

Les anti-thrombotiques: les cas difficiles

Les anti-thrombotiques:
des cas difficiles

Anticoagulant + AAP

Anticoagulant + AAP

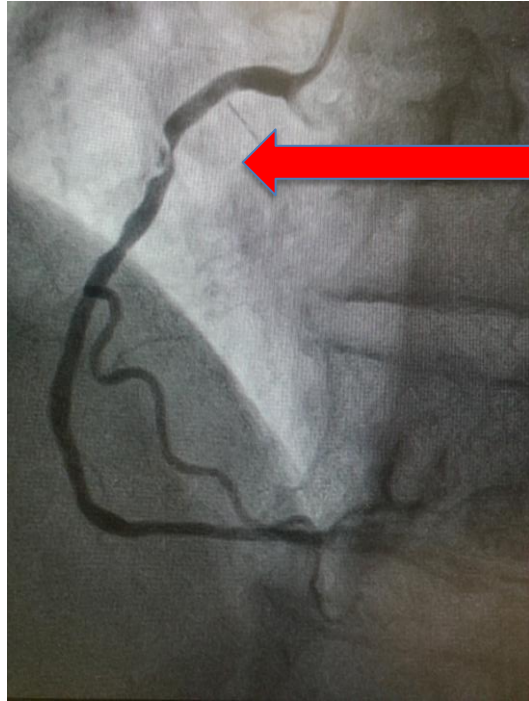
Homme de 72 ans.

CHADS 3

Cl Creat 80 ml/mn



Anticoagulant + AAP



← 6 mois plus tard SCA ST-

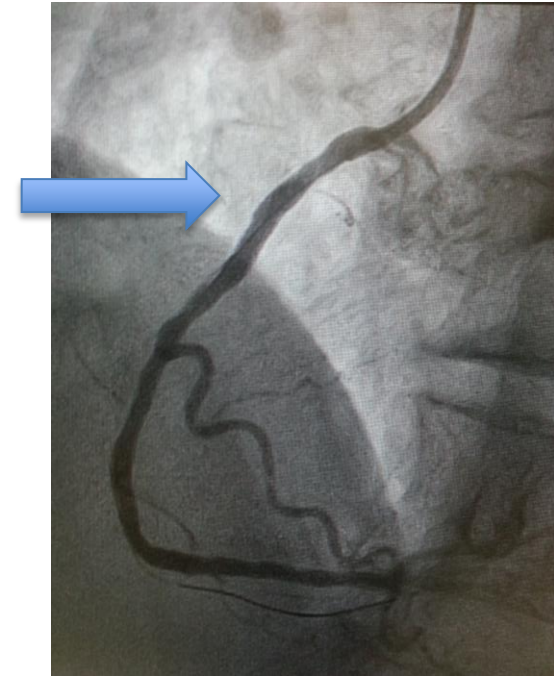
Stent pharmaco-actif

Trt sortie

DABIGATRAN 150 x 2

ASPIRINE 75 mg

TICAGRELOR 90 x 2



Quelle est votre attitude ?

- 1) Vous ne changez rien
- 2) Vous pensez que cette trithérapie n'est pas cohérente avec les données de la littérature.
- 3) Vous ne pouvez pas appliquer les résultats de "WOEST" parce que ça n'est pas dans les reco.
- 4) Le centre a été couillon de mettre un stent actif
- 5) Le Dabigatran aurait dû le protéger d'un SCA

Quelle est votre attitude ?

1) Vous ne changez rien

2) Vous pensez que cette trithérapie n'est pas cohérente avec les données de la littérature.

3) Le centre a été couillon de mettre un stent actif

4) Le Dabigatran aurait dû le protéger d'un SCA

5) Vous revenez aux AVK

Quelle est votre attitude ?

- 1) Vous ne changez rien
- 2) Vous pensez que cette trithérapie n'est pas cohérente avec les données de la littérature.**
- 3) Le centre a été couillon de mettre un stent actif
- 4) Le Dabigatran aurait du le protéger d'un SCA
- 5) Vous revenez aux AVK

? Données de la littérature ?

NACO (dose pleine) + Aspirine + Nouveaux AAP
=
0

Expérimentation non déclarée
Essai clinique sans l'aval CCPRB
....Inconscience
Dangereux et répréhensible



Triple thérapie anti-thrombotique **Aspirine + Prasugrel + AVK**

Sarafoff N et al JACC Mars 2013 On line

Stent et Indication d'AVK

	Asp + Prasu + AVK (n=21)	Asp + Clopi +AVK (n=356)
Saignements majeurs	28.6%	6.7%

Dabigatran + AAP dans RELY

Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial

Antonio L. Dans, MD, MSc; Stuart J. Connolly, MD; Lars Wallentin, MD, PhD; Sean Yang, MSc;
Juliet Nakamya, PhD; Martina Brueckmann, MD; Michael Ezekowitz, MBChB, DPhil;
Jonas Oldgren, MD, PhD; John W. Eikelboom, MD; Paul A. Reilly, PhD;
Salim Yusuf, DPhil, FRCPC, FRSC

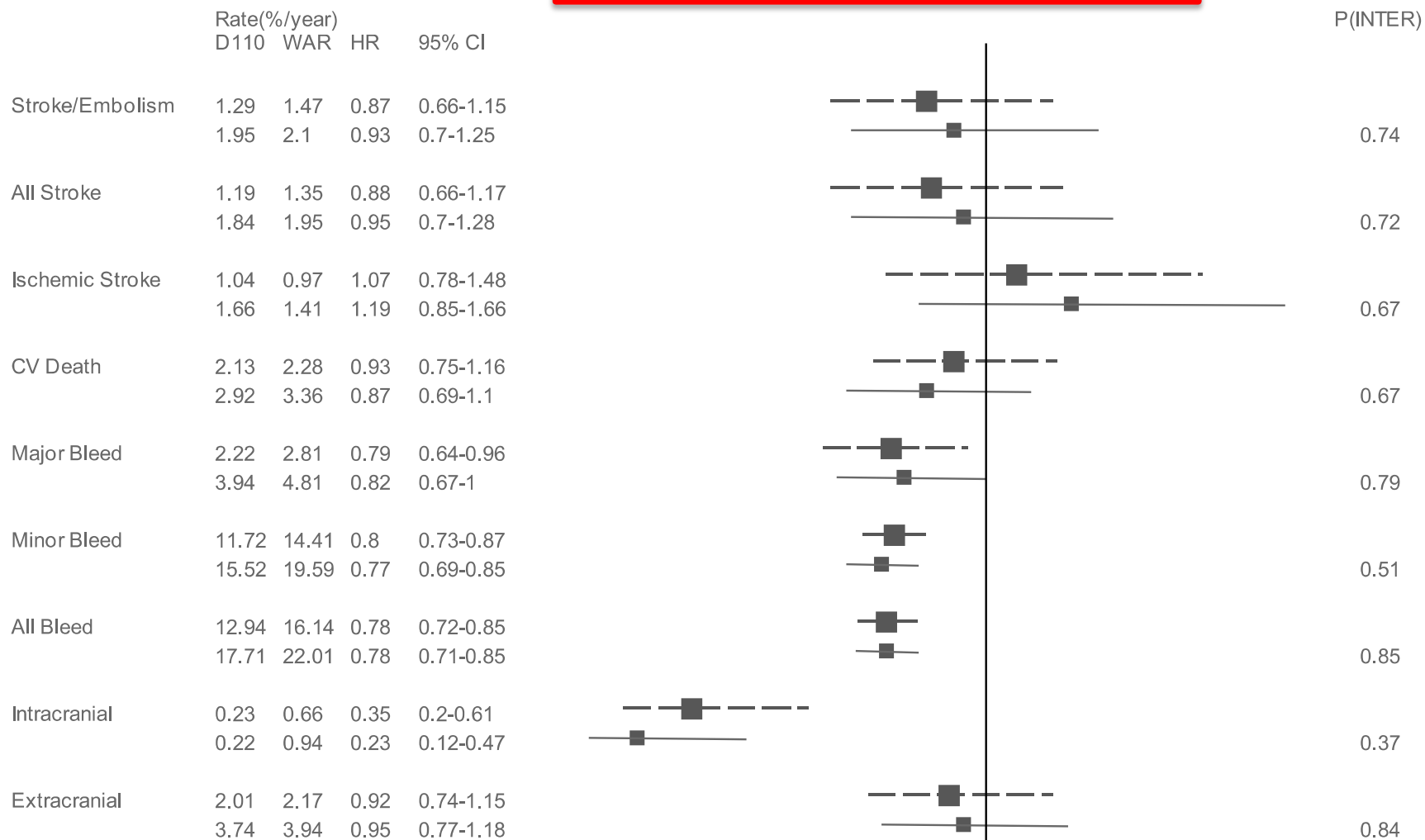
(*Circulation.* 2013;127: 634-640.)

