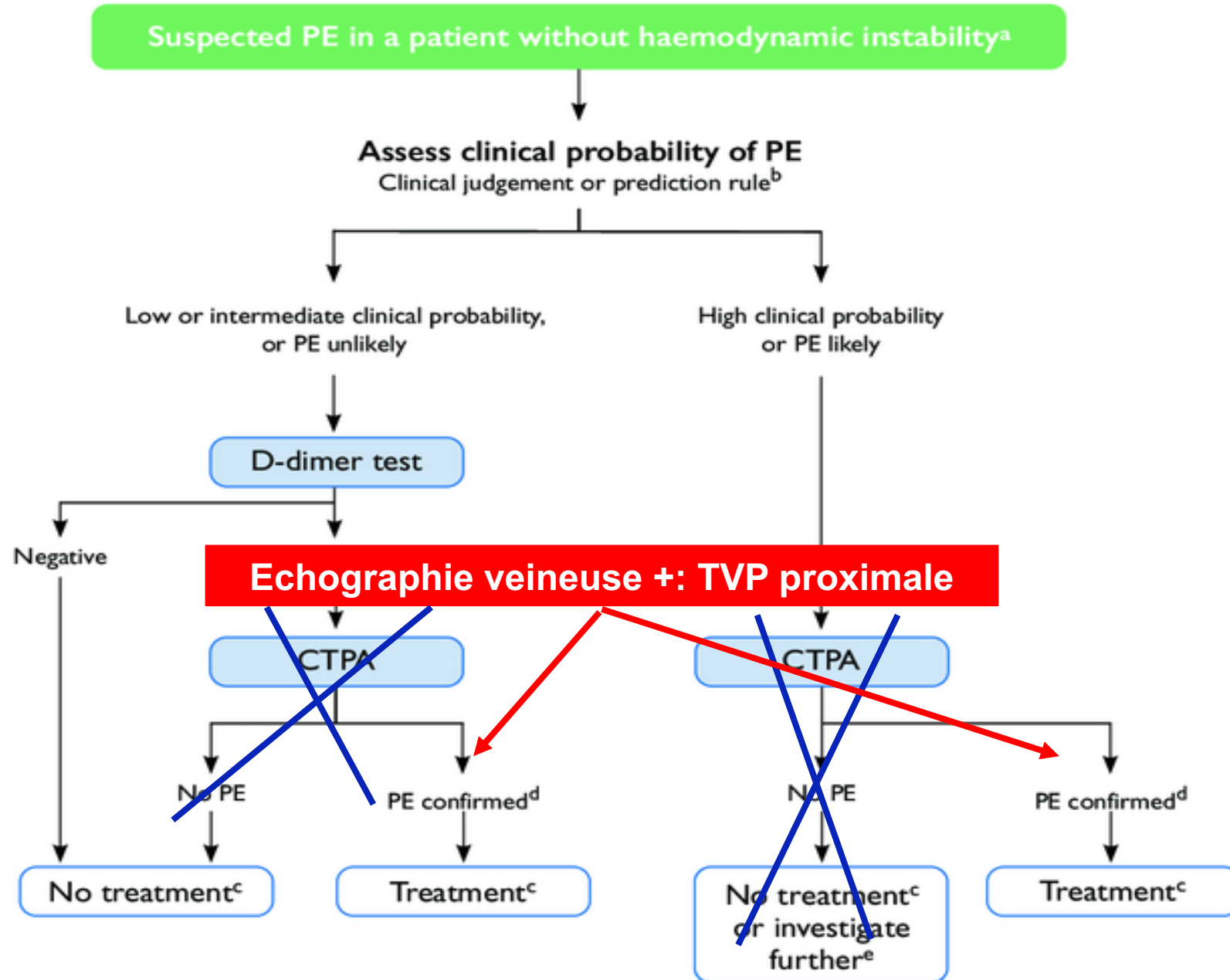
âge ≤ 40 ans: 7%

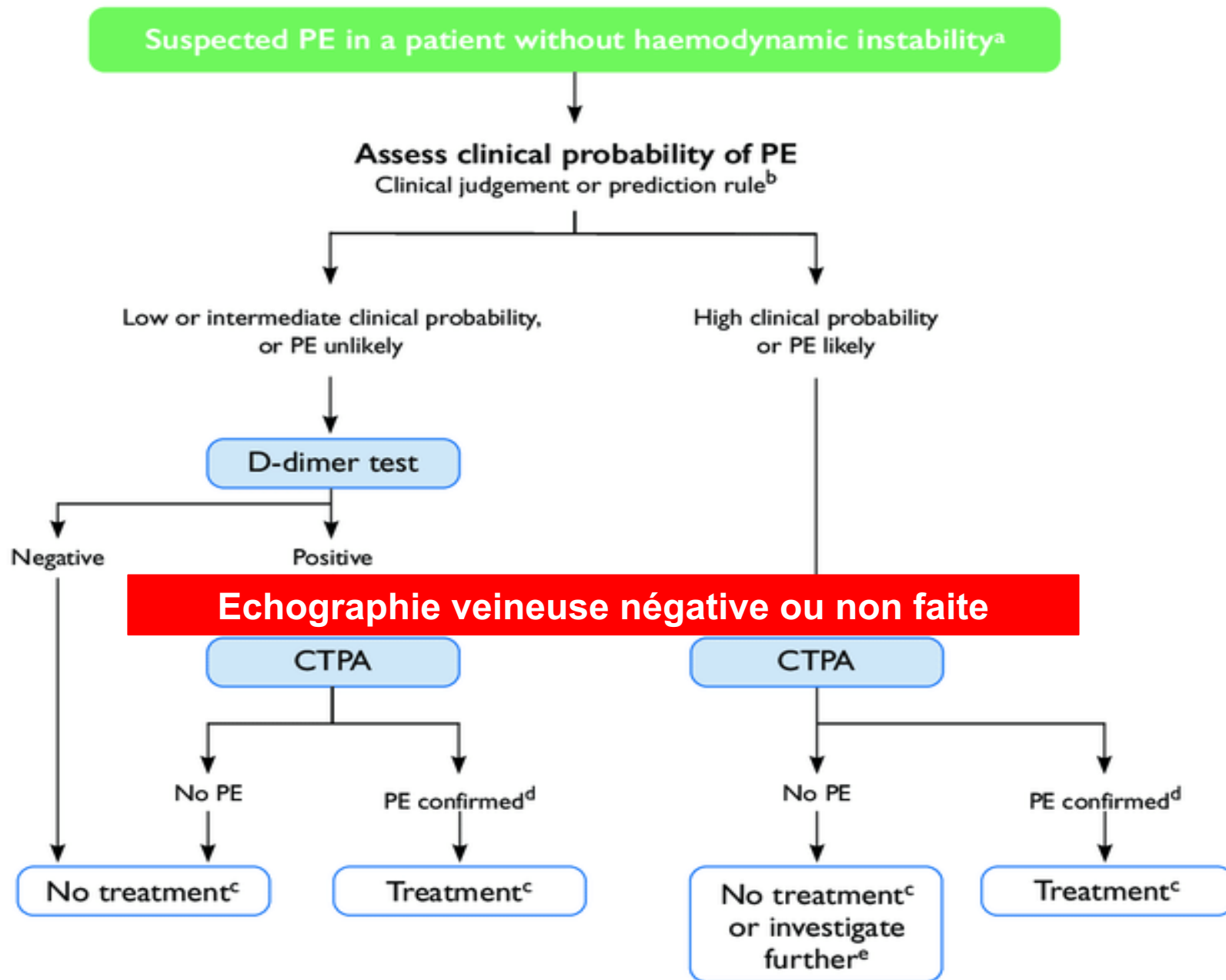
âge ≥ 80 ans: 25%

