

L'embolie pulmonaire du sujet âgé



Société de Pneumologie d'Île-de-France
SPIF



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

Liens d'intérêt

- Investigateur: Bayer, Leo Pharma, Actelion, MSD
- Interventions, boards: Bayer
- Invitations congrès: Leo Pharma, Bayer, MSD, CSL Behring

L'embolie pulmonaire du sujet âgé

- Fréquence de la MTEV > 10 fois plus fréquente après 75 ans qu'avant 55 ans
 - Risque hémorragique accru
- ⇒ Particularités ?
- Mortalité
 - Stratégies diagnostiques particulières
 - Risque de saignement
 - Risque de récurrence après l'arrêt du traitement
 - Recommandations thérapeutiques

L'embolie pulmonaire du sujet âgé: incidence

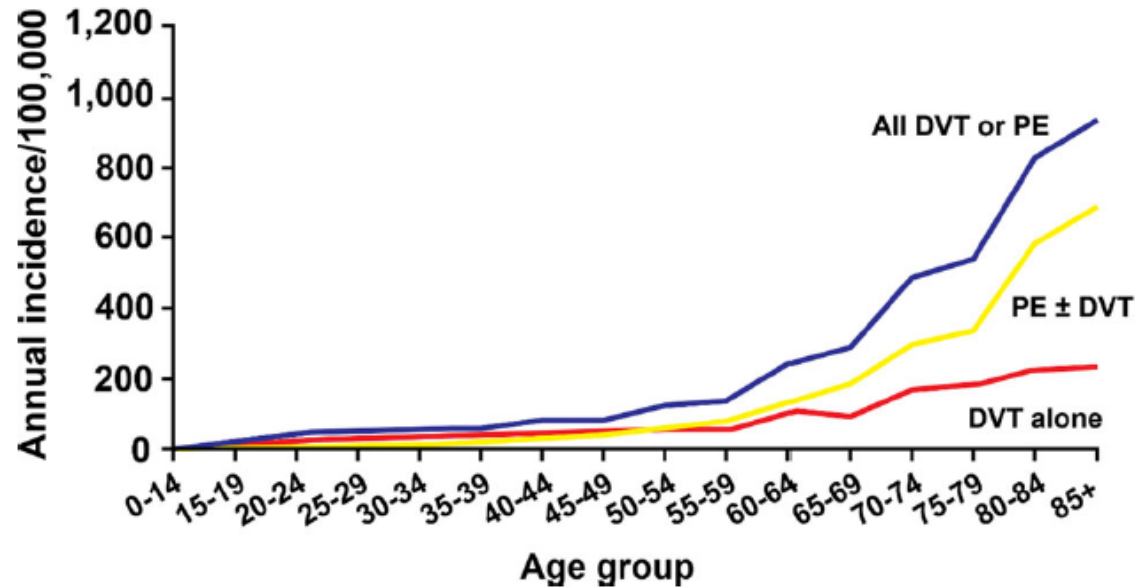


Fig. 2 Annual incidence of all venous thromboembolism, deep vein thrombosis (DVT) alone, and pulmonary embolism with or without deep vein thrombosis (PE ± DVT) by age [10]

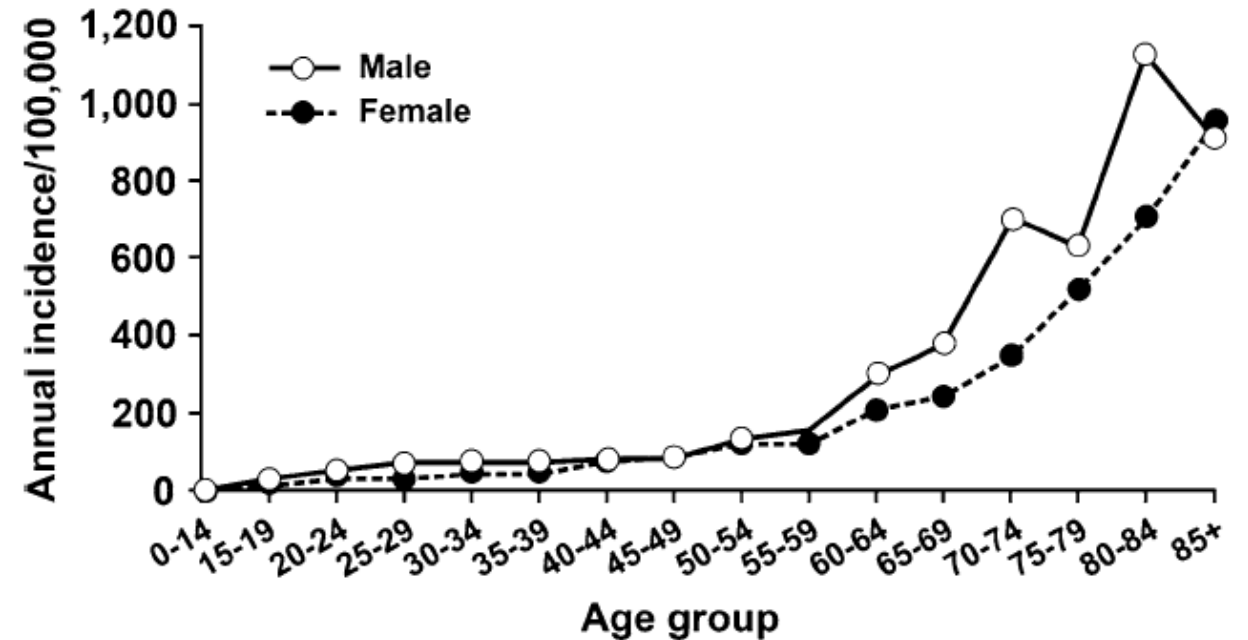


Fig. 1 Annual incidence of venous thromboembolism by age and sex

Residents of Olmsted County, Minnesota, from 1966 to 1990
Arch Intern Med 1998; 158:585-93

J Thromb Thrombolysis (2016) 41:3-14

L'embolie pulmonaire du sujet âgé: incidence

Table 4 Incidence rates (IRs) among women per 1000 person-years and 95% confidence intervals (CIs) for first deep-vein thrombosis alone (DVT) and pulmonary embolism with or without DVT (PE ± DVT) in Nord-Trøndelag County ($n = 93\ 857$) in 1995–2001

Age groups (years)	Person-years	DVT alone			PE ± DVT		
		<i>n</i>	IR/1000 pt.an	95% CI	<i>n</i>	IR	95% CI
20–24	14 037	3	0.21	0.07–0.66	2	0.14	0.04–0.57
25–29	25 022	2	0.08	0.02–0.32	4	0.16	0.06–0.43
30–34	23 816	6	0.25	0.11–0.56	5	0.21	0.09–0.50
35–39	23 321	9	0.39	0.20–0.74	3	0.13	0.04–0.40
40–44	24 221	4	0.17	0.06–0.44	5	0.21	0.09–0.50
45–49	24 442	20	0.82	0.53–1.27	0	0	–
50–54	23 745	17	0.72	0.44–1.15	11	0.46	0.26–0.84
55–59	18 716	17	0.91	0.56–1.46	7	0.37	0.18–0.78
60–64	15 050	14	0.93	0.55–1.57	6	0.40	0.18–0.89
65–69	15 013	17	1.13	0.70–1.82	15	1.00	0.60–1.66
70–74	15 857	23	1.45	0.96–2.18	11	0.69	0.38–1.25
75–79	14 954	44	2.94	2.19–3.95	25	1.67	1.13–2.47
80–84	11 727	45	3.84	2.87–5.14	24	2.05	1.37–3.05
≥85	9726	46	4.73	3.54–6.31	26	2.67	1.82–3.93
Total	259 648	267	1.03	0.91–1.16	144	0.55	0.47–0.65

L'embolie pulmonaire du sujet âgé: pronostic

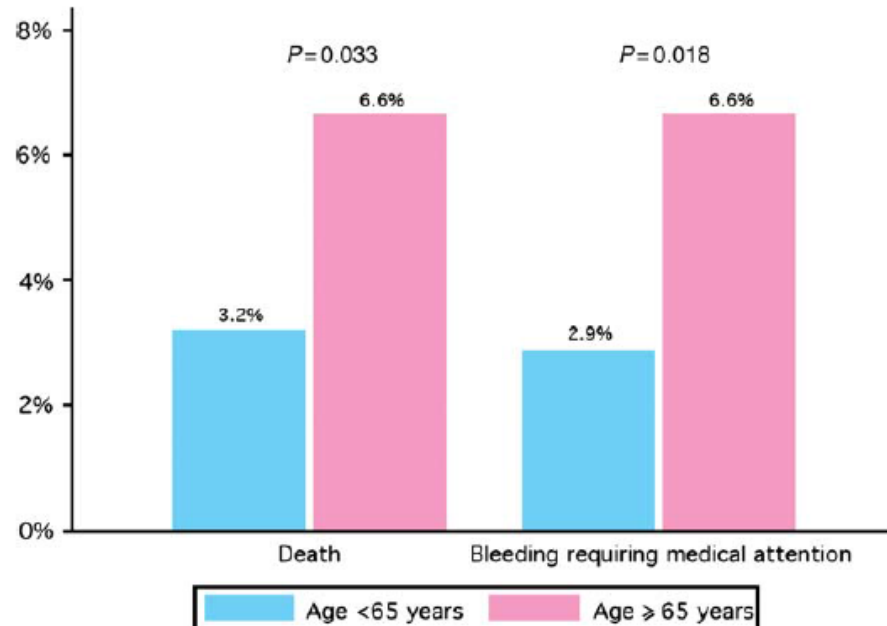
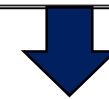


Figure 1 In-hospital mortality and bleeding requiring treatment (n = 800).

Table 2 Baseline characteristics (n = 449) ≥ 65 ans

Characteristic*	Number (%)
Age > 80 years	133 (29.6)
Male gender	236 (52.6)
Cancer	57 (12.7)
Heart failure	34 (7.6)
Chronic lung disease	71 (15.8)
Cardiopulmonary disease [†]	97 (21.6)
Prior deep vein thrombosis	72 (16.0)
Proximal deep vein thrombosis [‡]	72 (16.0)
Pulse ≥ 110 per min	51 (11.4)
Systolic blood pressure < 100 mmHg	17 (3.8)
Respiratory rate ≥ 30 per min	16 (3.6)
Temperature < 36 °C	33 (7.3)
Altered mental status [§]	20 (4.5)
Arterial oxygen saturation < 90% [¶]	56 (12.5)



- ⇒ Mortalité à J30 : 3,8%
- ⇒ Dont 35% en rapport avec l'EP
- ⇒ Mortalité à J90: 9,4%

SWIVTER

European Heart Journal (2012) 33, 921–926

Zwierzina *J Thromb Haemost* 2012; 10

Suspicion d'EP chez le sujet âgé

- On y pense « trop? » souvent, vu la fréquence de la dyspnée, l'association d'insuffisance cardiaque ou respiratoire
- MAIS.....prévalence plus élevée que chez le sujet moins âgé
- Délai diagnostique plus long si patient plus âgé (Den Exter, *AJRCCM* 2013)
- Insuffisance rénale plus fréquente (scanner)
- Présentation clinique est probablement moins corrélée à l'importance de l'EP

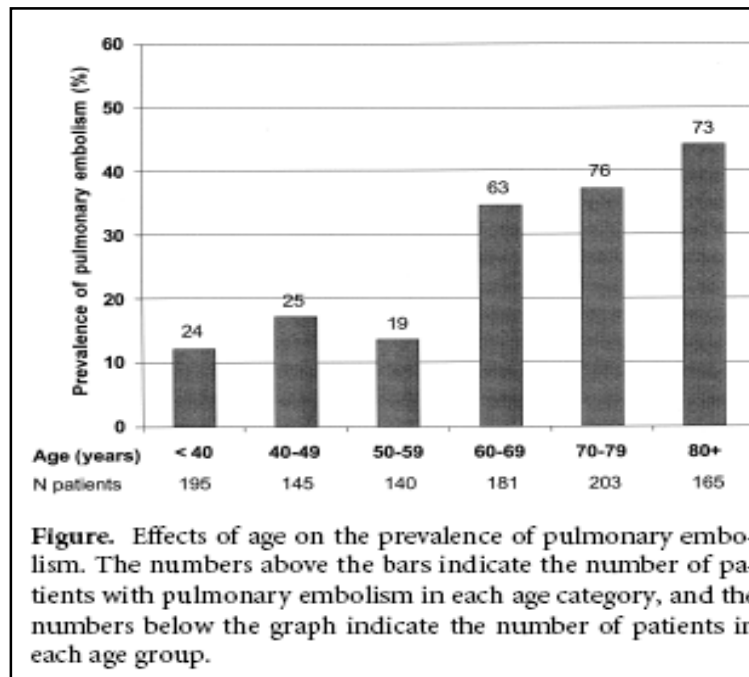


Table I: Effect of age on the prevalence of pulmonary embolism.