Dabigatran + AAP dans RELY

Table 1. Prevalence of Antiplatelet Use at Baseline and at 4 Landmark Periods Throughout the Study

Landmark Period	DE110, n/N (%)	DE150, n/N (%)	Warfarin, n/N (%)
Day 180	1626/5901 (27.6)	1569/5966 (26.3)	1592/5909 (26.9)
Day 360	1605/5778 (27.8)	1521/5833 (26.1)	1561/5784 (27.0)
Day 540	1301/4693 (27.7)	1269/4759 (26.7)	1262/4685 (26.9)
Day 720	876/3204 (27.3)	886/3285 (27.0)	849/3164 (26.8)

Dabigatran110 vs. WARFARIN



 No Antiplatelet
 Antiplatelet

0.25 0.50 0.75 1.00 1.25 1.50 1.75
 Dabigatran better Warfarin better

Dabigatran150 vs. WARFARIN

	Rate(%/year)		HR	95% CI
	D150	WAR		
Stroke/Embolism	0.77	1.47	0.52	0.38-0.72
	1.68	2.1	0.8	0.59-1.08
All Stroke	0.68	1.35	0.5	0.36-0.7
	1.57	1.95	0.81	0.59-1.1
Ischemic Stroke	0.57	0.97	0.59	0.4-0.86
	1.32	1.41	0.94	0.66-1.34
CV Death	2.07	2.28	0.91	0.73-1.13
	2.63	3.36	0.78	0.61-0.99
Major Bleed	2.65	2.81	0.94	0.78-1.15
	4.41	4.81	0.93	0.76-1.12
Minor Bleed	13.41	14.41	0.94	0.86-1.02
	17.24	19.59	0.89	0.81-0.98
All Bleed	14.86	16.14	0.92	0.85-1
	19.4	22.01	0.89	0.81-0.97
Intracranial	0.24	0.66	0.36	0.21-0.63
	0.44	0.94	0.47	0.28-0.8
Extracranial	2.41	2.17	1.11	0.9-1.38
	4.04	3.94	1.04	0.85-1.28

P(INTER)