[Righini M et al. *Am J Med* 2000]





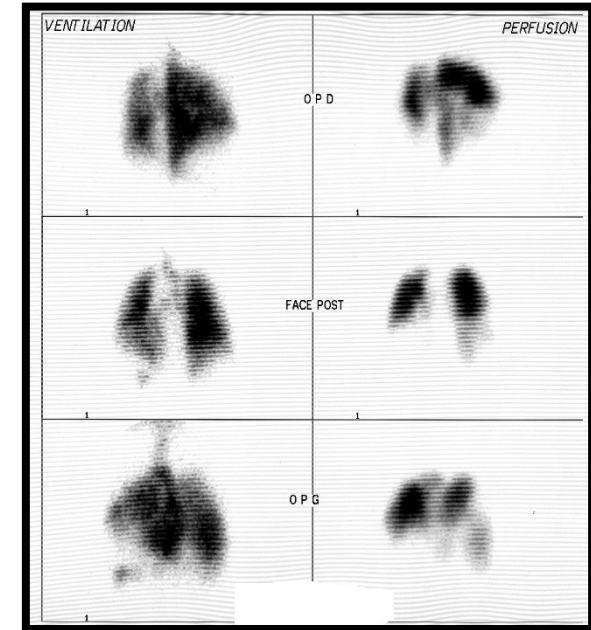
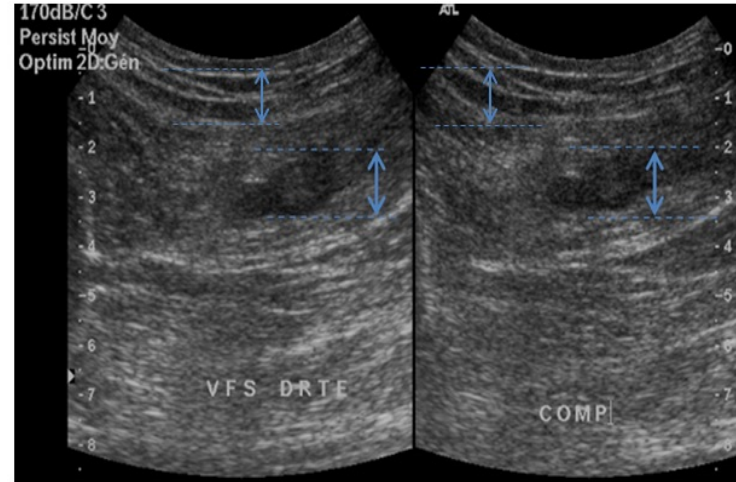