Age, years	Patients, n	Pulmonary embolism % (95% CI)
≤ 59	99	32 (24 to 42)
60-75	100	39 (30 to 49)
≥ 76*	100	47 (38 to 57)
All	299	39 (34 to 45)

* p < 0.03 (chi-square test) compared with patients aged ≤ 59 years

M Righini et al *Thromb Haemost* 2004; 91: 296-9

Suspicion d'EP chez le sujet âgé: signes cliniques

Table 5 Positive likelihood ratios of general characteristics, risk factors, symptoms and clinical signs of VTE, radiographic and electrocardiographic signs of PE, across age groups

	< 50 years	50–74 years	> 75 years
General characteristics, risk factors			
Male gender	1.3 (1.0–1.7)	1.1 (0.9–1.3)	1.0 (0.8–1.3)
Personal history of VTE	1.9 (1.1–3.2)	1.9 (1.4–2.7)	1.9 (1.4–2.5)
Familial history of VTE	1.4 (0.9–2.3)	1.9 (1.3–2.9)	2.4 (1.4–4.2)
Surgery	2.2 (1.1–4.3)	1.8 (1.0–3.4)	2.2 (1.0–5.2)
Active malignancy	1.7 (0.6–4.5)	1.9 (1.3–2.7)	0.8 (0.5–1.5)
COPD	2.0 (0.6–6.0)	0.5 (0.3–0.9)	0.5 (0.3–0.9)
Congestive heart failure	1.4 (0.2–12.0)	0.5 (0.2–1.0)	0.7 (0.5–1.1)
Stroke with paralysis	0.9 (0.1–7.4)	2.2 (0.7–6.9)	0.9 (0.3–2.4)
Varicose veins	1.4 (0.7–2.8)	1.1 (0.8–1.5)	1.3 (1.0–1.6)
Symptoms and clinical signs			
Chest pain	0.9 (0.8–1.0)	0.8 (0.7–0.9)	1.0 (0.8–1.2)
Dyspnea	1.3 (1.1–1.5)	1.3 (1.2–1.4)	1.1 (1.0–1.2)
Lower limb pain	3.0 (2.0–4.4)	3.0 (2.3–4.0)	1.6 (1.2–2.2)
Hemoptysis	3.4 (1.6–7.2)	1.0 (0.5–2.3)	1.2 (0.5–2.7)
Syncope	0.8 (0.4–1.5)	1.3 (0.9–1.8)	1.1 (0.8–1.7)
Lower limb pain at palpation and/or edema	5.4 (3.1–9.6)	3.4 (2.4–4.7)	2.0 (1.4–2.9)
Neck vein distension	1.8 (0.4–8.8)	1.8 (1.0–3.1)	1.3 (0.9–1.8)
Tachypnea > 20/min	1.5 (1.2–1.9)	1.4 (1.2–1.6)	1.1 (1.0–1.3)
Tachycardia > 100 bpm	2.2 (1.7–3.0)	1.5 (1.2–2.0)	1.3 (1.0–1.7)

Suspicion d'EP chez le sujet âgé

- Plus souvent provoqué:
- Facteurs favorisant chez le sujet âgé: récente immobilisation, récente hospitalisation, diminution de la mobilité

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

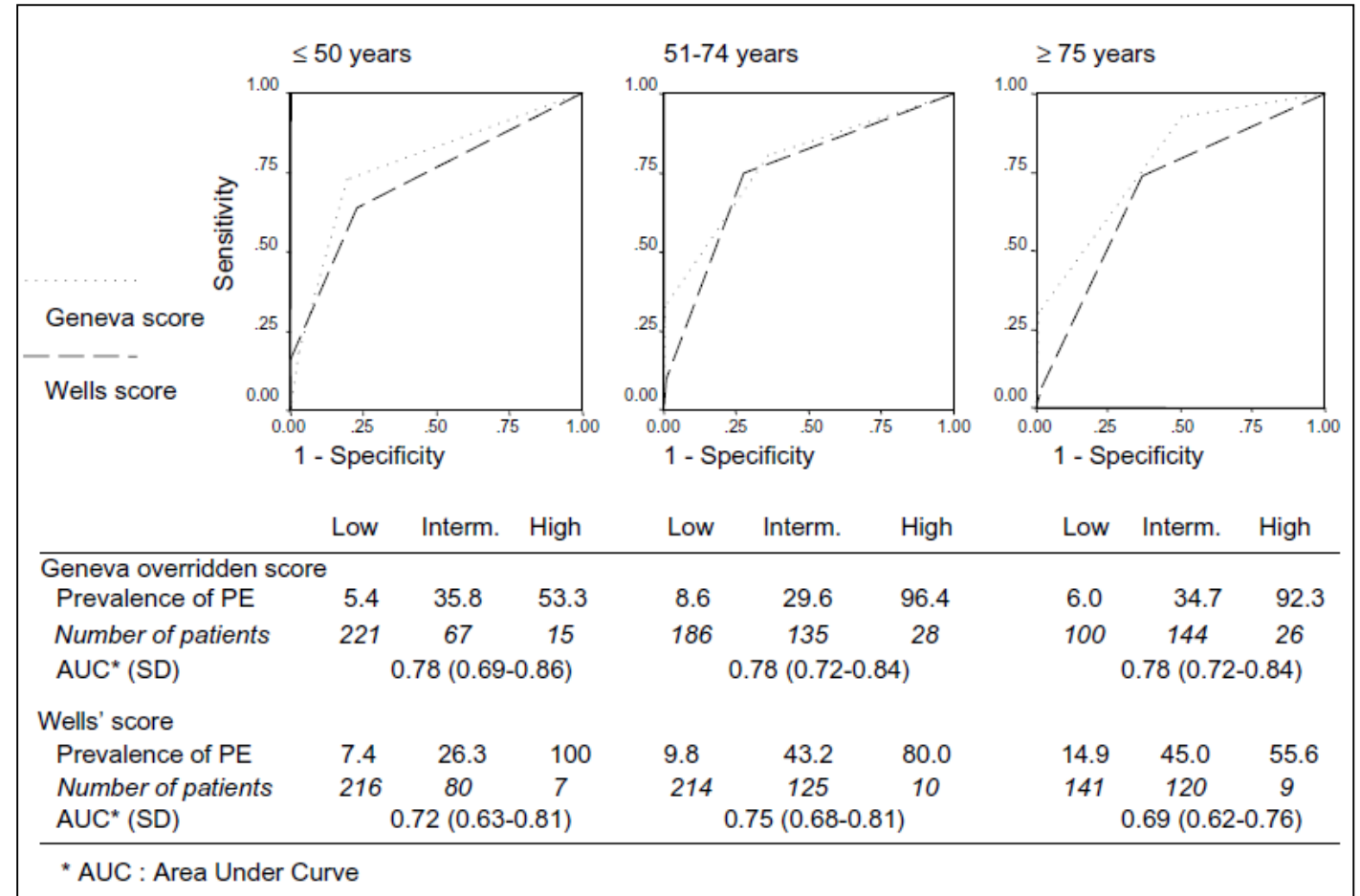
Variable	Total Sample (n = 1223)	65-69 Years (n = 263)	70-74 Years (n = 257)	75-79 Years (n = 255)	≥ 80 (n = 448)	P-Values (M-H χ^2 for Trend)	P-Values (χ^2 for Any Differences)
Type of VTE event (%)							
Unprovoked	29.0	29.3	27.2	25.9	31.5	.45	.40
Provoked†	44.8	38.4	35.0	48.6	52.0	<.001	<.001
Malignancy-related	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: « outpatient »
- Score de Wells: « inpatient et outpatient »



D-Dimères et sujets âgés

Age	D-Dimer			
	Sensitivity		Specificity	
	Number with a Positive Test		Number with a Negative Test	
	Number with Pulmonary Embolism	Percent (95% CI)	Number without Pulmonary Embolism	Percent (95% CI)
<40	24/24	100 (86–100)	114/71	67 (60–74)
40–49	25/25	100 (86–100)	81/120	68 (59–76)
50–59	19/19	100 (82–100)	69/121	57 (48–66)
60–69	62/62	100 (94–100)	47/118	40 (31–49)
70–79	75/76	99 (93–100)	35/127	28 (20–35)
≥80	73/73	100 (95–100)	9/92	10 (5–18)
Total	278/279	100 (98–100)	355/749	47 (44–51)

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

Table 3. Study Results According to D-Dimer Assays

D-Dimer Assay	Low/Intermediate or Unlikely Clinical Probability, No. of Patients	D-Dimer <500 µg/L	3-mo Thromboembolism Risk		D-Dimer ≥500 µg/L and <Age-Adjusted Cutoff	3-mo Thromboembolism Risk	
			No. of Events/ Total Patients	% (95% CI)		No. of Events/ Total Patients	% (95% CI)
VIDAS D-Dimer Exclusion	1345	423	0/417	0.0 (0.0-0.9)	130	0/127	0.0 (0.0-2.9)
Innovance D-Dimer	838	202	1/202	0.5 (0.1-2.8)	103	1/103	1.0 (0.2-5.3)
STA-Liatest D-Dimer	389	132	0/132	0.0 (0.0-2.8)	49	0/47	0.0 (0.0-7.6)
D-Dimer HS 500	185	32	0/31	0.0 (0.0-11.0)	23	0/23	0.0 (0.0-14.3)
Second-generation Tina-quant	128	26	0/26	0.0 (0.0-12.9)	32	0/31	0.0 (0.0-11.0)
Cobas h 232	13	2	0/2	0.0 (0.0-65.8)	0		
Total	2898	817	1/8	0.1 (0.0-0.7)	337	1/331	0.3 (0.1-1.7)

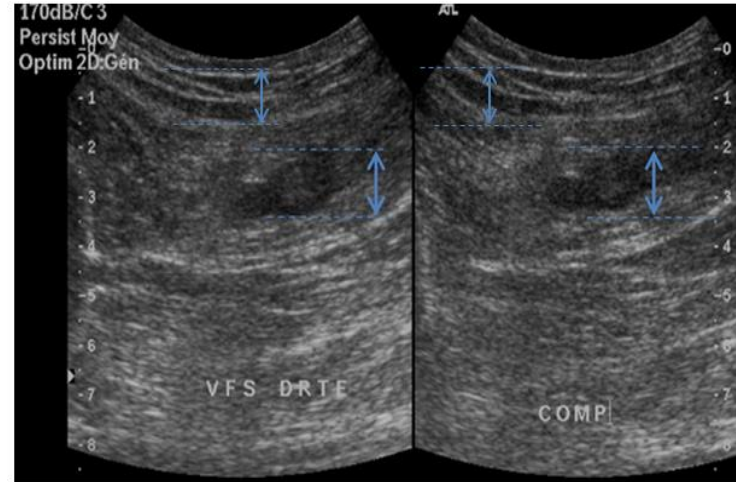
Stratégie diagnostique: sujet âgé



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

[Mos IC et al. *JTH* 2009]

ECHOGRAPHIE VEINEUSE MInf



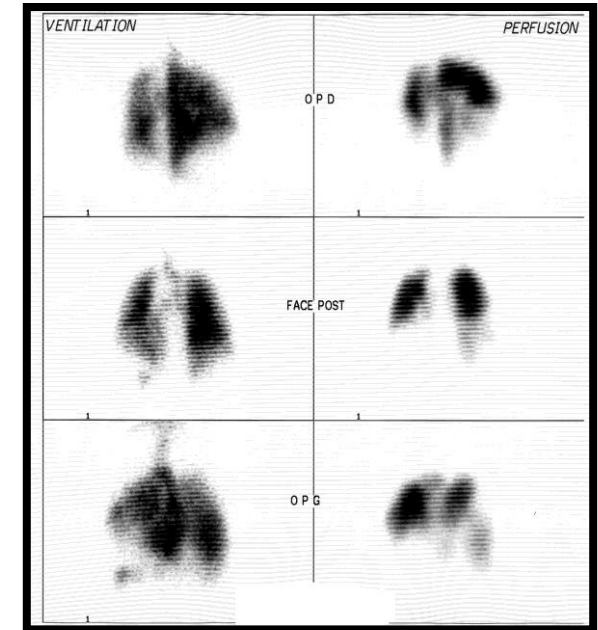
En cas de suspicion d'EP

⇒ TVP proximale chez:

âge ≤ 40 ans: 7%

âge ≥ 80 ans: 25%

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



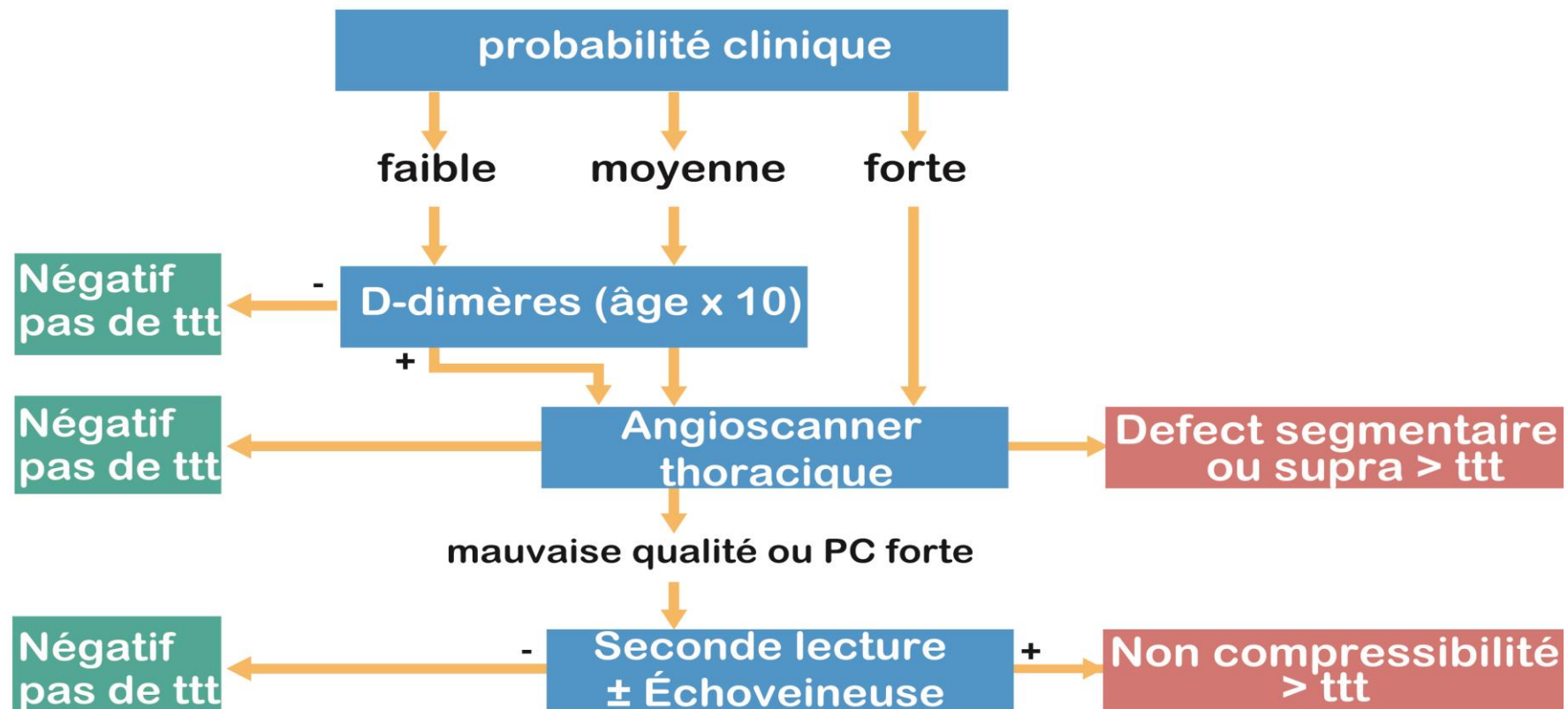
- . Haute probabilité
scintigraphique et clinique
- . Scintigraphie non diagnostique:
 - âge ≤ 40 ans: 32%
 - âge ≥ 80 ans: 48%