0.06

0.04

0.08

0.36

0.87

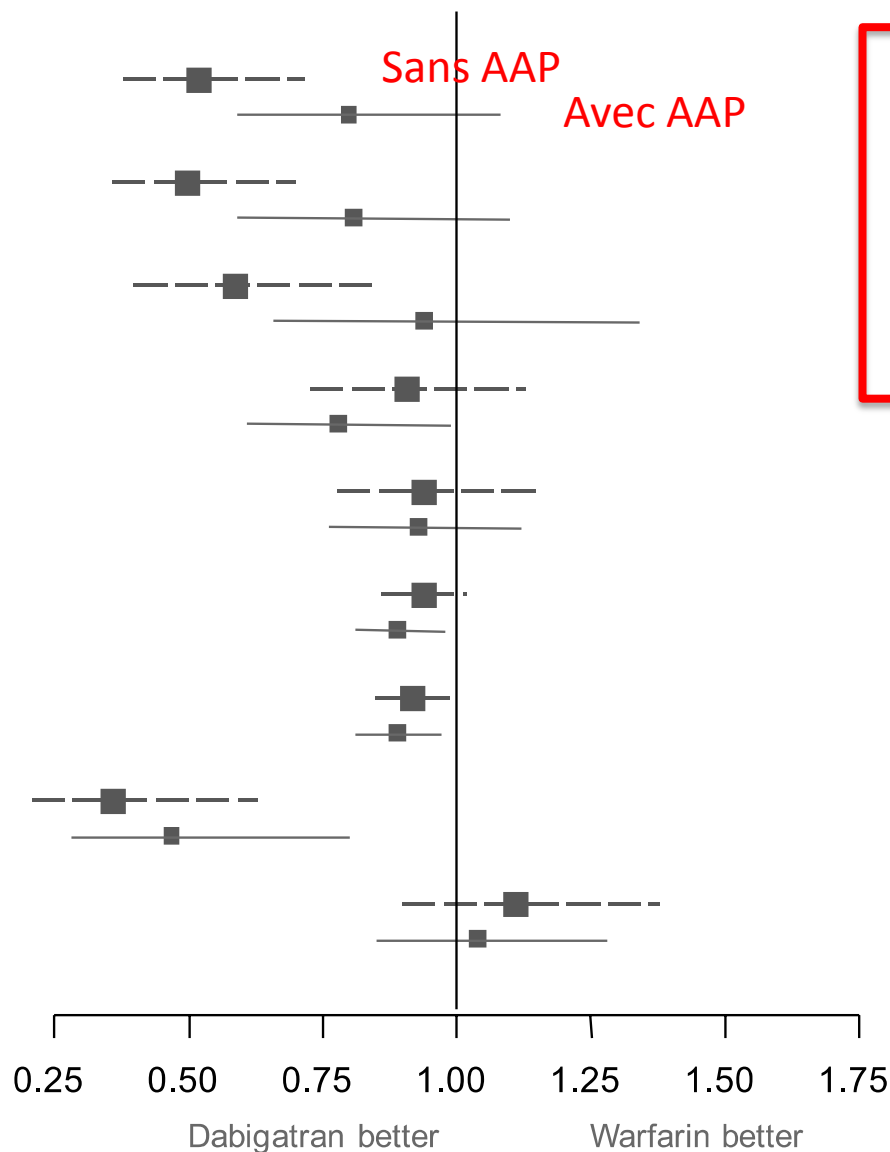
0.39

0.5

0.53

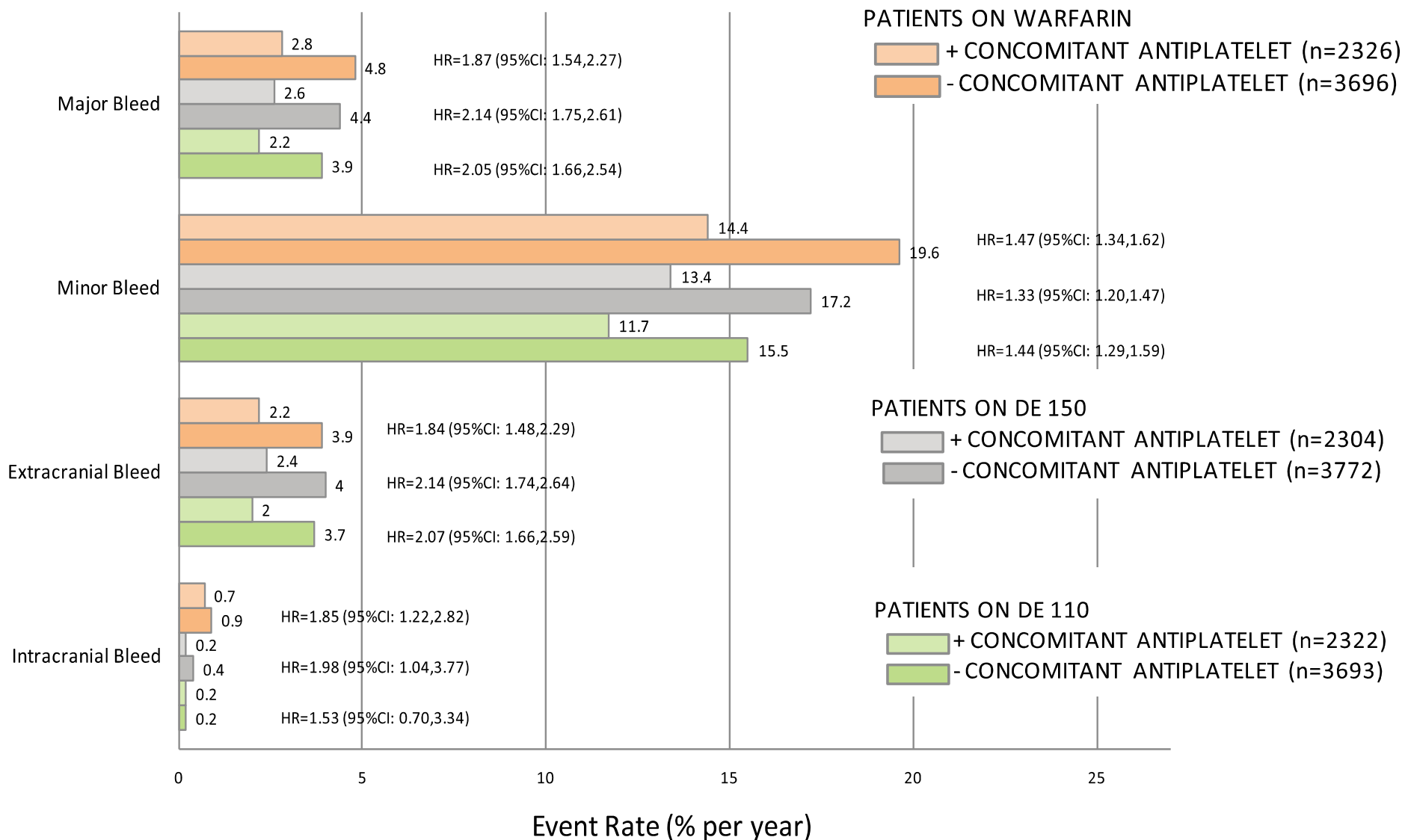
0.64

— — No Antiplatelet
— — Antiplatelet



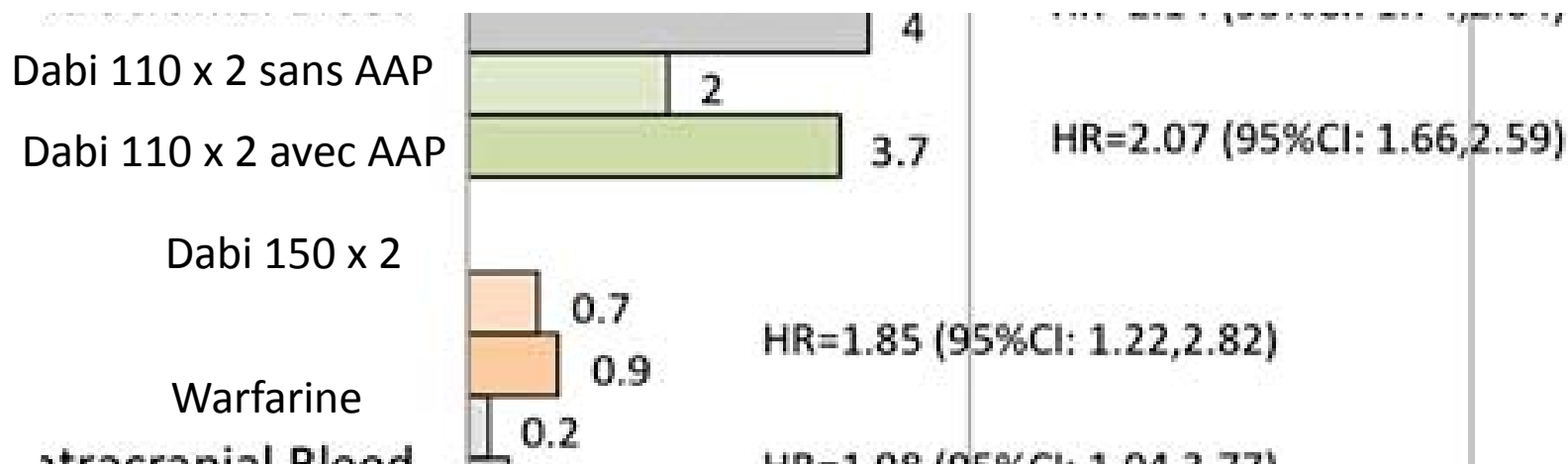
Dabigatran + AAP dans RELY

Saignements majeurs

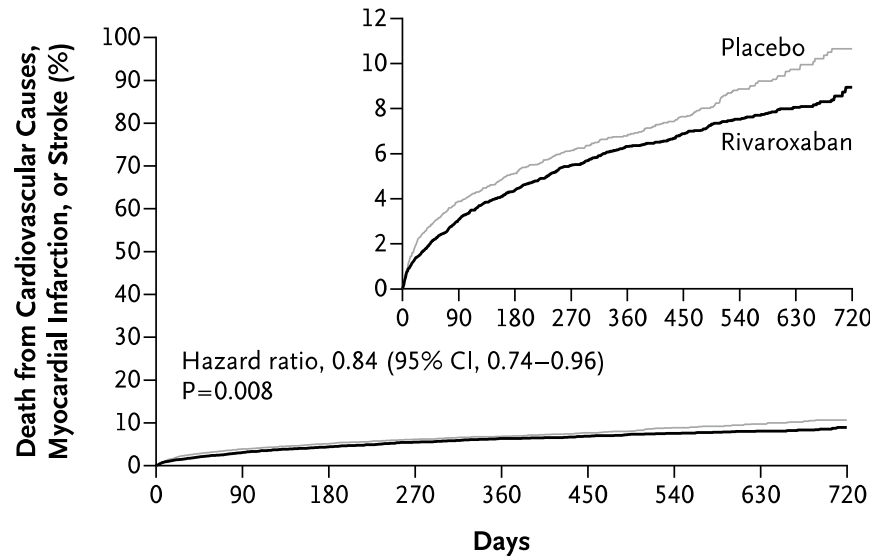


Dabigatran + AAP dans RELY

Saignements majeurs

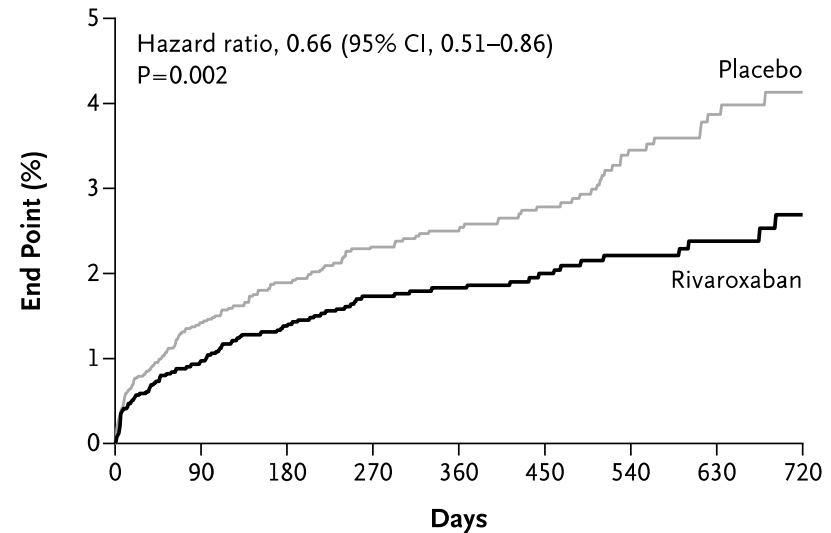


Rivaroxaban + Aspirine + Clopi dans TIMI-51



No. at Risk									
Rivaroxaban	10,229	8817	7797	6324	5137	3967	2830	1747	831
Placebo	5,113	4437	3974	3253	2664	2059	1460	878	421

C Death from Cardiovascular Causes, 2.5 mg Twice Daily



15 000 pts

2.5 mg x 2 et 5mg x 2 (pas la dose de la FA)

TIMI-51: les saignements

	Rivaroxaban	Placebo
Saignements majeurs	2.1%	0.6%

Quelle est votre attitude ?

- 1) Vous ne changez rien
- 2) Vous pensez que cette trithérapie n'est pas cohérente avec les données de la littérature.
- 3) Vous ne pouvez pas appliquer les résultats de “WOEST” parce que ça n'est pas dans les reco.**
- 4) Le centre a été couillon de mettre un stent actif
- 5) Le Dabigatran aurait dû le protéger d'un SCA

RECO 2012

pour un patient sous AVK avec SCA

- Tri-thérapie: Aspirine + Clopi + AVK ?
- Sur une courte période
- INR “limite” bas de la fourchette thérapeutique