Stratégie diagnostique: sujet âgé



ECHOGRAPHIE VEINEUSE Membres Inf



Dans certaines séries,
6,4% des patients ont
DFG <30 ml/min

[Mos IC et al. *JTH* 2009]

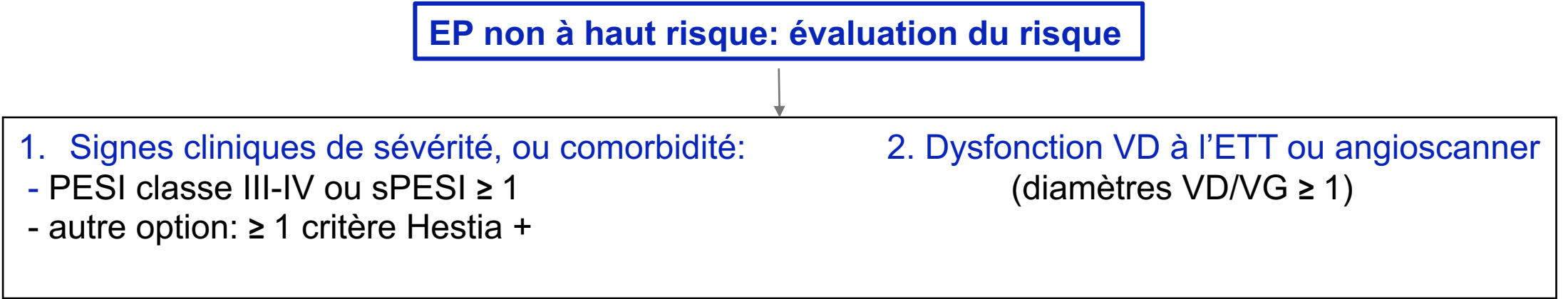
En cas de suspicion d'EP
⇒ TVP proximale chez:
âge ≤ 40 ans: 7%
âge ≥ 80 ans: 25%

[Righini M et al. *Am J Med* 2000]

- Haute probabilité scintigraphique
- Scintigraphie normale
- Scintigraphie non diagnostique:
âge ≤ 40 ans: 32%
âge ≥ 80 ans: 48%

[Righini M et al. *Am J Med* 2000]

EP non à haut risque: évaluation du risque



1. Signes cliniques de sévérité, ou comorbidité:

- PESI classe III-IV ou sPESI ≥ 1
- autre option: ≥ 1 critère Hestia +

2. Dysfonction VD à l'ETT ou angioscanner (diamètres VD/VG ≥ 1)

Evaluation du risque de mortalité: score sPESI

Critères du score sPESI	Points
Âge > 80 ans	1
Saturation en oxygène < 90 %	1
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	1
Fréquence cardiaque ≥ 110 bpm	1
Cancer	1
Maladie cardiopulmonaire chronique	1

0 points= 30-day mortality risk 1.0%
(95% CI 0.0%–2.1%)

≥1 point(s)= 30-day mortality risk 10.9%
(95% CI 8.5%–13.2%)

Prise en charge ambulatoire: critères HESTIA

Critères d'exclusion d'un traitement ambulatoire		
Le patient présente-t-il une instabilité hémodynamique ? ¹	Oui	Non
Une thrombolyse ou embolectomie est-elle nécessaire ?	Oui	Non
Hémorragie active ou haut risque hémorragique ? ²	Oui	Non
Plus de 24 h d'oxygénothérapie pour maintenir une saturation en oxygène > 90 % ?	Oui	Non
L'embolie pulmonaire a-t-elle été diagnostiquée sous traitement anticoagulant ?	Oui	Non
Douleur intense nécessitant un traitement antalgique intraveineux pendant plus de 24 h ?	Oui	Non
Raison médicale ou sociale pour une hospitalisation supérieure à 24 h (infection, cancer, pas d'entourage) ?	Oui	Non
Le patient a-t-il une clairance de la créatinine < 30 ml/mn ? (calculée avec Cockcroft)	Oui	Non
Le patient a-t-il une insuffisance hépatique sévère ?	Oui	Non
La patiente est-elle enceinte ?	Oui	Non
Le patient a-t-il des antécédents documentés de thrombopénie induite par héparine ?	Oui	Non

Si la réponse est “oui” à une question, le patient ne peut pas être traité à domicile.

EP non à haut risque: évaluation du risque

1. Signes cliniques de sévérité, ou comorbidité:

- PESI classe III-IV ou sPESI ≥ 1
- autre option: ≥ 1 critère Hestia +

2. Dysfonction VD à l'ETT ou angioscanner
(diamètres VD/VG ≥ 1)

**1 et 2
absents:
Faible risque**

Autre raison d'hospitalisation?
Environnement social et familial?
Accès aux soins?

Discuter traitement à domicile ou
hospitalisation courte

EP non à haut risque: évaluation du risque

1. Signes cliniques de sévérité, ou comorbidité:

- PESI classe III-IV ou sPESI ≥ 1
- autre option: ≥ 1 critère Hestia +

2. Dysfonction VD à l'ETT ou angioscanner (diamètres VD/VG ≥ 1)

**1 et 2
absents:
Faible risque**

Autre raison d'hospitalisation?
Environnement social et familial?
Accès aux soins?