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

Algorithme diagnostique de l'EP: sujet âgé

- Un âge avancé n'a pas d'impact sur la valeur des scores de probabilité clinique
- Prévalence plus élevée d'insuffisance rénale sévère
- Diminution de la rentabilité diagnostique des D-dimères

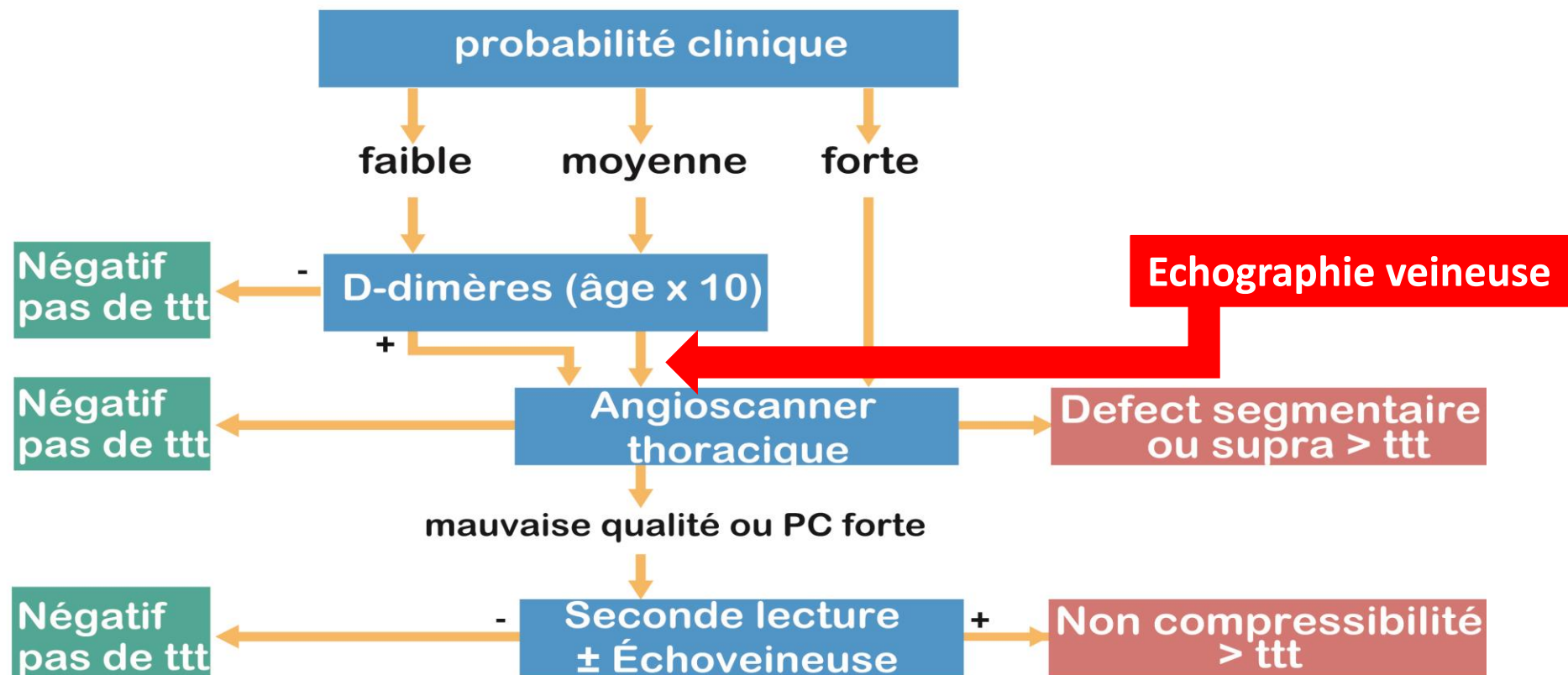
Algorithme diag. EP hémodynamiquement stable



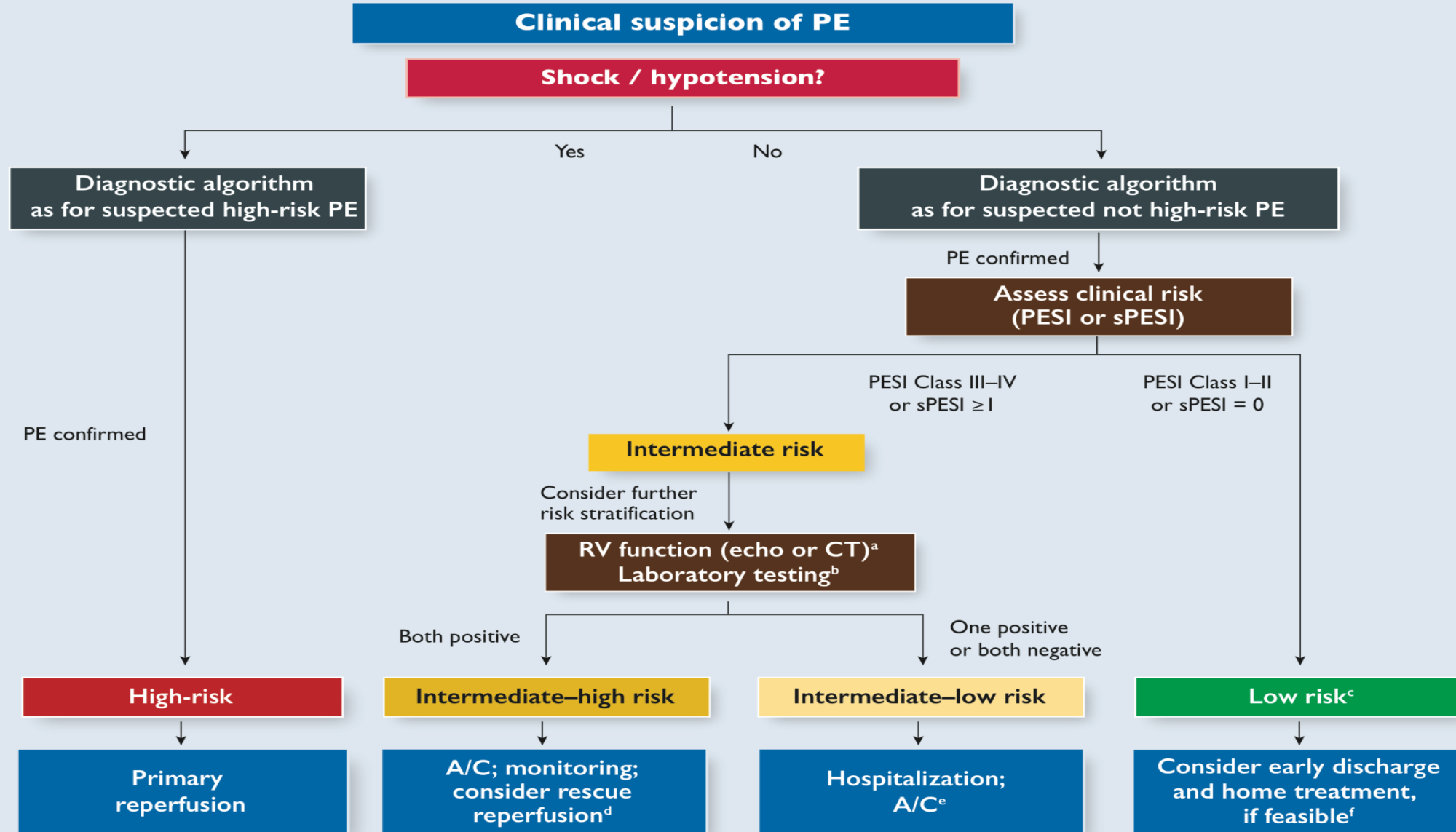
Algorithme diagnostique de l'EP: sujet âgé

- Un âge avancé n'a pas d'impact sur la valeur des scores de probabilité clinique
- Prévalence plus élevée d'insuffisance rénale sévère
- Diminution de l'arentabilité diagnostique des D-dimères

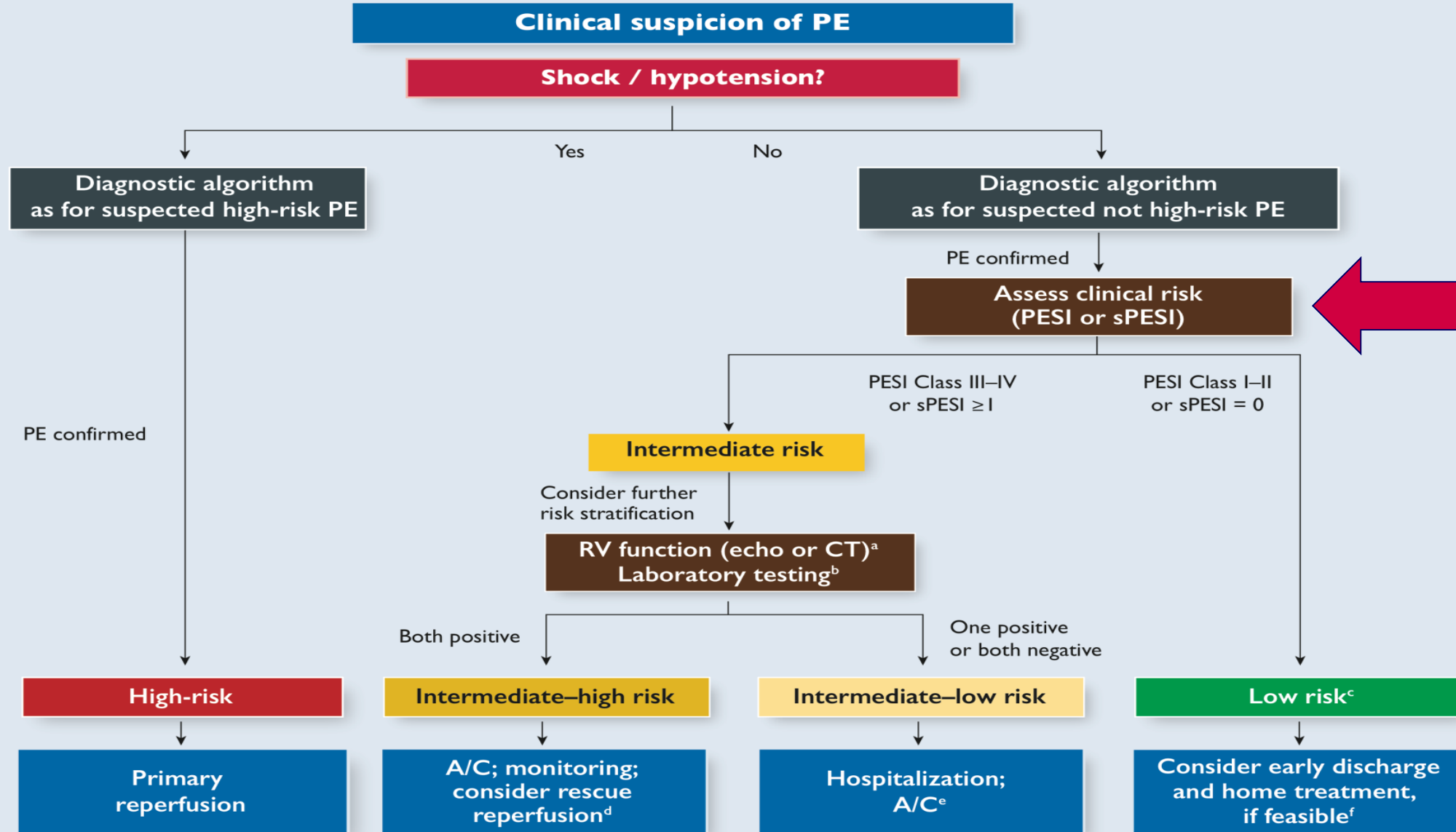
Algorithme diag. EP hémodynamiquement stable



Risk-adjusted management algorithm



Risk-adjusted management algorithm



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.