- Pas de stent actif
- Voie Radiale.

Ref pour valider cette attitude = 0

Ref pour argumenter le risque hémorragique +++

Routine therapies in the acute, subacute and long term phase of STEMI

Recommendations	Class	Level
In patients with left ventricular thrombus, anticoagulation should be instituted for a minimum of 3 months.	Ila	B
In patients with a clear indication for oral anticoagulation (e.g. atrial fibrillation with CHA ₂ DS ₂ -VASc Score ≥ 2 or mechanical valve prosthesis), oral anticoagulation must be implemented in addition to antiplatelet therapy.	I	C
In patients require triple antithrombotic therapy, combining DAPT and OAC, e.g. because of stent placement and an obligatory indication for OAC, the duration of dual antiplatelet therapy should be minimized to reduce bleeding risk.	I	C
In selected patients who receive aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered if the patient is at low bleeding risk.	Ilb	B
DAPT should be used up to 1 year in patients with STEMI who did not receive a stent.	Ila	C
Gastric protection with a proton pump inhibitor should be considered for the duration of DAPT therapy in patients at high risk of bleeding.	Ila	C

WOEST

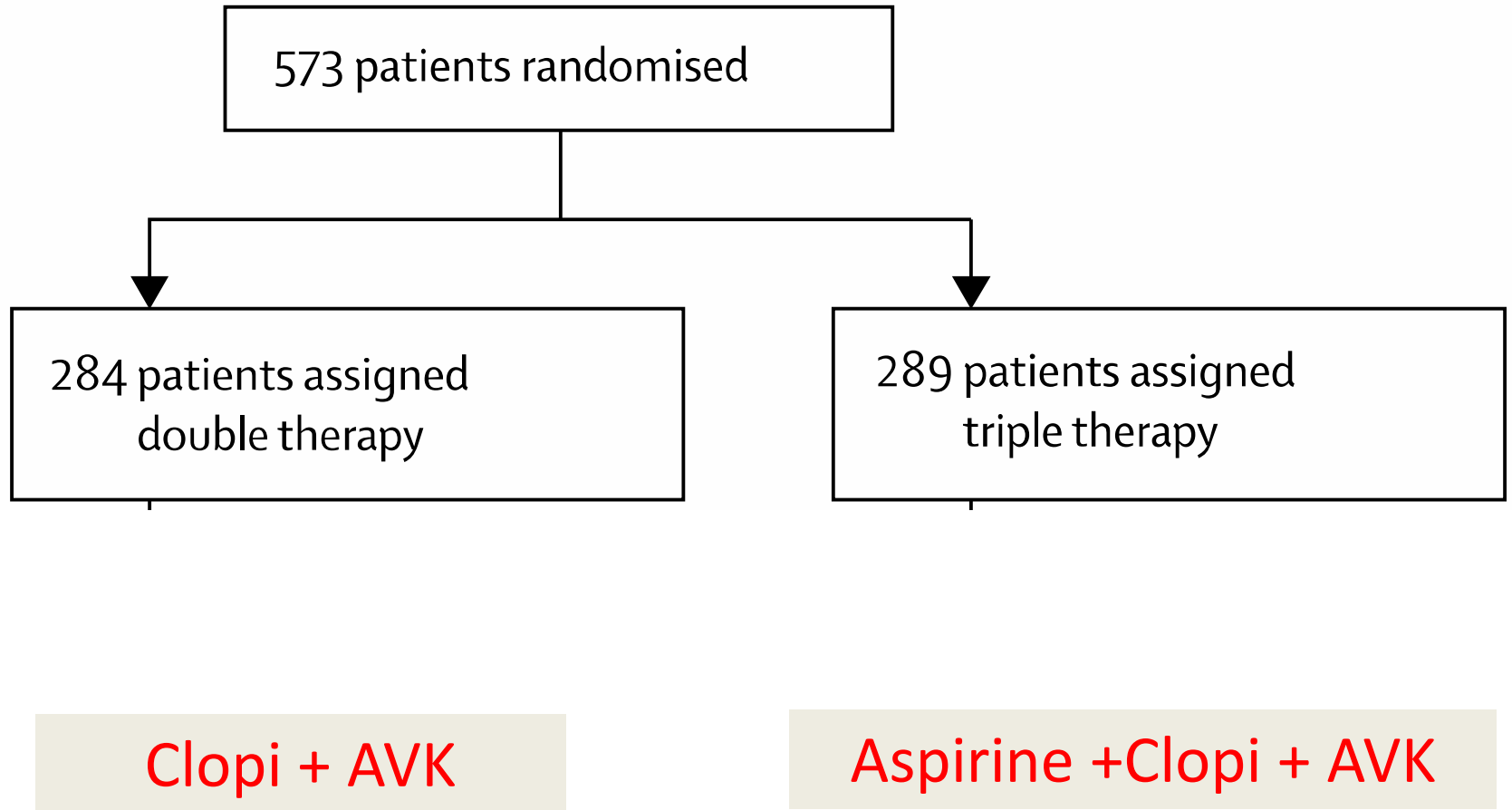
Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial

Willem J M Dewilde, Tom Oirbans, Freek W A Verheugt, Johannes C Kelder, Bart J G L De Smet, Jean-Paul Herrman, Tom Adriaenssens, Mathias Vrolix, Antonius A C M Heestermans, Marije M Vis, Jan G P Tijssen, Arnoud W van 't Hof, Jurriën M ten Berg, for the WOEST study investigators

Published **Online**

February 13, 2013

WOEST: design



WOEST

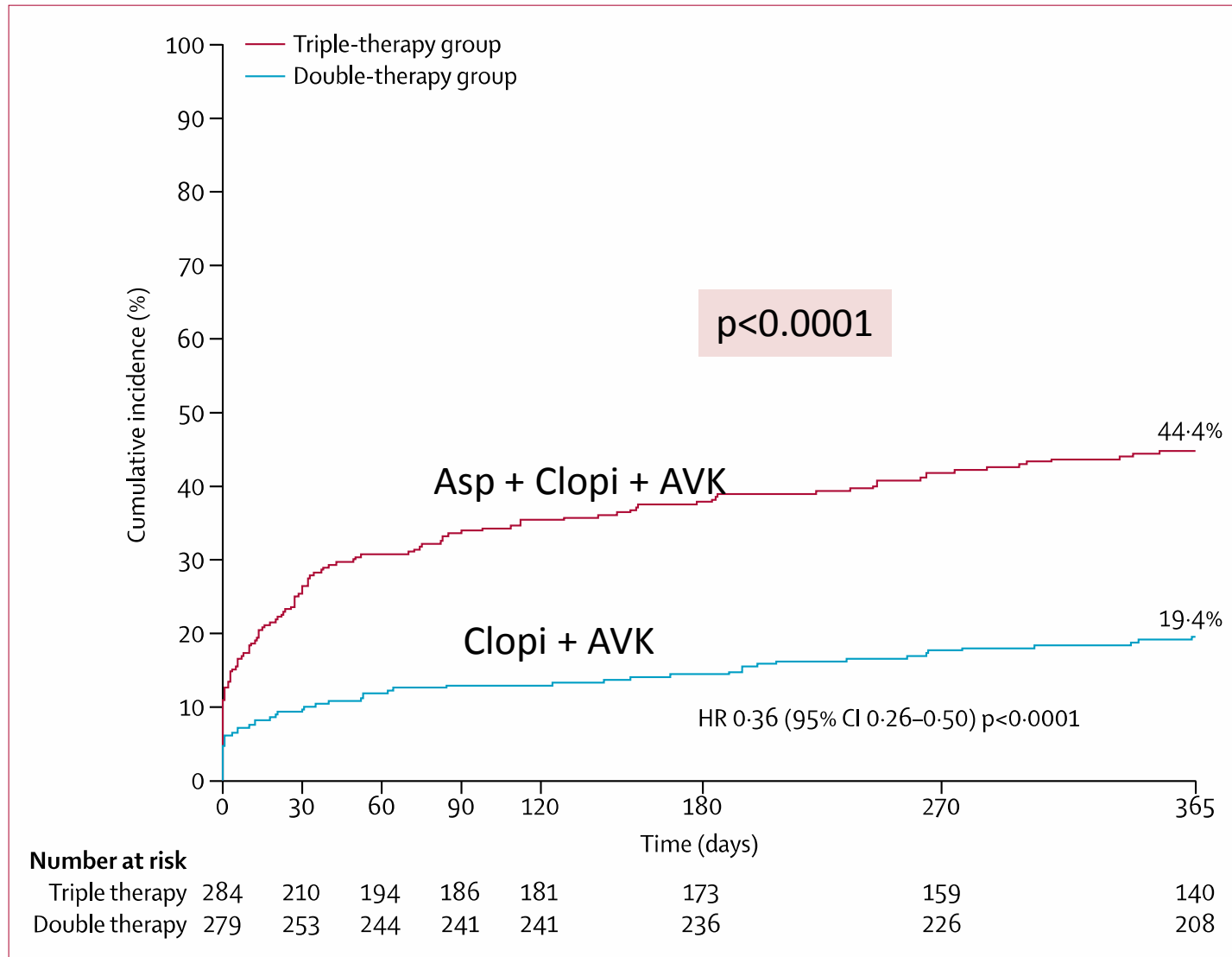


Figure 2: Incidence of the primary endpoint (any bleeding)

HR=hazard ratio.

WOEST: Quelles indications d'AVK ?

	Double therapy (n=279)	Triple therapy (n=284)
(Continued from previous column)		
Indication for oral anticoagulation		
Atrial fibrillation/atrial flutter	164/236 (69%)	162/234 (69%)
Mechanical valve	24/236 (10%)	25/234 (11%)
Other (eg, apical aneurysm, pulmonary embolus, PAD, EF <30%)	48/236 (20%)	47/234 (20%)

WOEST: Quel type de coronaropathie ?

	Double therapy (n=279)	Triple therapy (n=284)
Acute coronary syndrome at baseline		
Yes	69 (25%)	86 (30%)

Quelle est votre attitude ?

- 1) Vous ne changez rien
- 2) Vous pensez que cette trithérapie n'est pas cohérente avec les données de la littérature.
- 3) Vous ne pouvez pas appliquer "WOEST" parceque ça n'est pas dans les reco.
- 4) Le centre a été couillon de mettre un stent actif**
- 5) Le Dabigatran aurait du le protéger d'un SCA

WOEST : Quels stents ?

Stent type

None	5 (2%)	4 (1%)
Bare metal	89 (32%)	86 (30%)
Drug eluting	181 (65%)	183 (64%)
Bare metal and drug eluting	3 (1%)	11 (4%)

En Synthèse: nécessité d'ACO + SCA

RECO 2012-13 (Sans WOEST)

- AVK + Aspirine + Clopi
- Courte durée
- Stent Nu
- Voie radiale

WOEST

AVK + Aspirine

**Plus sûr et non moins
efficace que**

AVK + Asp + Clopi

Stent actif possible

Attention à la dérive.....