Discuter traitement à domicile ou
hospitalisation courte

Recommendation	Class ^a	Level ^b
Carefully selected patients with 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. ^{c 178,206,317–319}	IIa	A

D'après Konstantinides et al Eur Heart J 2019
D'après Rev Mal Respir 2019, 36: 249-283.

EP à faible risque: prise en charge ambulatoire chez le sujet âgé

- Dans l'étude PESI: moyenne d'âge = 49 ± 15
- Dans l'étude HESTIA: moyenne d'âge = 58 ± 17
- Chez le sujet « âgé » (≥ 65 ans) [Zwierzina D et al. *JTH* 2012;10:2270-6]
 - ⇒ sPESI=0: 39,6% (178/449).
 - ⇒ Taux de mortalité: 0% [0-2,1%]
 - ⇒ Mais le plus souvent sans traitement ambulatoire
- Importance de la non hospitalisation ou d'une hospitalisation courte
 - ➡ 30 à 60% de la dépendance liée à l'hospitalisation
 - ➡ Mise en place d'un parcours de soins: relais MT, consultation spécialiste

EP non à haut risque: évaluation du risque

1. Signes cliniques de sévérité, ou comorbidité:

- PESI classe III-IV ou sPESI ≥ 1
- autre option: ≥ 1 critère Hestia +

2. Dysfonction VD à l'ETT ou angioscanner
(diamètres VD/VG ≥ 1)

**1 ou/et 2
présents**

Réaliser marqueur biologique*

Taux élevé
+ dysfonction VD

**Risque
intermédiaire-
élevé**

Hospitalisation
en USI

Taux élevé
sans dysfonction VD

Risque intermédiaire-faible

Hospitalisation

Taux normal

**1 et 2
absents:
Faible risque**

Autre raison d'hospitalisation?
Environnement social et familial?
Accès aux soins?

Discuter traitement à domicile ou
hospitalisation courte

D'après Konstantinides et al Eur Heart J 2019
D'après Rev Mal Respir 2019, 36: 249-283.

Traitement anticoagulant initial

- 2 modalités:

- ⇒ HBPM ou fondaparinux (ou HNF) et relais précoce AVK

- ⇒ AOD d'action immédiate (anti Xa): rivaroxaban (Xarelto®) ou apixaban (Eliquis®)

- Formule Cockcroft :

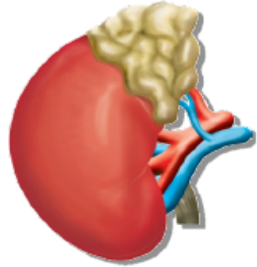
Homme: Clear créat =
$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids (kg)}}{0,814 \times \text{créatinémie (mmol/l)}}$$

Femme: Clear créat =
$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids (kg)} \times 0.85}{0,814 \times \text{créatinémie (mmol/l)}}$$

L'élimination des HBPM est influencée par leur poids moléculaire et leur charge

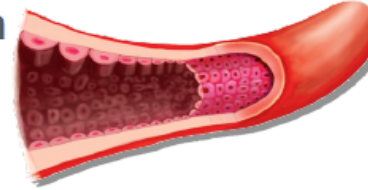
Poids moléculaire moins élevé,
charge négative plus faible

Poids moléculaire plus élevé
charge négative plus forte



Favorise
l'élimination rénale

Favorise l'élimination
hépatique/
réticulo-endothéliale



Énoxaparine



Dépend
davantage de
l'élimination
rénale

Daltéparine



Surtout rénale,
petite quantité
d'élimination
hépatique

Tinzaparine

HNF

Élimination via les deux
mécanismes; moins influencée par
la fonction rénale

Lim WL, et al., *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3192-3206;

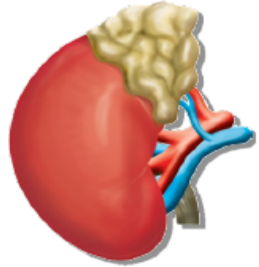
Johansen KB, et al., *Exp Hematol Oncol*. 2013;2:21.

D'après R. Bell

L'élimination des HBPM est influencée par leur poids moléculaire et leur charge

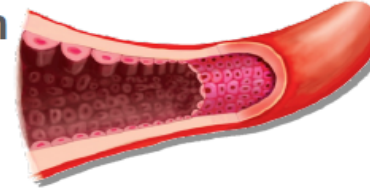
Poids moléculaire moins élevé,
charge négative plus faible

Poids moléculaire plus élevé
charge négative plus forte



Favorise
l'élimination rénale

Favorise l'élimination
hépatique/
réticulo-endothéliale



Énoxaparine



Dépend
davantage de
l'élimination
rénale

Daltéparine



Surtout rénale,
petite quantité
d'élimination
hépatique

Tinzaparine

HNF

Élimination via les deux
mécanismes; moins influencée par
la fonction rénale

Fondaparinux:

- Clearance uniquement rénale
- A utiliser avec beaucoup de précautions chez le sujet âgé
- Particulièrement quand ClCreat est proche de 30 mL/min

Lim WL, et al., *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3192-3206;

Johansen KB, et al., *Exp Hematol Oncol*. 2013;2:21.