Prise en charge ambulatoire: critères HESTIA

Critères d'exclusion d'un traitement ambulatoire
Le patient présente-t-il une indication de traitement ambulatoire ?
Une thrombolyse ou embolecléage a-t-il été effectué ?
Hémorragie active ou haut risque de saignement ?
Plus de 24 h d'oxygénothérapie ?
L'embolie pulmonaire a-t-elle été confirmée ?
Douleur intense nécessitant un traitement analgésique ?
Raison médicale ou sociale pour ne pas traiter ambulatoire (infection, cancer, pas d'entourage) ?
Le patient a-t-il une clairance rénale < 30 ml/min ?
Le patient a-t-il une insuffisance cardiaque ?
La patiente est-elle enceinte ?
Le patient a-t-il des antécédents de traitement ambulatoire ?

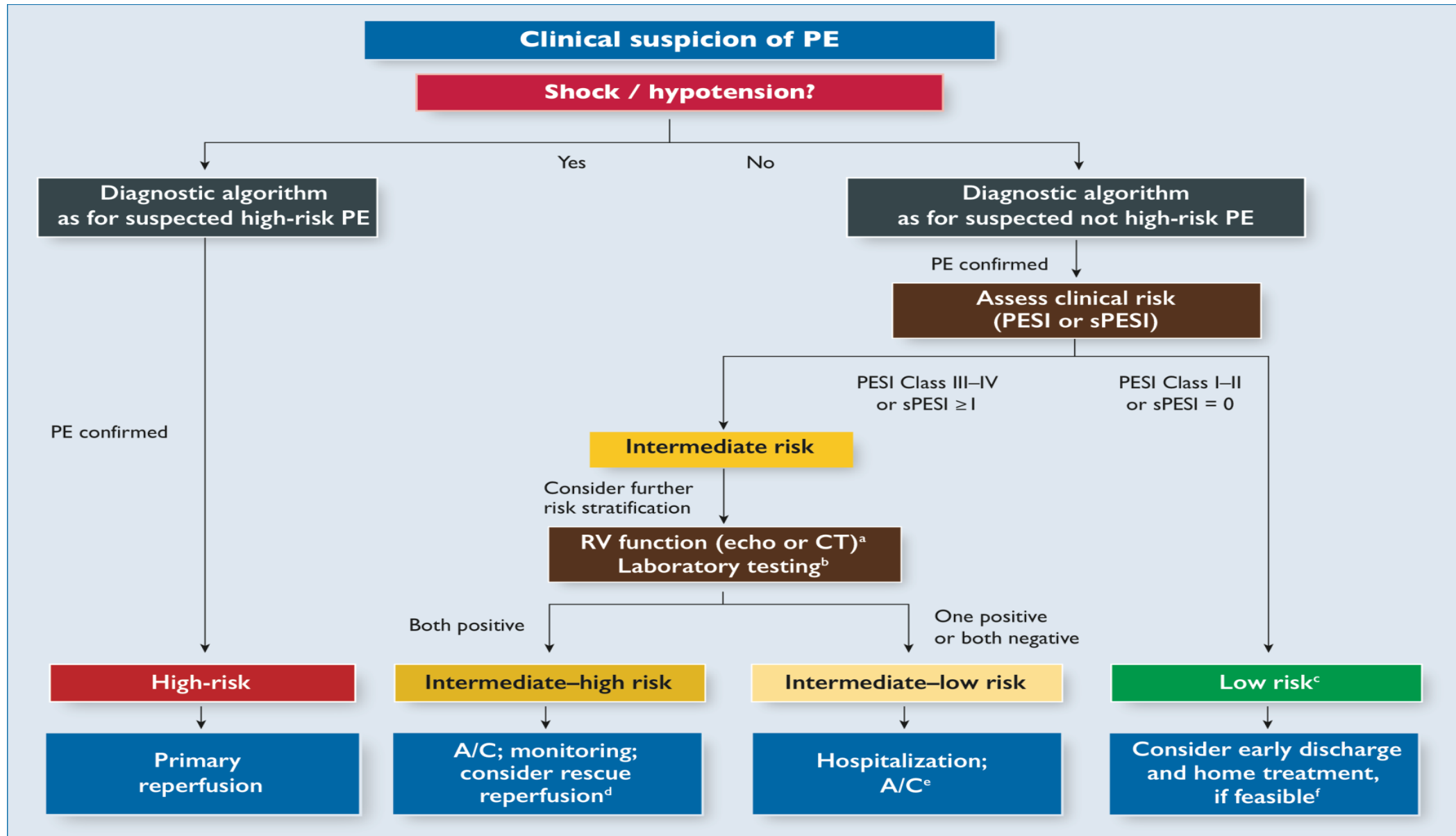
- **51% deemed eligible for home Rx**
 - 2% recurrent VTE
 - 1% all-cause mortality at 3 months of follow-up
 - 0.7% major bleeding at 3 months of follow-up
- Zondag et al., J Thromb Haemost 2011;9:1500-7
- **Hestia not met:**
 - 3 month mortality **9.6%**
- Zondag et al., ERJ 2013;41:588-92

	Oui	Non
	Oui	Non
	Oui	Non
	Oui	Non
	Oui	Non
	Oui	Non
	Oui	Non
	Oui	Non
	Oui	Non
	Oui	Non

Embolie pulmonaire: prise en charge ambulatoire

- 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]
 - ⇒ Etude prospective de validation de score pronostique (sans traitement ambulatoire)
 - ⇒ sPESI=0: 39,6%(178/449).
 - ⇒ Taux de mortalité: 0% [0-2,1%]
 - Importance de la non hospitalisation , chez le sujet âgé
- ➡ 30 à 60% de la dépendance liée à l'hospitalisation

Risk-adjusted management algorithm



Traitement initial

- HBPM
- Fondaparinux
- Dose fixe, adaptée au poids, pas d'adaptation
- Relai précoce par AVK; INR 2-3
- AOD

HNF ssi insuffisance rénale sévère

Insuffisance rénale et sujet âgé

- Ne doivent pas être utilisées en cas d'insuffisance rénale sévère
- Pour les HBPM et les AOD: Cl créatinine < 30 ml/mn
- Formule Cockroft :

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

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

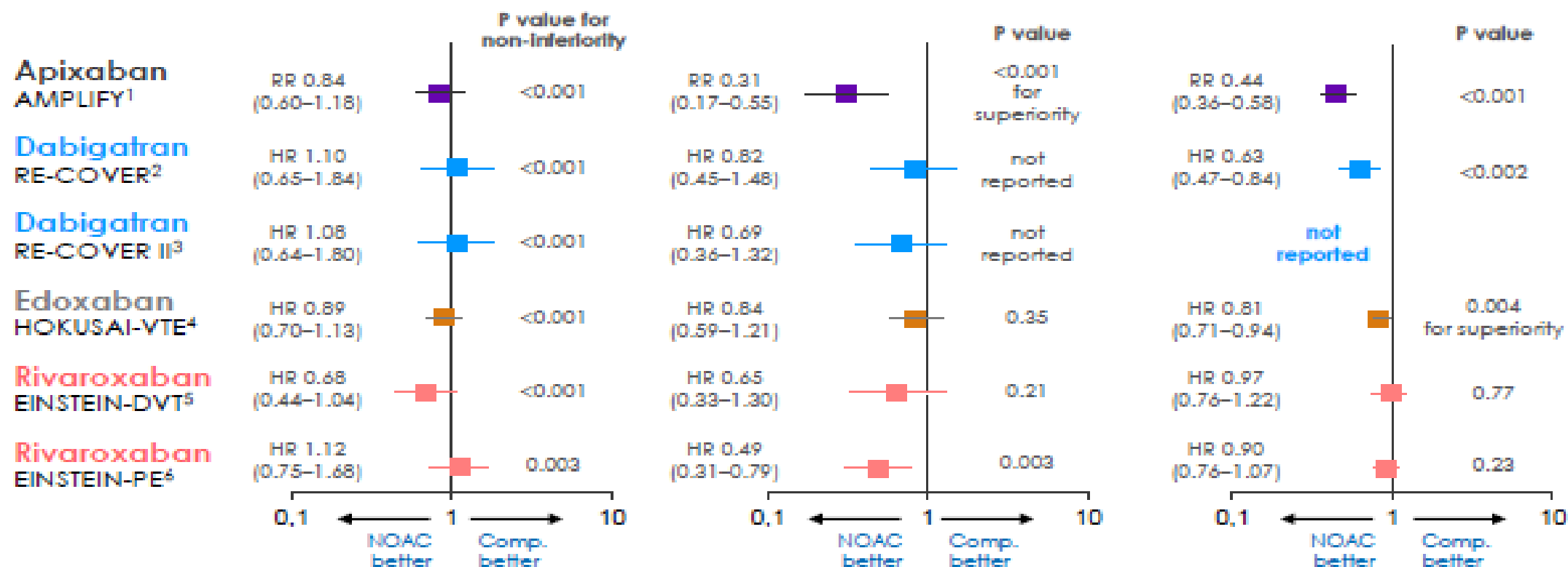
Résultats des essais avec les AOD



Recurrent VTE or VTE-related death

Major bleeding

Major or CRNM bleeding



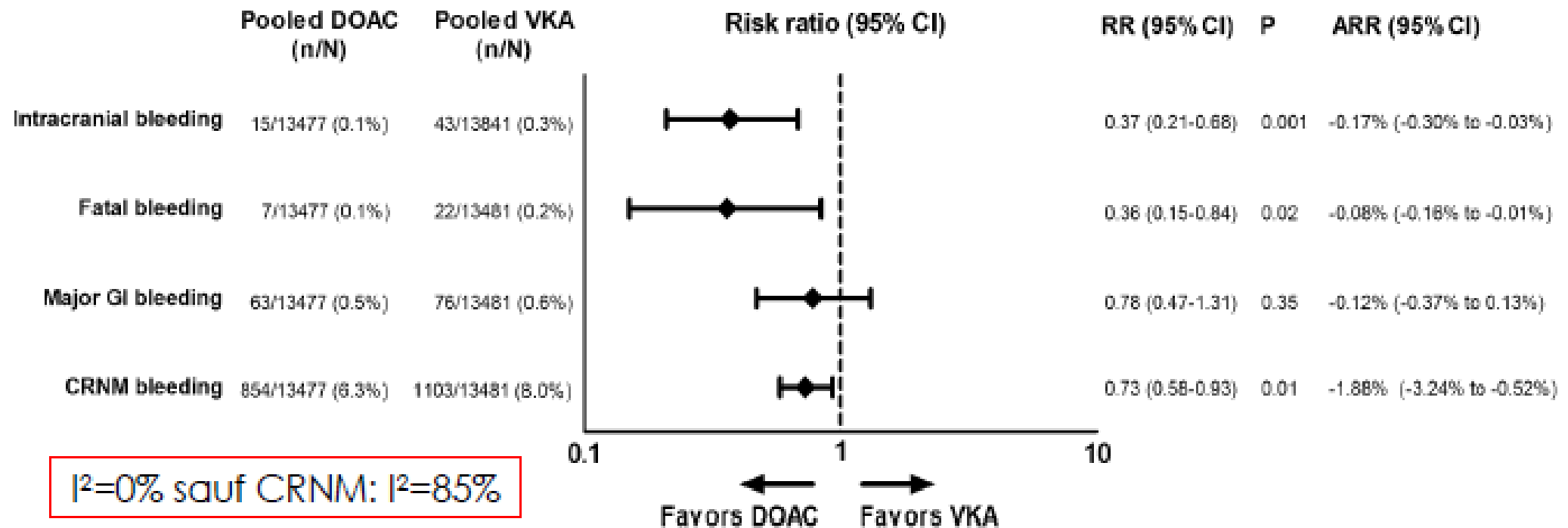
1. Agnelli et al. *N Engl J Med* 2013;369:799-808. 2. Schulman et al. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52; 3. Schulman et al. *Circulation* 2014;129:764-72; 4. Büller et al. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15; 5. Bauersachs et al. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510. 6. Büller et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.

Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials

(*Blood*. 2014;124(12):1968-1975)

Nick van Es,¹ Michiel Coppens,¹ Sam Schulman,² Saskia Middeldorp,¹ and Harry R. Büller¹

Hémorragies intracrâniennes, digestives, mortelles, cliniquement pertinentes non mortelles



AOD et maladie veineuse thrombo-embolique

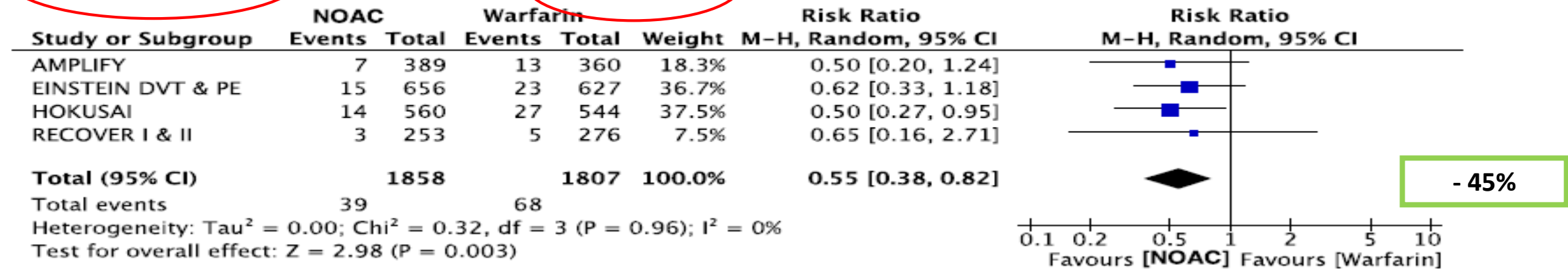
	EINSTEIN poolée (1) (rivaroxaban)	AMPLIFY (2) (Apixaban)	RECOVER I&II (3,4) (Dabigatran)	HOKUSAI (edoxaban) (5)
N = 24 456	N = 8 281	n= 5 396	n= 5 107	N = 8 240
Age (ys)	57 ± 17	57 ± 16	55 ± 16	56 ± 16
≥ 75 ys N = 3 665	N = 1 283 15%	N= 749 14%	N=529 10%	N = 1 104 13%
Cl Creat ≤ 50 ml/mn N = 1699	N= 664 8%	N= 327 6%	N= 167 5%	N= 541 6,6%
exclusion	Cl < 30 ml/min	Cl < 25 ml/min	Cl < 30 ml/min	Cl < 30 ml/min

1. Prins MH *et al*, *Thromb J* 2013; 2A gnelli G *et al*, *N Engl J Med* 2013; 3. Schulman S *et al*, *N Engl J Med* 2009;361:2342–2352; 4. Schulman S *et al*, *Circulation* 2014; 129: 764–772; 5. The Hokusai-VTE investigators. *N Engl J Med* 2013

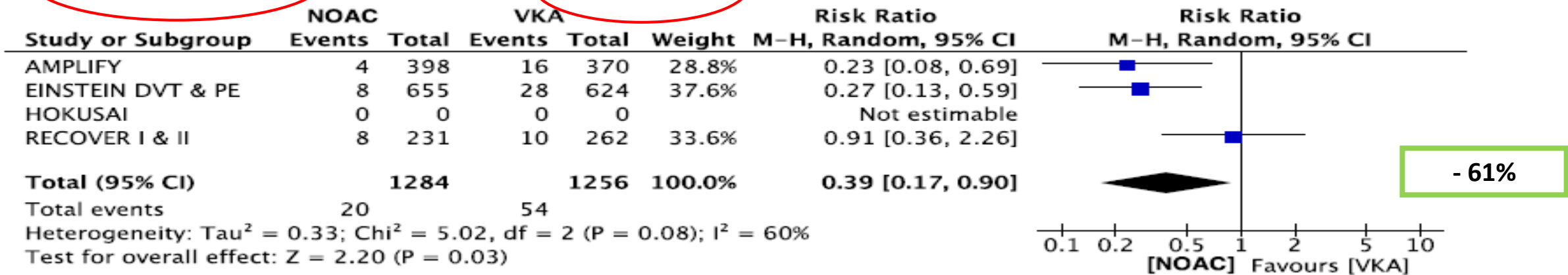
Méta-analyse AOD dans le traitement de la MTEV

Résultats chez le patient âgé

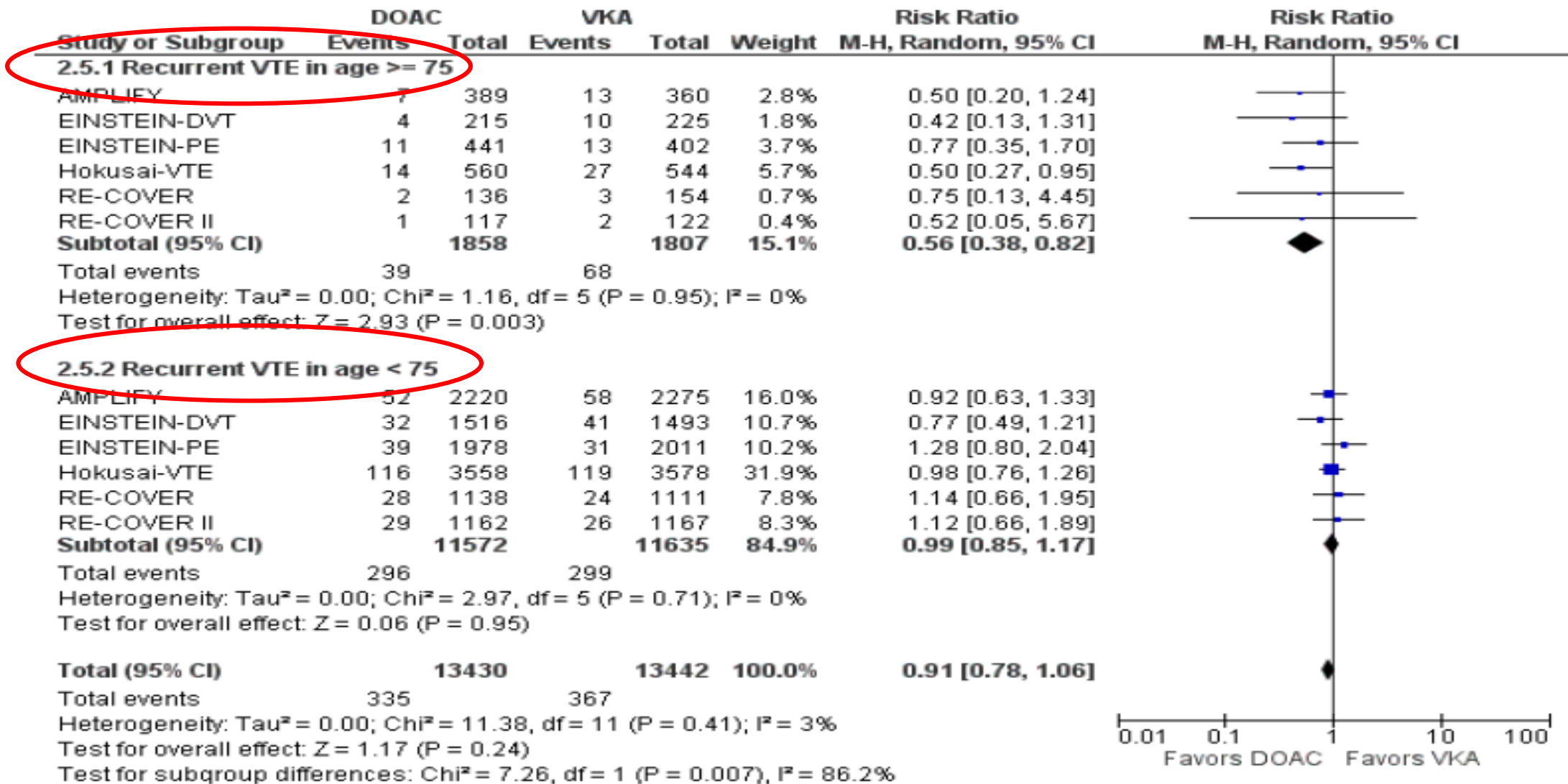
A) VTE recurrence in the subgroup age ≥ 75 years



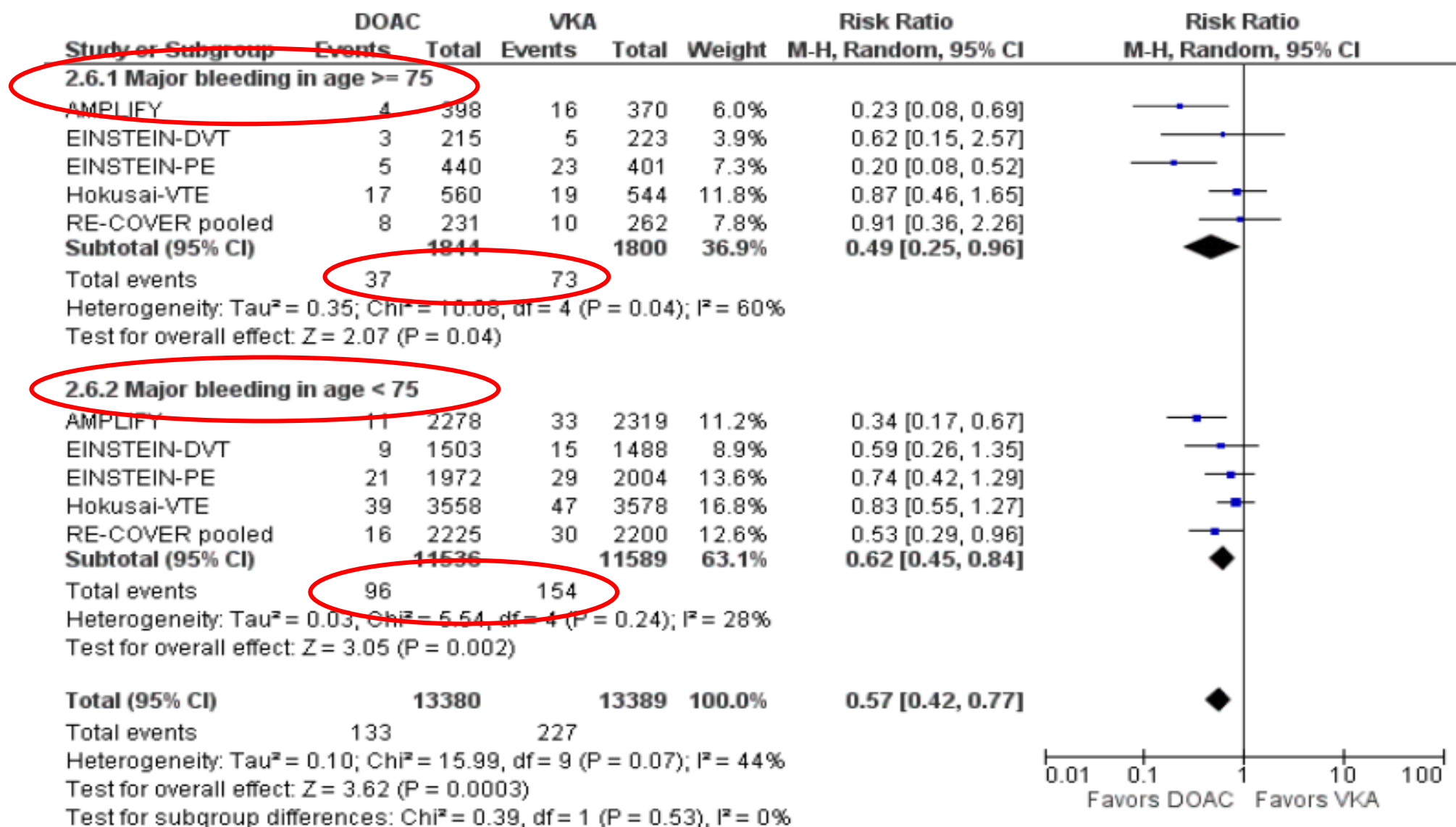
C) Major bleeding in the subgroup age ≥ 75 years



Méta-analyse AOD vs AVK dans le traitement de la MTEV: Efficacité selon l'âge



Méta-analyse AOD vs AVK dans le traitement de la MTEV: Saignements majeurs selon l'âge



MTEV: AOD en 1^{ère} intention

Préviscan a un SMR dégradé

	SMR	ASMR	Place dans stratégie thérapeutique	Taux de remboursement
Préviscan	Modéré dernière intention parmi les AVK	V	1ere intention	30%
Coumadine	Important	V	1ere intention	65%
Sintron	Important	V	1ere intention	65%
Rivaroxaban	Important	V	1ere intention	65%
Apixaban	Important	V	1ere intention	65%

Traitement d'une MTEV: 3 phases



- Traitement initial: dépend de la gravité → HBPM + AVK, AOD dose initiale, thrombolyse
- Traitement d'entretien de 3 à 6 mois → AVK, AOD dose d'entretien, HBPM (cancer actif)
- Extension du traitement: → AVK ou AOD? Aspi~~ne~~
 - Moins bien codifié
 - Recommandations de plus faible grade
 - Pour quels patients?

2016 ACCP Guidelines for VTE Antithrombotic Therapy

	ACCP recommendation	Grade of recommendation
Initial anticoagulation		
Acute DVT or haemodynamically stable PE and no cancer	NOAC preferred to VKA	2B
	LMWH/VKA preferred to LMWH alone	2C
PE with hypotension	Thrombolytic therapy (systemic rather than catheter-directed unless bleeding risk is high)	2B (2C)
DVT or PE with cancer	LMWH suggested over NOAC or VKA	2C
Duration of anticoagulant therapy		
Proximal DVT or PE	3 months recommended over shorter duration	1B
First proximal DVT or PE provoked by surgery	3 months	1B
Unprovoked DVT or PE	Extended therapy if bleeding risk is low/moderate	2B
	3 months if bleeding risk is high	1B
DVT or PE associated with active cancer	Extended therapy recommended over 3 months' therapy	1B (2B if high bleeding risk)

2016 ACCP Guidelines for VTE Antithrombotic Therapy

	ACCP recommendation	Grade of recommendation
Initial anticoagulation		
Acute DVT or haemodynamically stable PE and no cancer	NOAC preferred to VKA	2B
	LMWH/VKA preferred to LMWH alone	2C
PE with hypotension	Thrombolytic therapy (systemic rather than catheter-directed unless bleeding risk is high)	2B (2C)
DVT or PE with cancer	LMWH suggested over NOAC or VKA	2C
Duration of anticoagulant therapy		
Proximal DVT or PE	3 months recommended over shorter duration	1B
First proximal DVT or PE provoked by surgery	3 months	1B
Unprovoked DVT or PE	Extended therapy if bleeding risk is low/moderate	2B
	3 months if bleeding risk is high	1B
DVT or PE associated with active cancer	Extended therapy recommended over 3 months' therapy	1B (2B if high bleeding risk)