- AVK + Prasugrel
- AVK + Ticagrelor
- NACO + Prasugrel
- NACO + Ticagrelor



THEORIQUEMENT
Possible (à mon sens)

NACO + Clopi



NACO et Valves mécaniques

- ETUDE RE-ALIGN
- DABIGATRAN dans les valves mécaniques.
- ETUDE ARRÊTÉE
 - Plus de Thrombose
 - Plus de Saignements

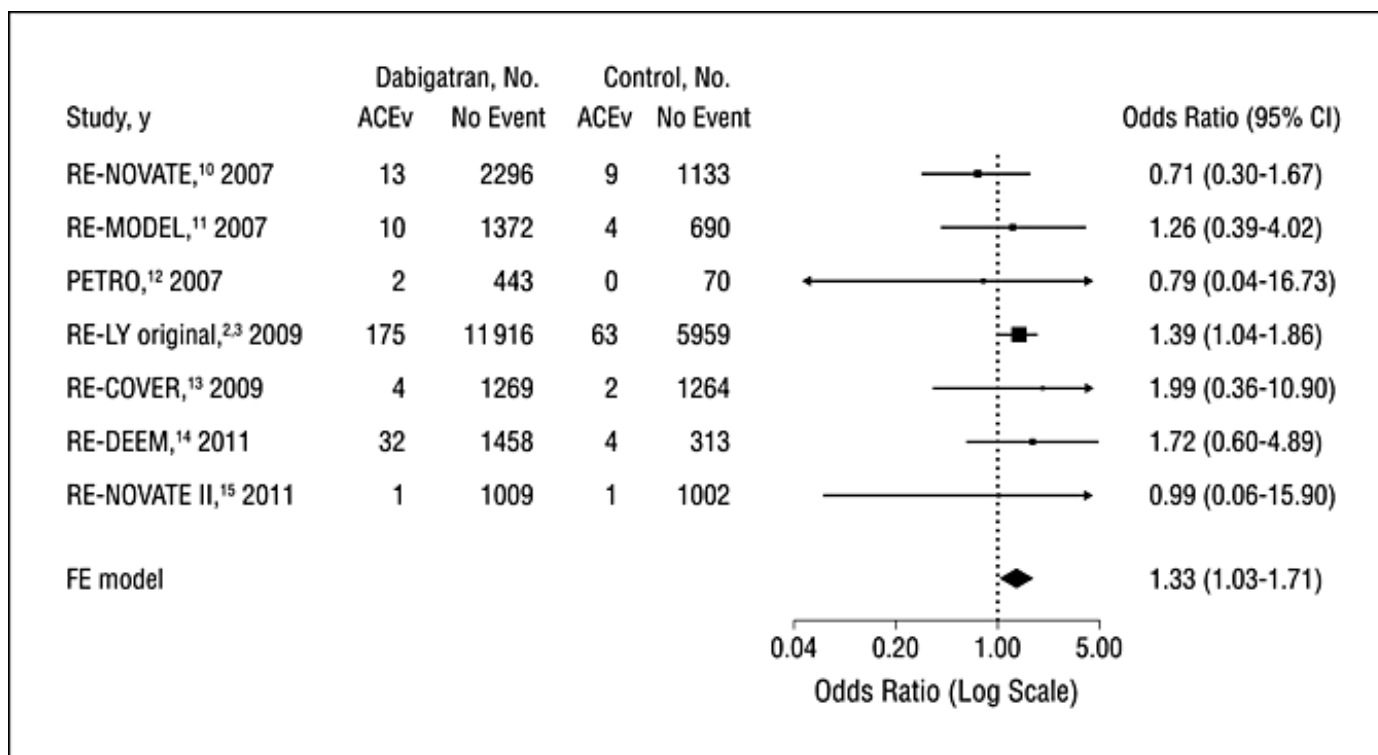
RE-ALIGN Study

	Pradaxa (160)	Warfarin (89)
DC	0.6%	2.2%
AVC	5%	0
AIT	1.3%	2.2%
Thrombose valve	2.5%	0
IdM	1.9%	0
Composite	10%	4.5%
Bleeding	22.5%	13.5%

Quelle est votre attitude ?

- 1) Vous ne changez rien
- 2) Vous pensez que cette trithérapie n'est pas cohérente avec les données de la littérature.
- 3) Vous ne pouvez pas appliquer "WOEST" parceque ça n'est pas dans les reco.
- 4) Le centre a été couillon de mettre un stent actif
- 5) Le Dabigatran aurait du le protéger d'un SCA**

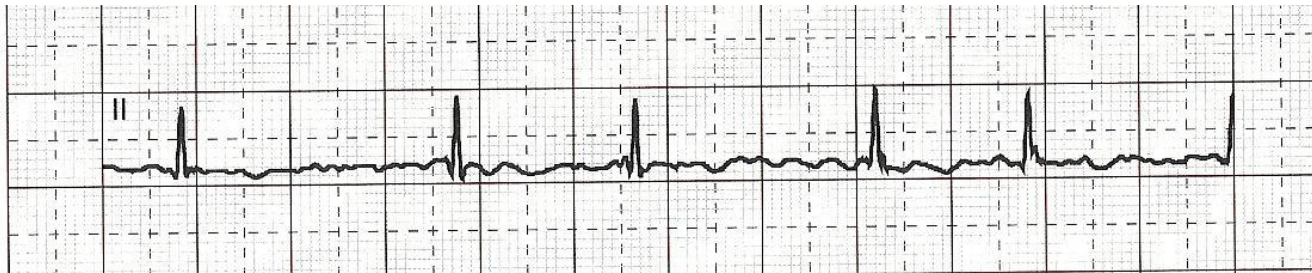
Risk of myocardial infarction and acute coronary syndrome across 7 studies, including original Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy (RE-LY) results



Uchino, K. et al. Arch Intern Med 2012;0:archinternmed.2011.1666v1-6.

Switch AVK-NACO / NACO-AVK

- FA non valvulaire chez une femme de 67 ans sous SINTROM mal équilibré.
- Vous lui proposez du Rivaroxaban 20 mg.



Switch AVK-NACO / NACO-AVK

Vous faites le Switch AVK ➔ Rivaroxaban.

- **Comment débutez vous le Rivaroxaban par rapport à l'AVK ?**

Switch AVK-NACO / NACO-AVK

Quand dois-je débiter le NACO ?

- A) 12h après dernière prise d'AVK ?**
- B) 24h après dernière prise d'AVK ?**
- C) 48h après dernière prise d'AVK ?**

Switch AVK-NACO / NACO-AVK

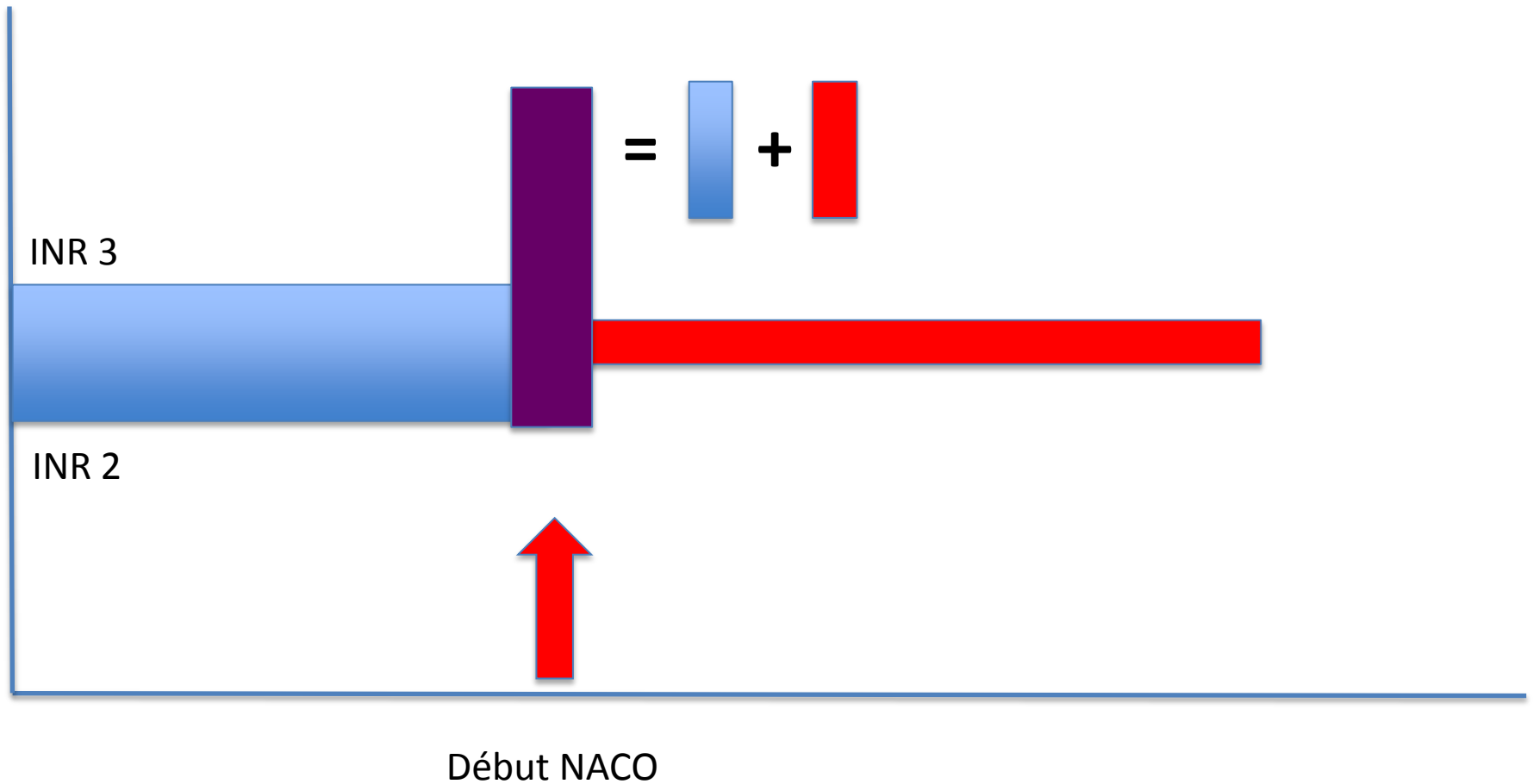
- Réponse:

- Stop AVK

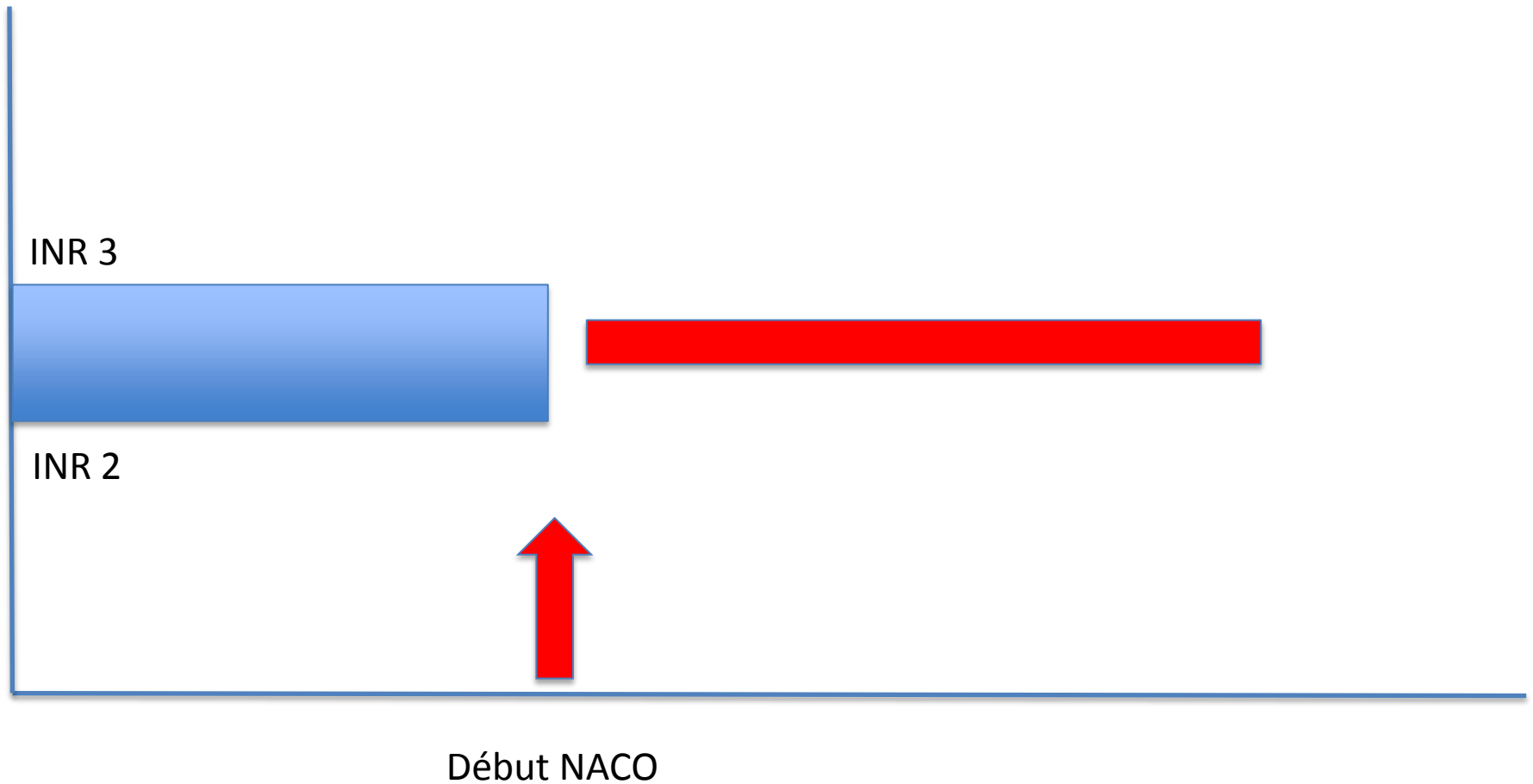
En théorie

- Débuter le NACO dès que l' INR est $< 2,0$

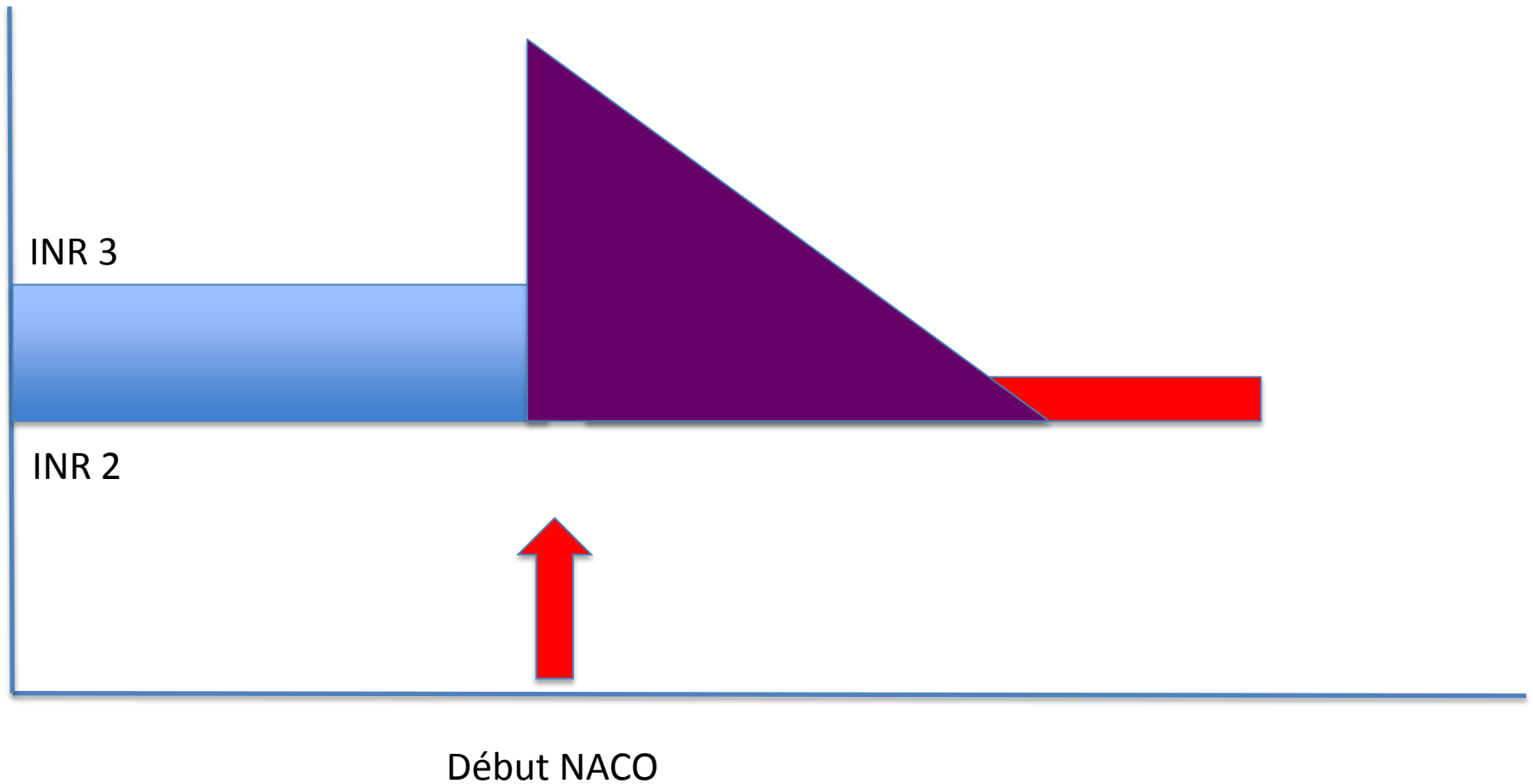
Gestion du switch AVK-NACO



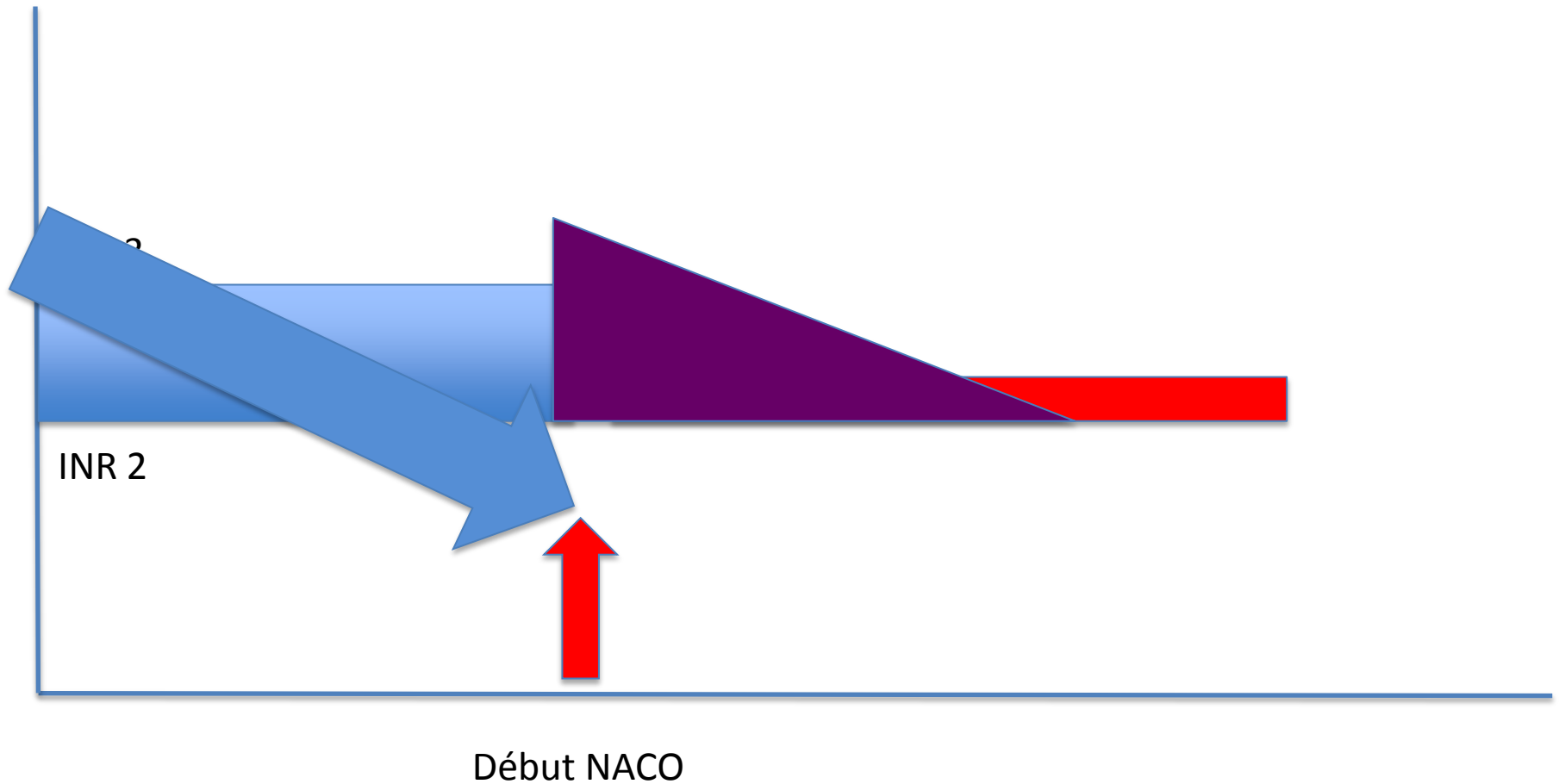
Gestion du switch AVK-NACO



Gestion du switch AVK-NACO



Gestion du switch AVK-NACO



Modalités du relais

- J-5: dernière prise fluindione, warfarine
- **J-4: pas d'héparine (sauf si acénocoumarol) ni d'AVK**
- J-3 première dose d'HBPM curatif ou d'HNF, 48h après dernière prise AVK
- J-2: HBPM X2 ou HNF sc X2 ou X3
- J-1: hospitalisation, contrôle INR
 - HBPM curatif matin J-1
 - HNF sc soir J-1
 - Si contrôle INR veille OP > 1,5: vit K 5 mg per os
- **J0 : chirurgie**
 - Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

Switch AVK-NACO NACO-AVK

Vous faites le Switch AVK ➔ Rivaroxaban.

- l'INR à J2 de l'arrêt du Sintrom est à 1.8, vous sauter une prise de Rivaroxaban ?**

Switch AVK-NACO / NACO-AVK

6 mois plus tard parce que sa voisine lui a dit que c'était dangereux elle veut l'arrêter et préfère le vieux médicament.

Sauf que la dame est américaine et a lu la notice de la boîte sur laquelle il est spécifié:

“ L'arrêt du Rivaroxaban peut entraîner des AVC ”

Switch NACO-AVK

- 1) Elle est folle il ne peut pas y avoir “noté” cela
- 2) le labo ne m’en a pas parlé
- 3) J’ai vaguement entendu parlé de ça
- 4) Je ne saurais rien lui dire la dessus
- 5) Je sais pourquoi et je peux la rassurer.

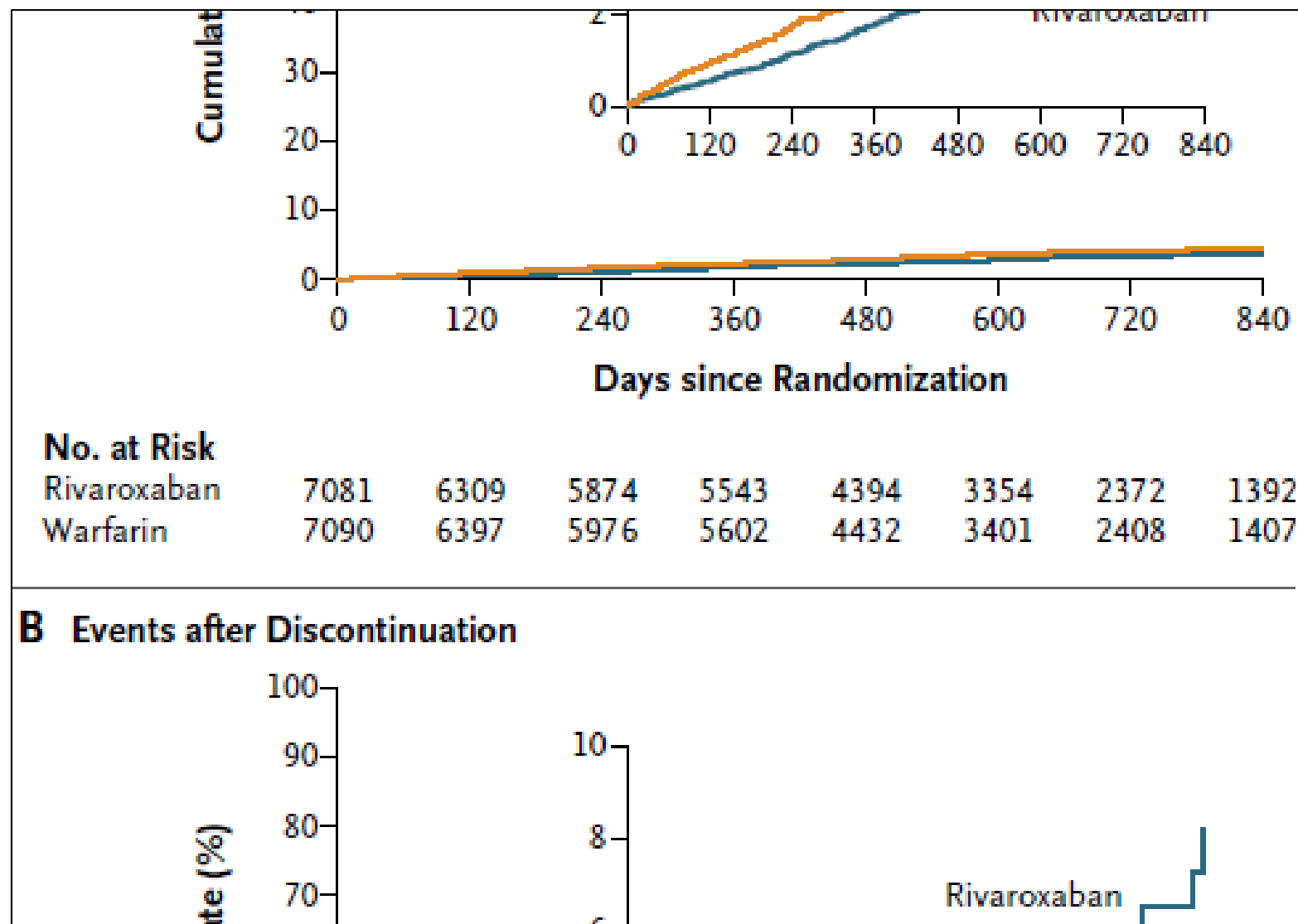
L'arrêt du Rivaroxaban serait-il plus dangereux que l'arrêt des AVK ?