D'après R. Bell

Molécule	Posologie et voie d'administration	Limitations selon Clearance Créatinine
HNF	Voie IV ou SC	Absence de contre-indication
HBPM Enoxaparine Daltéparine Tinzaparine Nardroparine	Voie SC 100 UI/kg/12h 100 UI/kg/12h, ou si cancer 200 UI/kg/24h pendant 1 mois puis 150 UI/kg/24h 175 UI/kg/24h (1 injection sc/24h) 85 UI/kg/12h	Contre-indiqué si: ClCreat < 30 mL/min ClCreat < 30 mL/min ClCreat < 20 mL/min ClCreat < 30 mL/min
Fondaparinux	Voie SC, 1 injection SC/24h <50 kg : 5 mg/24h ; 50 à 100 kg : 7,5 mg/24h >100 kg: 10 mg/24h	Contre-indiqué si: ClCreat < 30 mL/min
AOD Rivaroxaban Apixaban	Voie orale 15 mg/12h pendant 3 semaines, puis 20 mg/24H 10 mg/12h pendant 7 jours, puis 5 mg/12h	Contre-indiqué si: ClCreat < 30 mL/min ClCreat < 30 mL/min
AVK : warfarine	Adaptation des doses pour INR cible entre 2 et 3	Absence de contre-indication

AOD chez le sujet âgé: intérêt ou inquiétude?

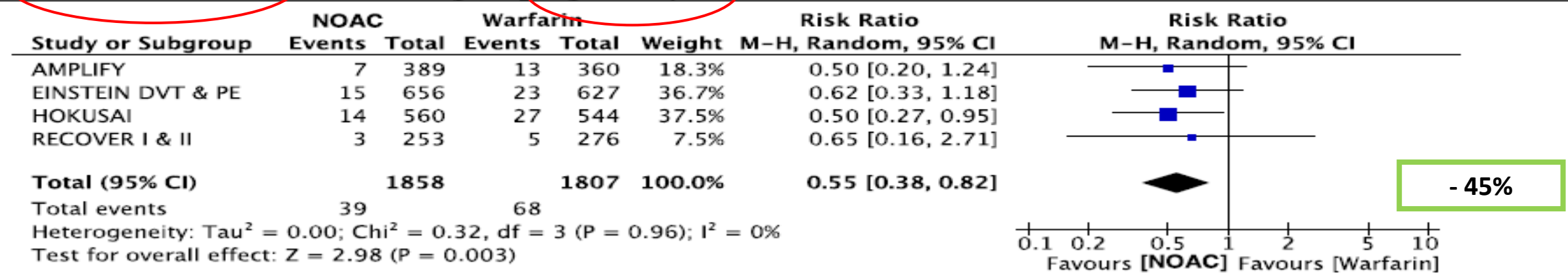
- ⇒ Les AOD facilitent le traitement à domicile
- ⇒ Evaluer la fonction rénale et la surveiller
- ⇒ Méta-analyses: réduction de 40% des saignements majeurs sous AOD vs HBPM-AVK, avec efficacité non inférieure
- ⇒ Sujet âgé?
- ⇒ pour la MVTE, la même dose d'AOD a été utilisée, dans les études avec le rivaroxaban ou l'apixaban, quelque soit l'âge ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale modérée, contrairement à l'edoxaban

Konstantinides et al Eur Heart J 2019 Ppooled analysis of the EINSTEIN studies. Thromb J 2013;11:21
Geldhof V, et al. Thrombosis Journal 2014, 12:21. Van Es N, et al. Blood. 2014,124:1968-1975

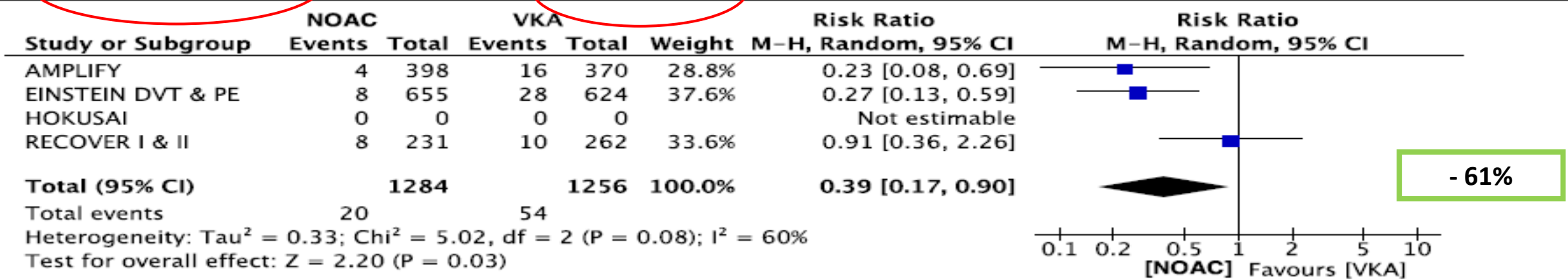
Méta-analyse AOD dans le traitement de la MTEV

Résultats chez le patient âgé ≥ 75 ans ($N = 3\ 665$)