Risque de récurrence de MTEV selon l'âge

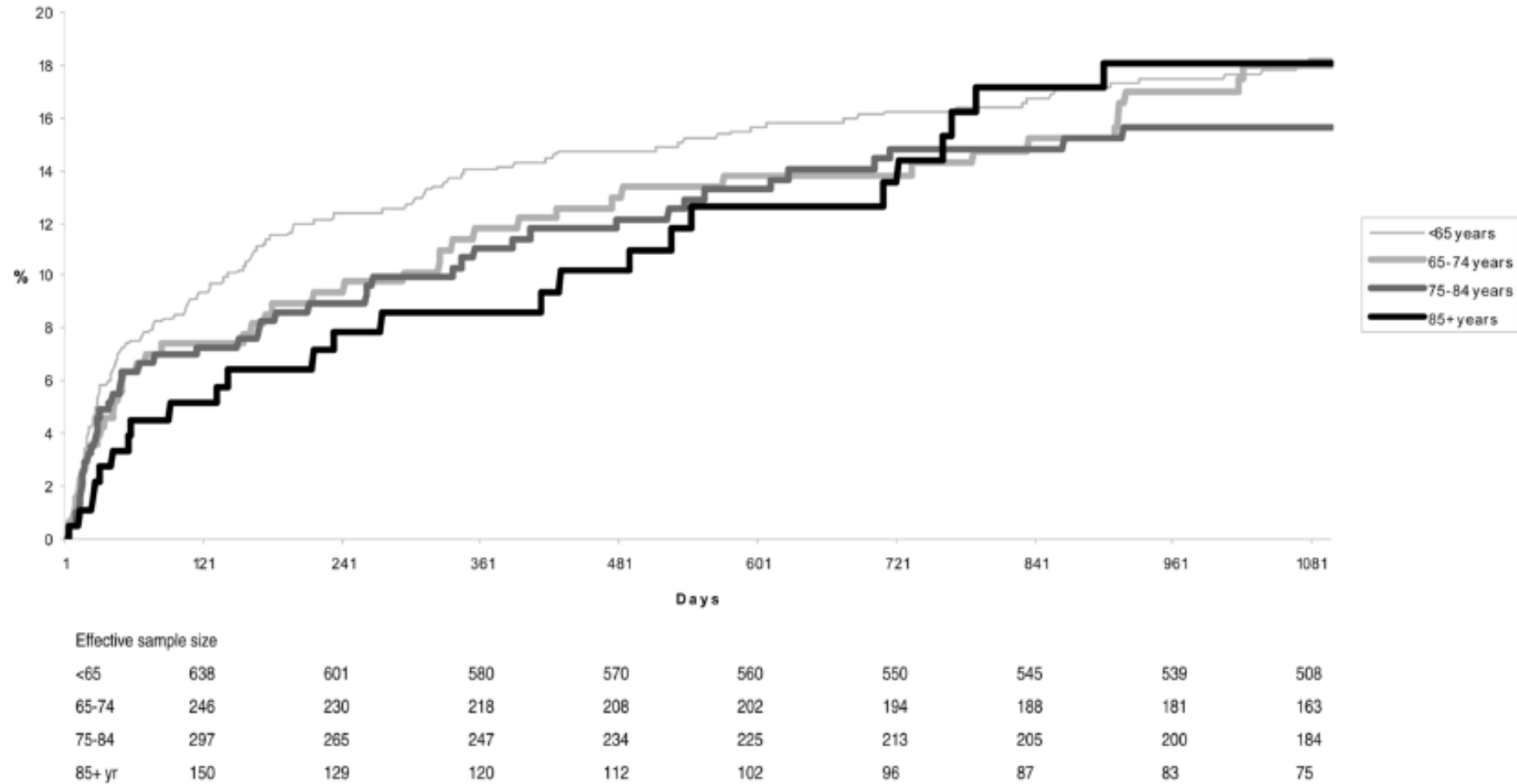
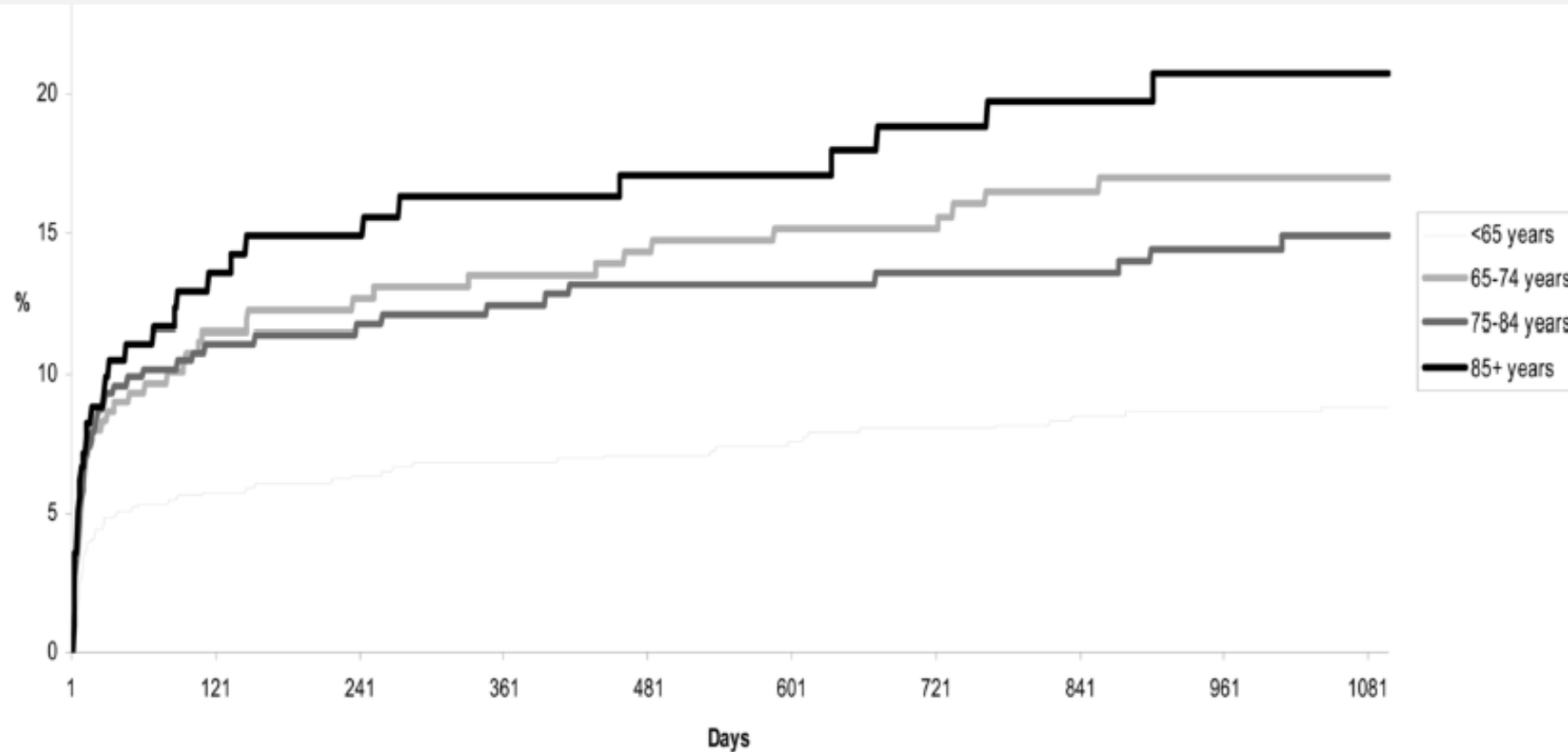


Figure 1.
Cumulative rate of recurrent VTE stratified by age

Risque de saignement majeur selon l'âge

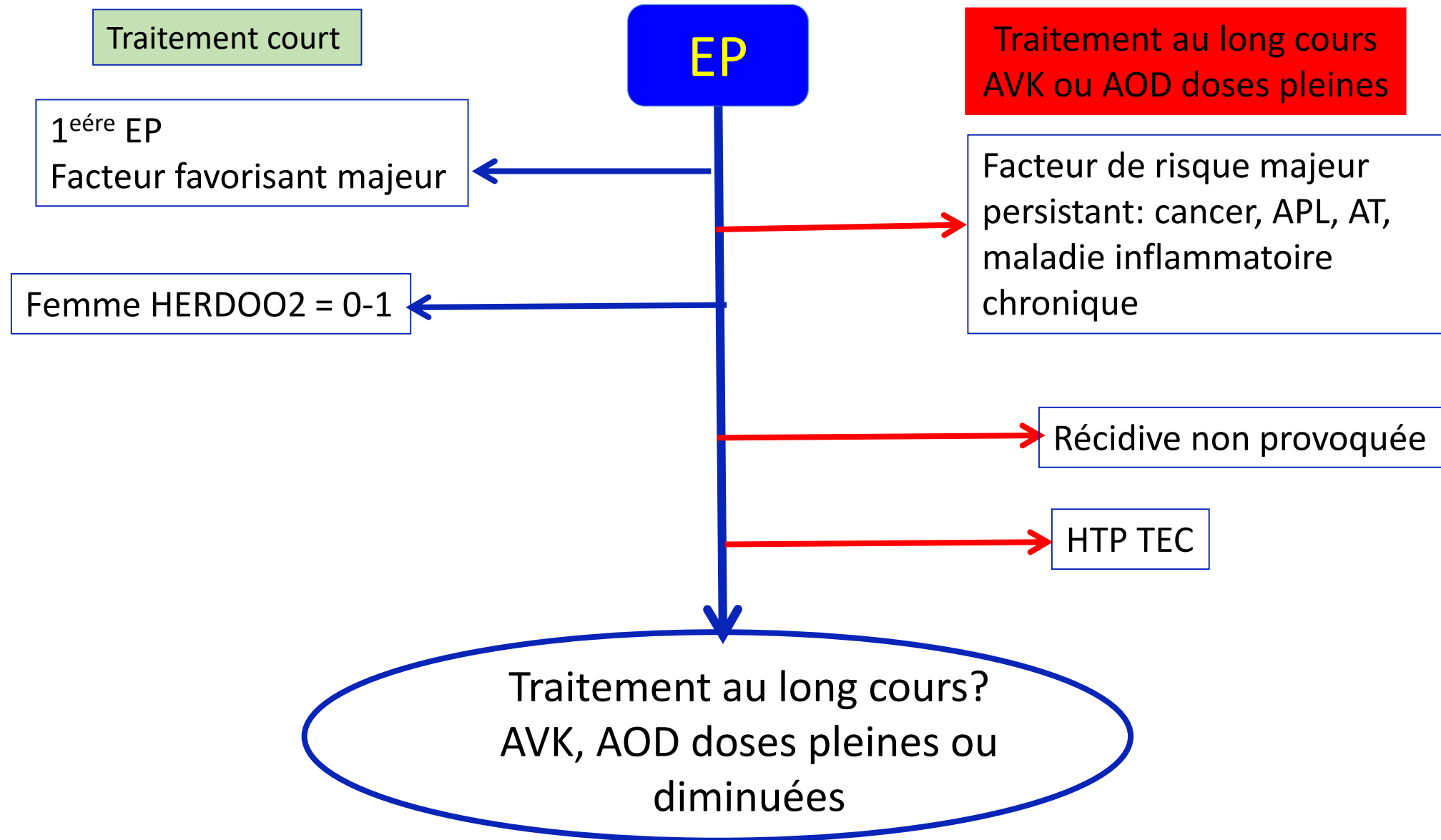


Effective sample size

<65	658	628	615	602	593	583	578	576	548
65-74	238	220	212	203	197	189	182	177	159
75-84	285	258	245	229	221	211	202	197	178
85+ yr	136	117	111	106	98	90	84	81	76

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

Durée du traitement anticoagulant



Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study

BMJ 2017;356:j1065

Marc A Rodger,^{1,2,3} Gregoire Le Gal,^{1,2,3,4} David R Anderson,⁵ Jeannot Schmidt,⁶ Gilles Pernod,⁷ Susan R Kahn,⁸ Marc Righini,⁹ Patrick Mismetti,¹⁰ Clive Kearon,¹¹ Guy Meyer,¹² Antoine Elias,¹³ Tim Ramsay,^{2,3} Thomas L Ortel,¹⁴ Menno V Huisman,¹⁵ Michael J Kovacs,¹⁶ for the REVERSE II Study

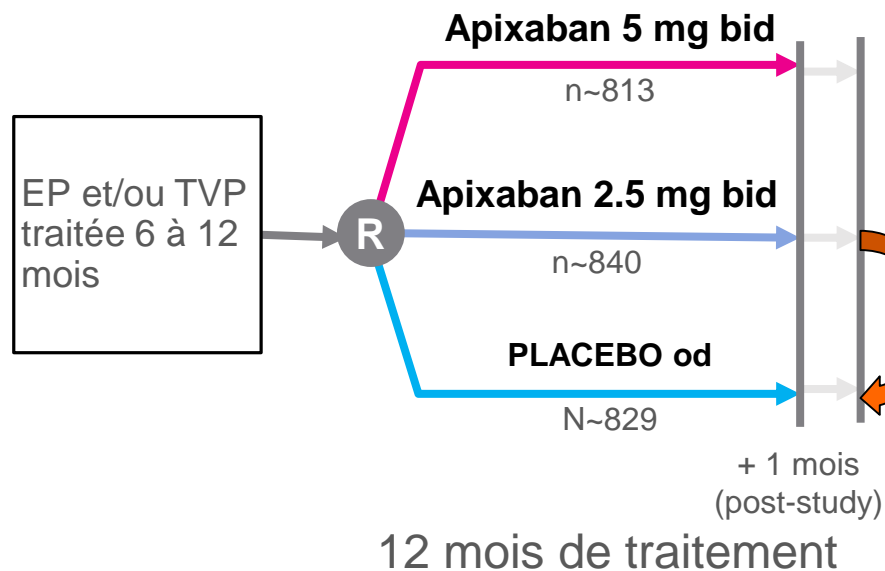
HERDOO2¹	
HOMME	
ou	
FEMME + ≥ 2 items:	
<ul style="list-style-type: none"> - $\hat{\text{A}}\text{ge} \geq 65$ - $\text{DD} \geq 250$ avec anticoagulants - PTS - $\text{BMI} \geq 30$ 	
FEMME HERDOO2 ≤ 1	3%
FEMME HERDOO2 ≥ 2 ou HOMME	7% à 8%