A) VTE recurrence in the subgroup age ≥ 75 years



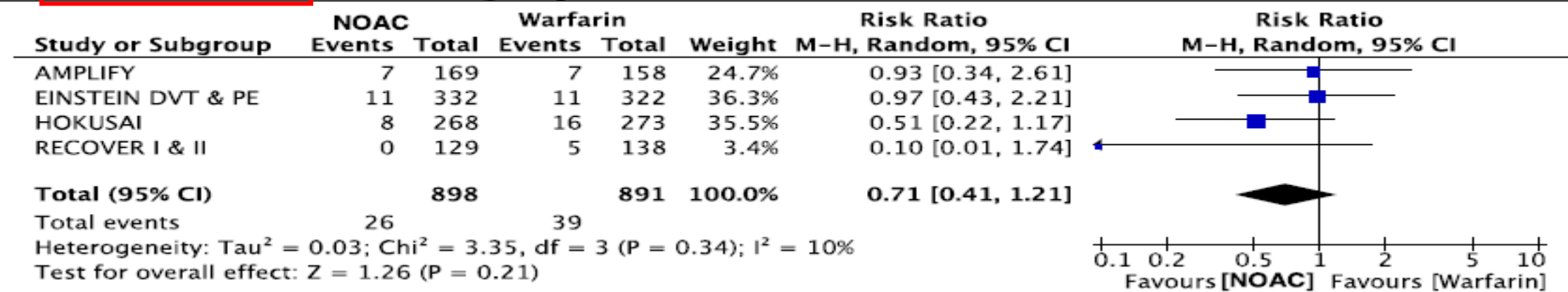
C) Major bleeding in the subgroup age ≥ 75 years



Méta-analyse AOD dans le traitement de la MTEV

Résultats chez le patient Insuffisance rénale modérée ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$) $N = 1699$

B) VTE recurrence in the subgroup $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$



D) Major bleeding in the subgroup $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$

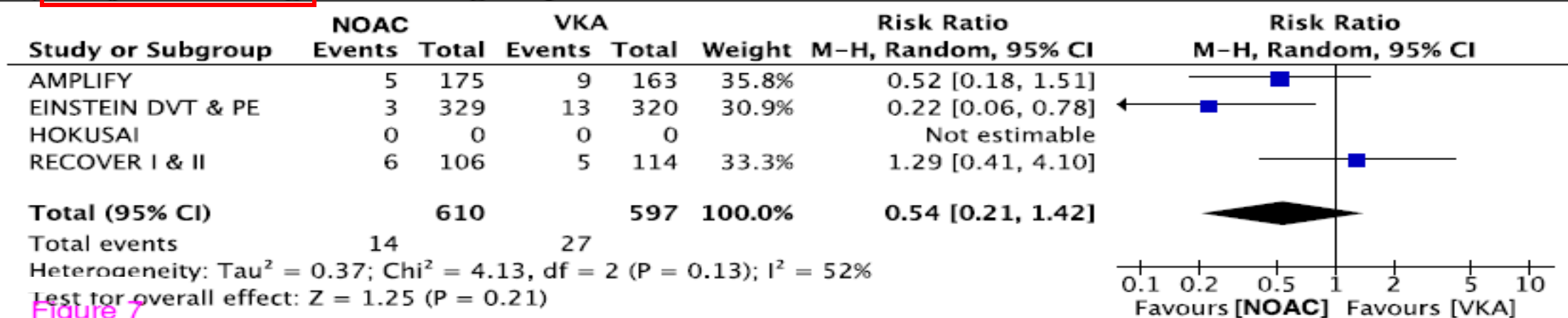


Figure 7

Evaluation du risque hémorragique et âge

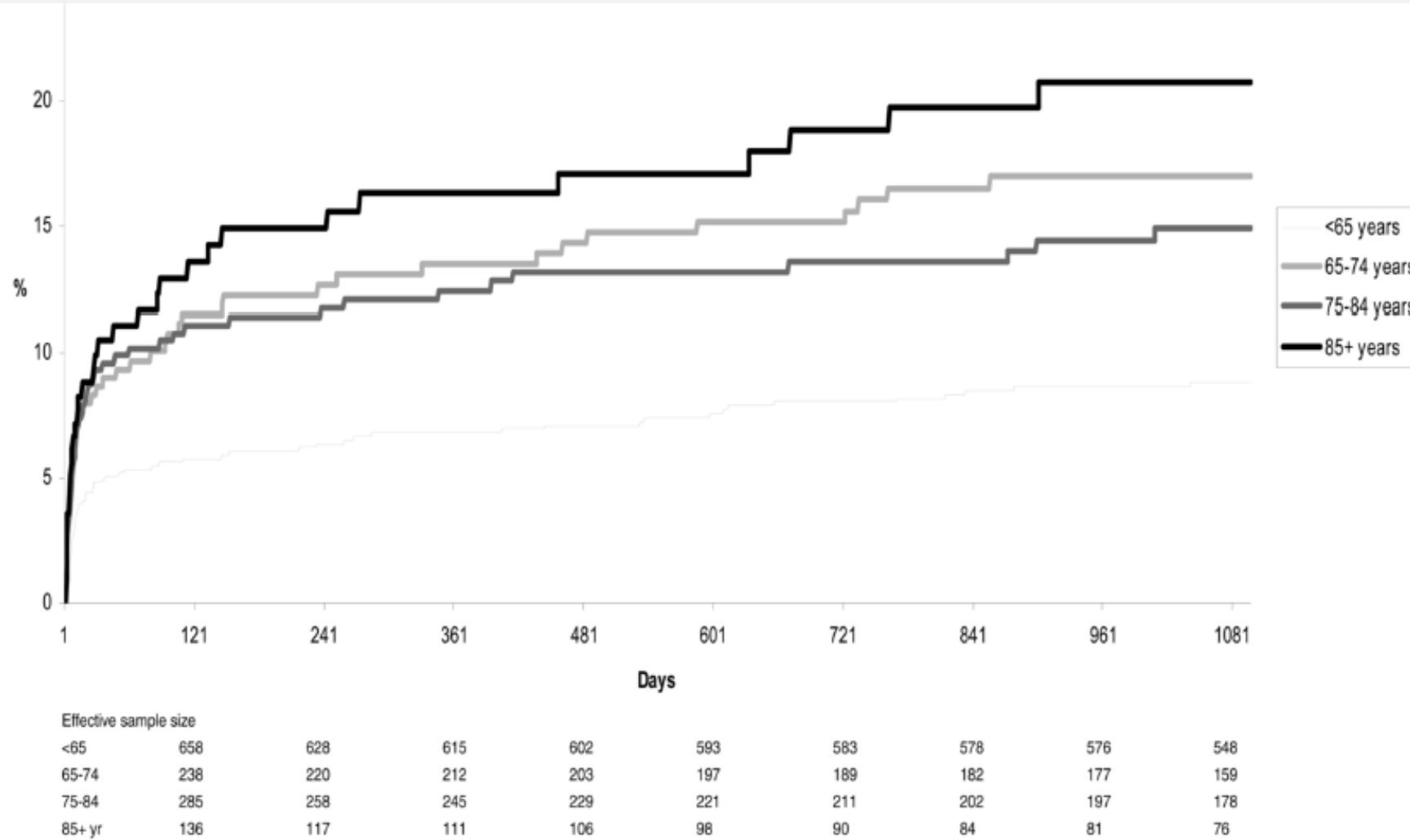


Figure 2.
Cumulative rate of major bleeding episodes stratified by age

Evaluation du risque hémorragique et âge

- Augmentation du risque hémorragique :
 - ⇒ associations médicamenteuses, comorbidités, chute
 - ⇒ modifications de la pharmacocinétique, dégradation de la fonction rénale,
- Facteurs de risque: âge, cancer, AVC
- Attention à une association aux AAP: association est-elle nécessaire?
- Registre RIETE: 3262 patients de plus de 90 ans ayant MVTE:
 - ⇒ mortalité de 17,3% (564/3262),
 - ⇒ saignements majeurs de 3,6% (116/3262).
 - ⇒ Si EP, le taux de décès dû à l'EP excédait celui dû aux saignements, inversé en cas de thrombose veineuse sans EP

Durée du traitement d'une MVTE chez le sujet âgé

- 1^{er} épisode d'EP provoqué par un facteur de risque transitoire : 3 mois.
- 1^{er} épisode d'EP non provoqué: au moins 3 mois, suivi d'un traitement prolongé si le risque hémorragique est faible ou modéré.
- EP provoquée par un facteur de risque persistant (par exemple cancer actif): traitement anticoagulant au long cours.
- 2^{ème} épisode d'EP non provoqué: traitement au long cours.

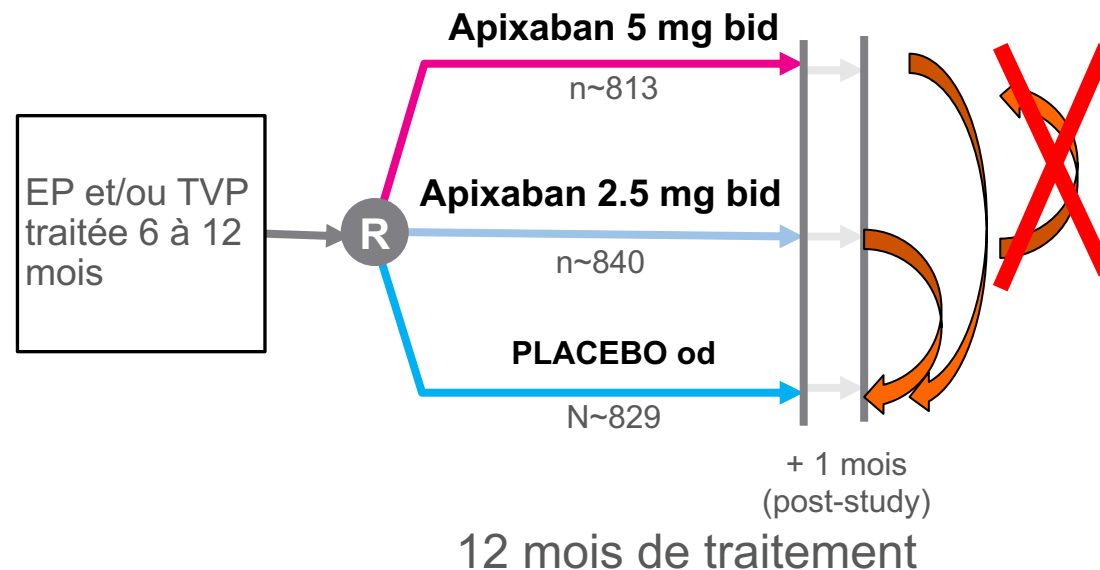
⇒ Réévaluer régulièrement la balance bénéfice-risque du traitement anticoagulant au moins une fois par an, et plus fréquemment chez les sujets âgés

Quel traitement chez le sujet âgé en cas de traitement prolongé?