Extension du traitement: patients at “equipoise”

“Amplify-Ext Study”

N~2,488

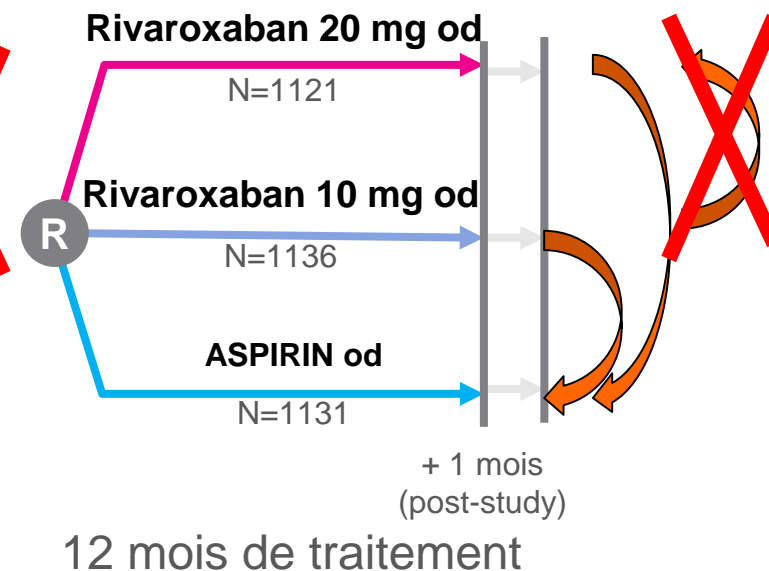


Design: Multicentre, randomized, double-blind, superiority study

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

“Einstein-Choice Study”

N~3,396



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

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

Extension du traitement: patients at “equipoise”

“Amplify-Ext Study”

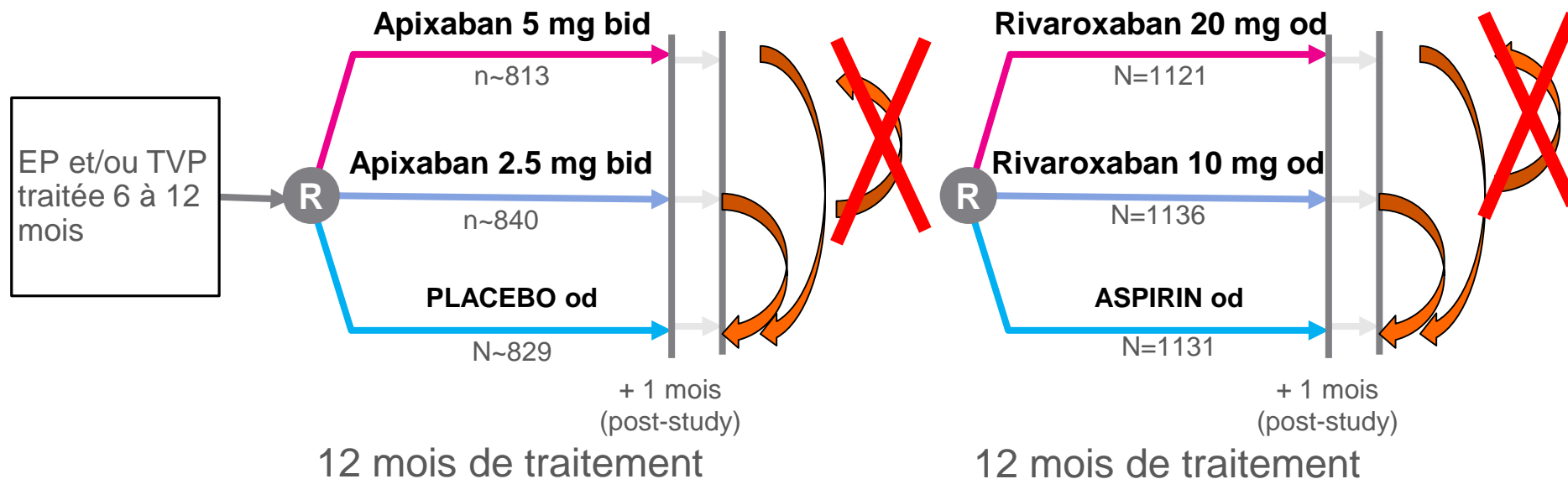
“Einstein-Choice Study”

Age moyen: 56

N~2,488

N~3,396

Age moyen: 59±145

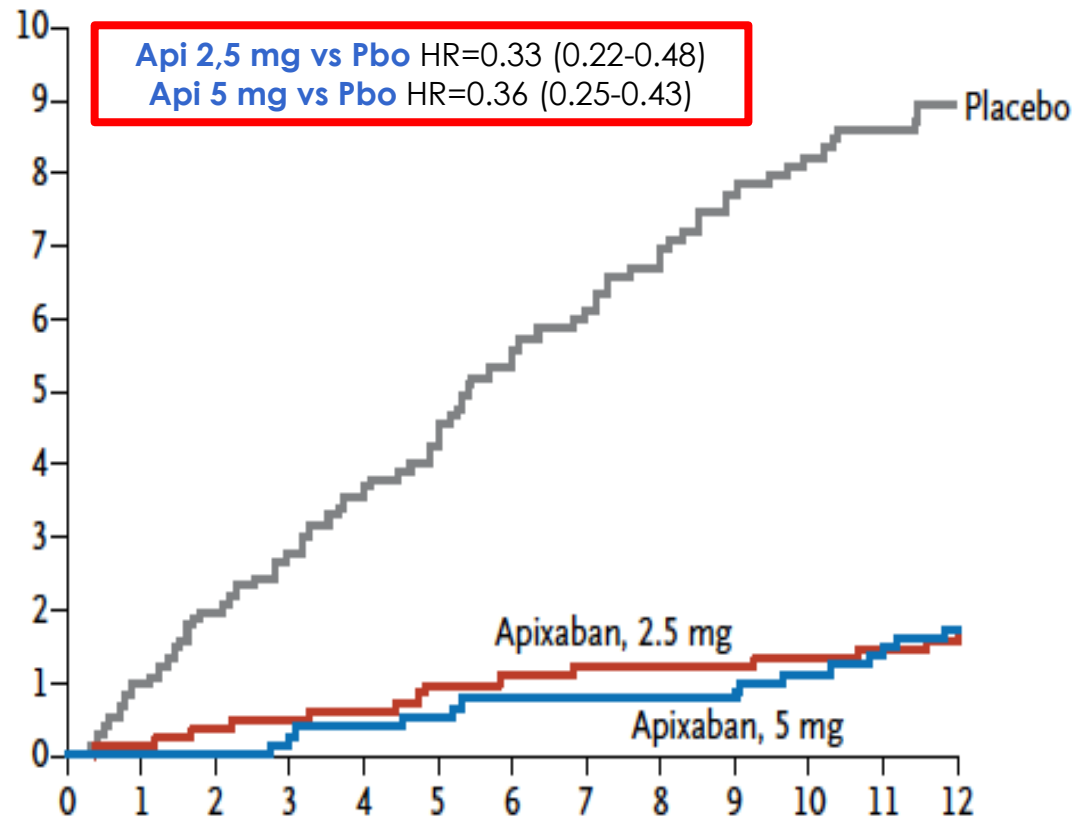


Design: Multicentre, randomized, double-blind, superiority study

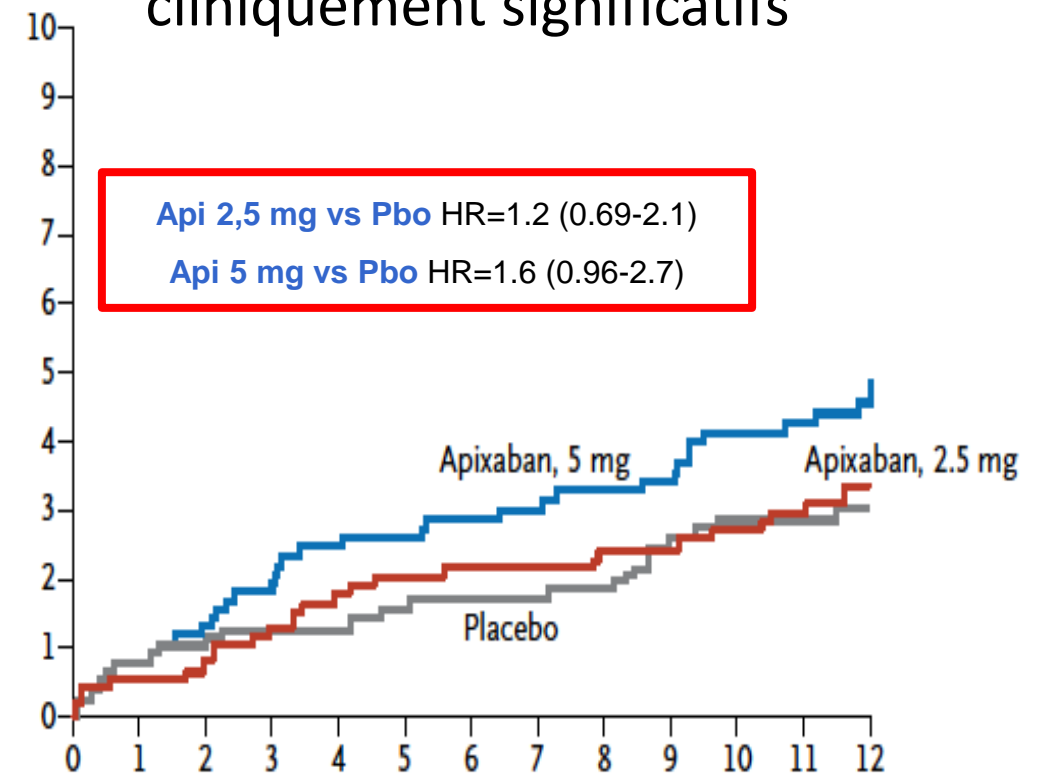
Design: Multicentre, randomized, double-blind, superiority study

Etude AMPLIFY extension: apixaban (2 dosages) vs placebo

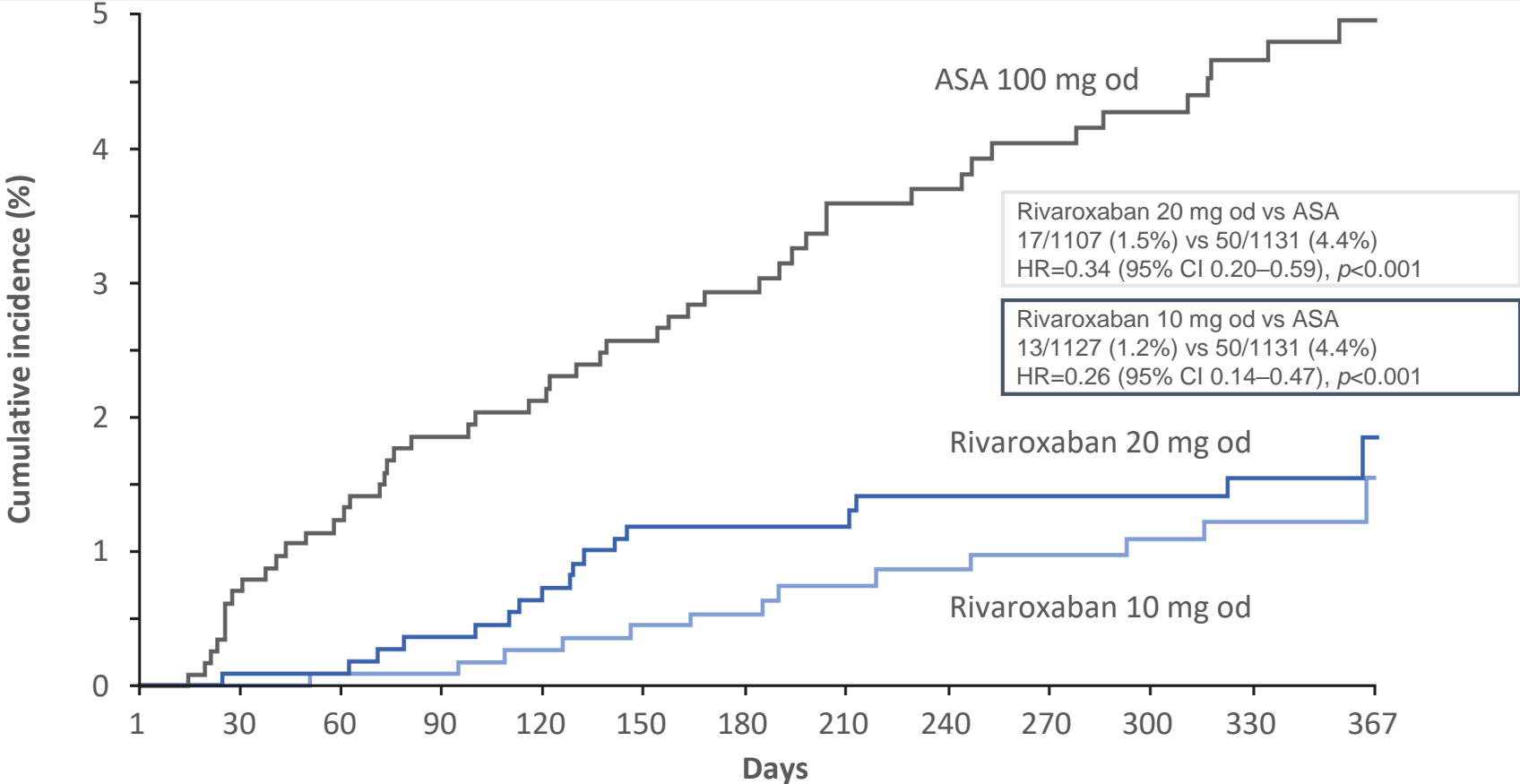
Récidive MTEV



Saignements majeurs et cliniquement significatifs



Both Rivaroxaban Doses Provided Superior Reduction in Recurrent VTE Rates Compared with ASA