“Amplify-Ext Study”

Age moyen: 56

N~2,488



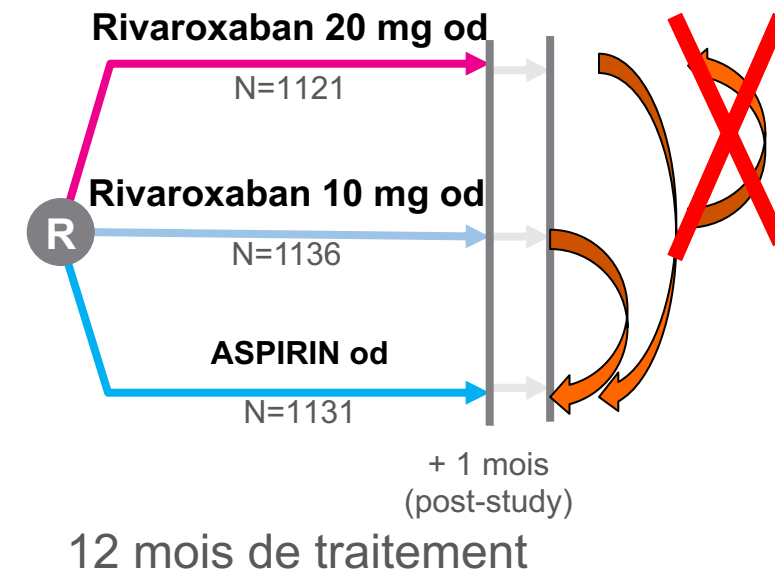
Design: Multicentre, randomized, double-blind, superiority study

AMPLIFY-EXT-investigators, *NEJM* 2013;368(8):699-708

“Einstein-Choice Study”

N~3,396

Age moyen: 59±145



Design: Multicentre, randomized, double-blind, superiority study

Weitz JI et al, *NEJM* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

Quel traitement chez le sujet âgé en cas de traitement prolongé

- Chaque dose d'AOD :
 - ⇒ supérieure en terme d'efficacité (risque de récidence de MVTE) par rapport au placebo (apixaban) et à l'aspirine (rivaroxaban),
 - ⇒ sans augmentation significative du risque de saignements majeurs et cliniquement significatifs
- les 2 doses d'AOD n'étaient pas comparées entre elles.

Quel traitement chez le sujet âgé en cas de traitement prolongé

- Chaque dose d'AOD :
 - ⇒ supérieure en terme d'efficacité (risque de récurrence de MVTE) par rapport au placebo (apixaban) et à l'aspirine (rivaroxaban),
 - ⇒ sans augmentation significative du risque de saignements majeurs et cliniquement significatifs
 - les 2 doses d'AOD n'étaient pas comparées entre elles.
-
- Etude en cours RENOVE (NCT03285438) comparant 2 doses d'AOD.
 - Cependant, une demi-dose d'AOD, lors du traitement prolongé après un 1^{er} épisode de MVTE non provoqué, est une option dans les recommandations, après 6 mois de traitement à pleine dose, a fortiori pour les patients à risque hémorragique et/ou les patients âgés

NOAC dose in extended anticoagulation^e

If extended oral anticoagulation is decided after PE in a patient without cancer, a reduced dose of the NOACs apixaban (2.5 mg b.i.d.) or rivaroxaban (10 mg o.d.) should be considered after 6 months of therapeutic anticoagulation.^{352,353}

Ila

A

Conclusions:

- Fréquence et gravité majorée avec l'âge.
- Stratégie diagnostique:
 - ⇒ Même précision. Mêmes algorithmes
 - ⇒ Intérêt : seuil des D-dimères adapté à l'âge. Echographie veineuse des membres inférieurs.
 - ⇒ Attention aux faux positifs de la scintigraphie pulmonaire.
- Parcours de soins:
 - ⇒ Prise en charge ambulatoire: 30 à 60% de dépendance chez le sujet âgé est lié à l'hospitalisation.
- Anticoagulation: option des AOD est aussi favorable chez les sujets âgés, et les sujets fragiles

EDUCATION du patient et de son entourage

Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE chez l'adulte.

Particularités thérapeutiques pour la personne âgée:

R263 — Il est recommandé de traiter les sujets âgés selon les mêmes modalités que dans la population générale (grade 1+).

R264 — En cas de traitement par héparine puis AVK, il est suggéré d'appliquer l'algorithme spécifique d'initiation des AVK en privilégiant la warfarine (grade 2+).

R265 — En cas de traitement par AOD, il est recommandé de ne pas baisser la posologie sur le seul critère d'un âge avancé (grade 1-).