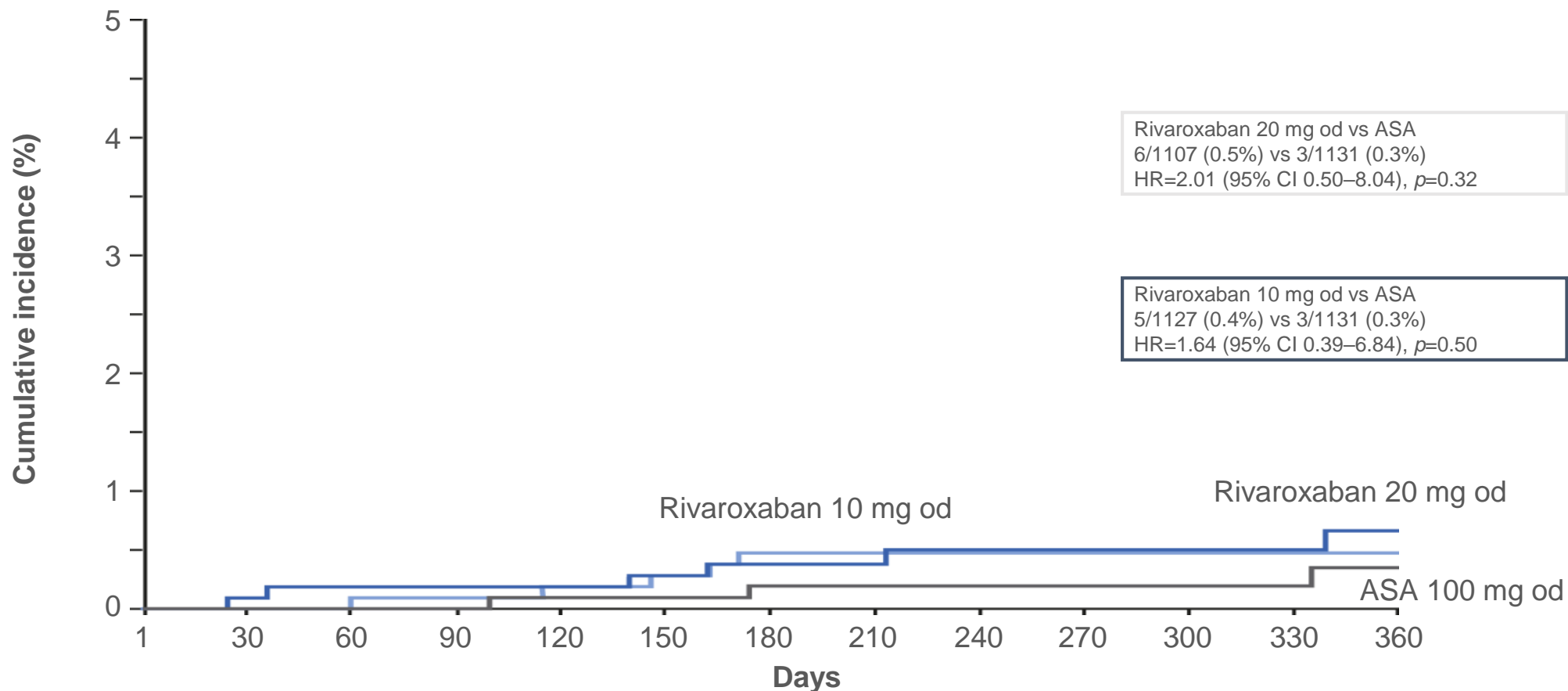
Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
ASA 100 mg od	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

Intention-to-treat analysis

Weitz JI et al, *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518



Rates of Major Bleeding Were $\leq 0.5\%$ and Similar to ASA



Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1081	1063	1048	1036	1024	963	818	801	780	712	642	449
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1103	1080	1070	1058	1046	988	823	812	790	733	653	469
ASA 100 mg od	1131	1096	1075	1058	1040	1023	970	800	791	768	709	645	445

Safety analysis. No events after Day 360 up to Day 480

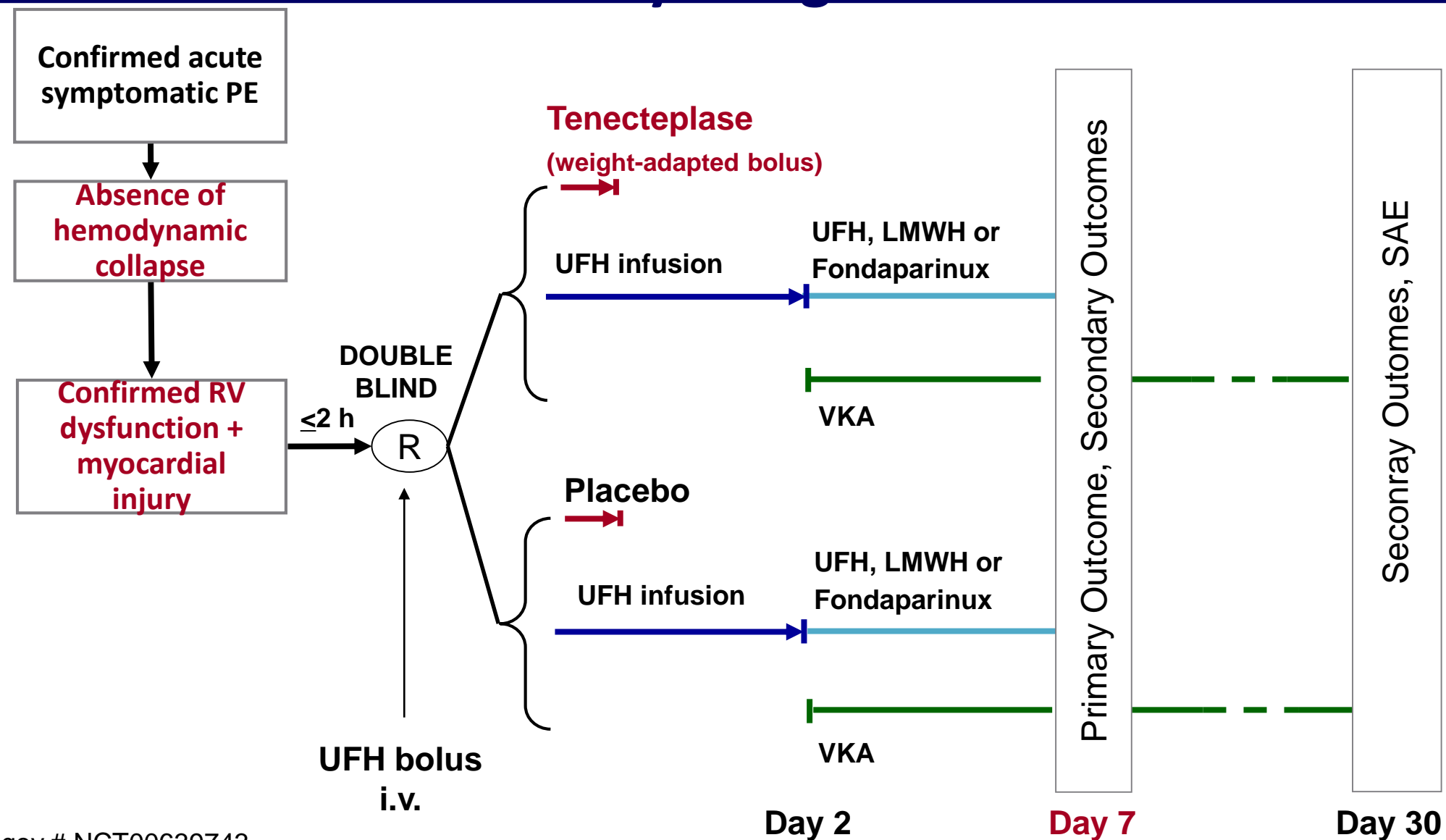
Weitz JI *et al*, *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

Conclusions:

- Fréquence et gravité majorée avec l'âge.
- Stratégie diagnostique:
 - ⇒ Même précision. Même algorithme
 - ⇒ 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

PEITHO: Overview of study design



PEITHO: Primary efficacy outcome

	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

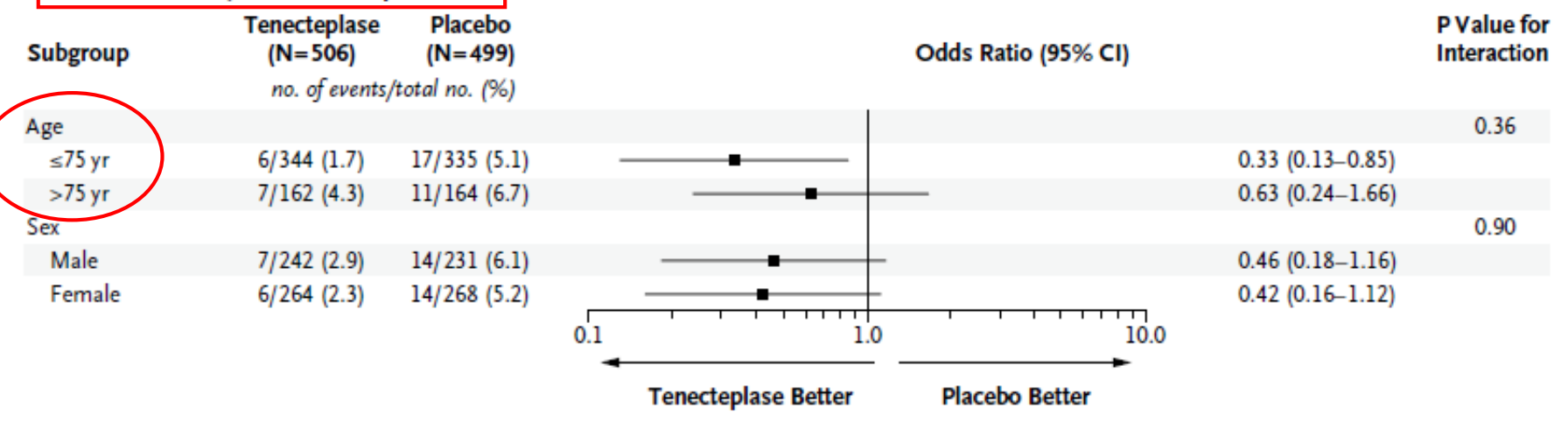
PEITHO: Secondary efficacy outcomes

	Tenecteplase (n=506)		Placebo (n=499)		P value
	n	(%)	n	(%)	
All-cause mortality within 7 days	6	(1.2)	9	(1.8)	0.43
Hemodynamic collapse within 7 days	8	(1.6)	25	(5.0)	0.002

Tolérance

	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		

A Death or Hemodynamic Decompensation



B Major Extracranial Bleeding

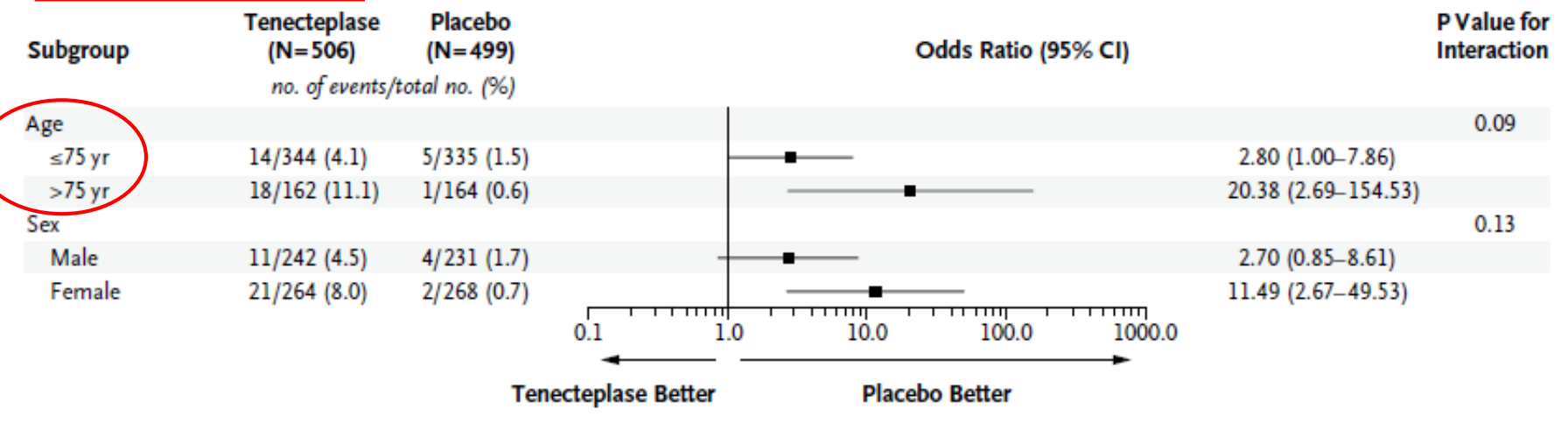


Figure 1. Efficacy and Safety Outcomes in Prespecified Subgroups.
 Panel A shows the primary efficacy outcome (death or hemodynamic decompensation), and Panel B shows a safety outcome (major extracranial bleeding), both within 7 days after randomization.