Outcomes of Discontinuing Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

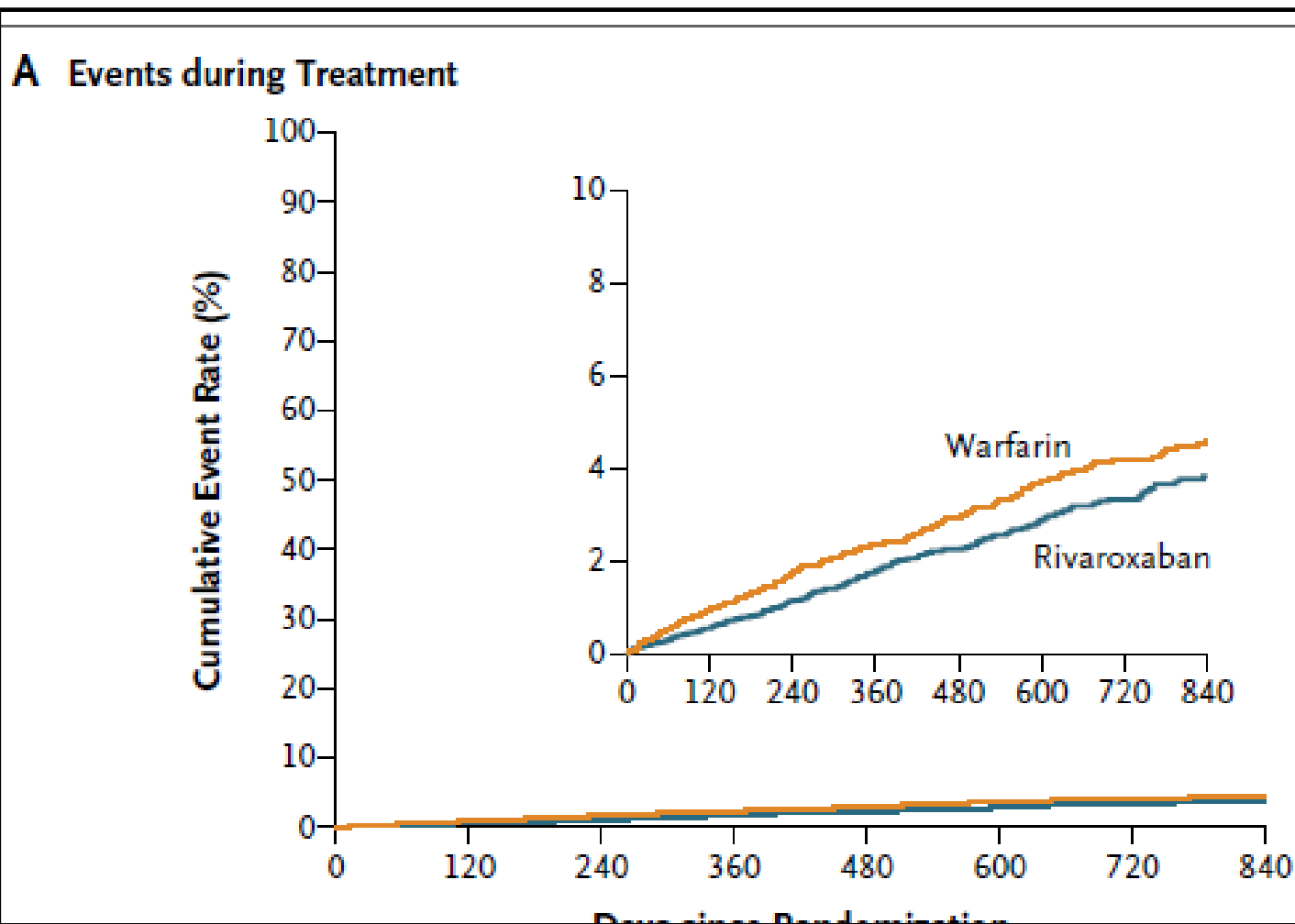
Analysis From the ROCKET AF Trial
(Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition
Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and
Embolic Trial in Atrial Fibrillation)

J Am Coll Cardiol 2013 ;61 :651-8.

Rocket AF



Rocket AF



Plus d'AVC lors de l'arrêt du Rivaroxaban vs AVK

	Rivaroxaban	warfarin	p
AVC après arrêt de l'étude	22 (6.4%)	6 (1.7%)	0.0044

Et ..plus de saignements lors de l'arrêt du Rivaroxaban vs AVK

	Rivaroxaban	warfarin	p
Saignements majeurs après arrêt de l'étude	25 (7.3%)	7 (2%)	0.0026

Pourquoi ?

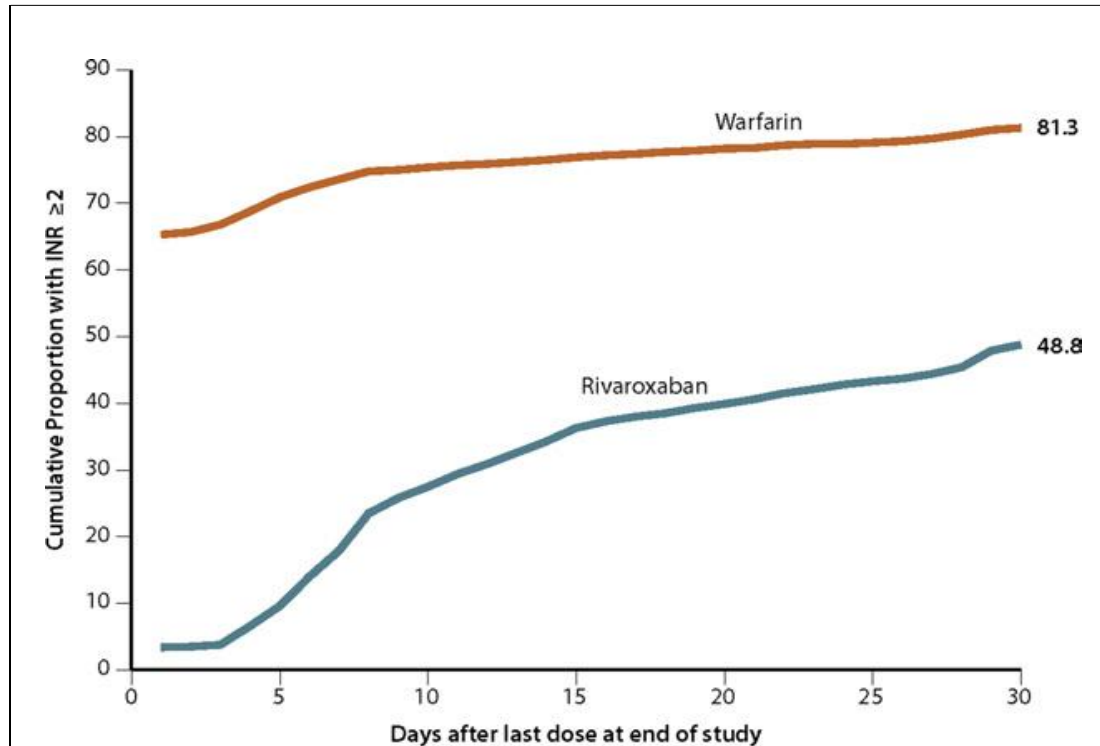
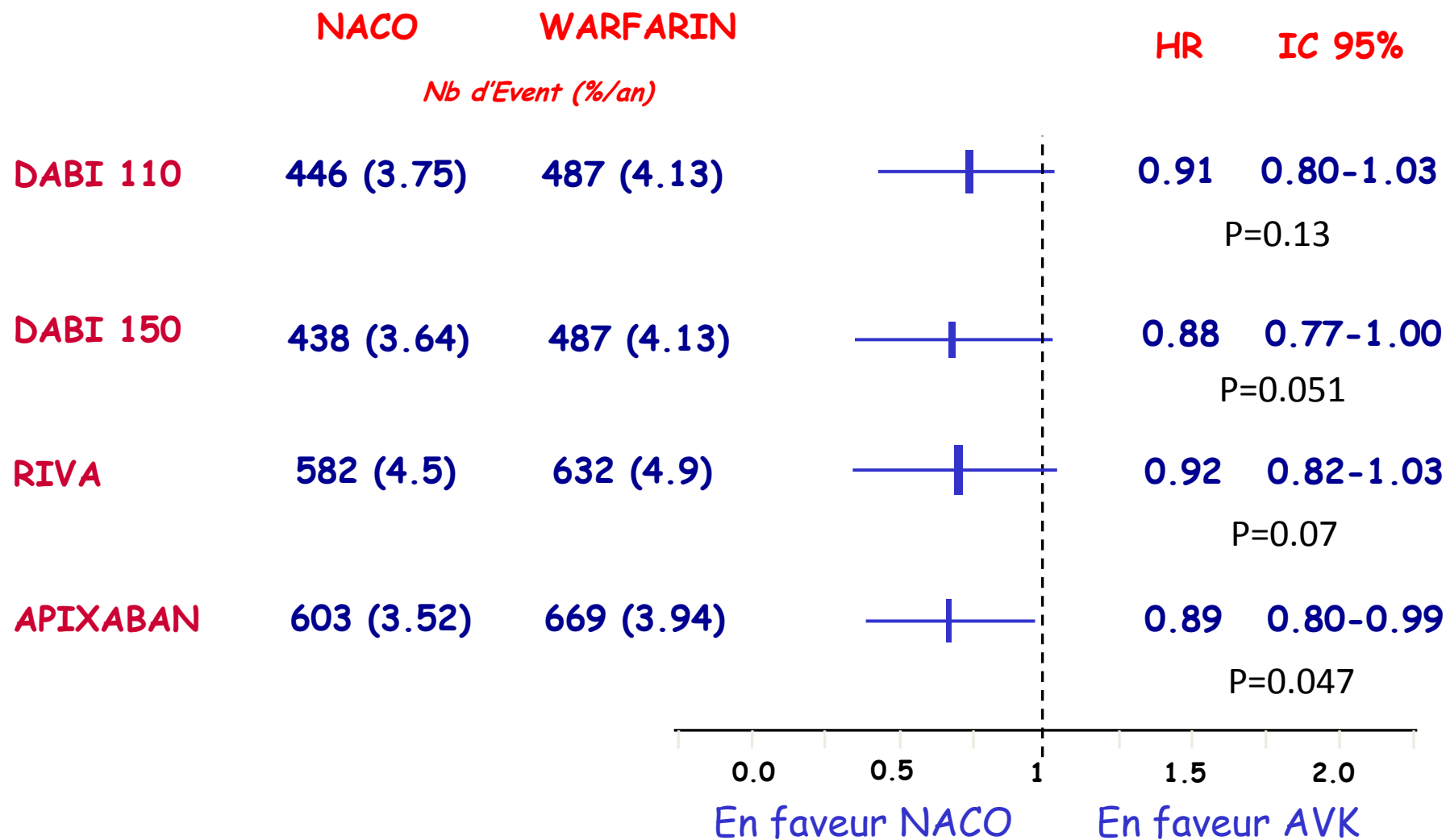


Figure 2 Time to Therapeutic International Normalized Ratio

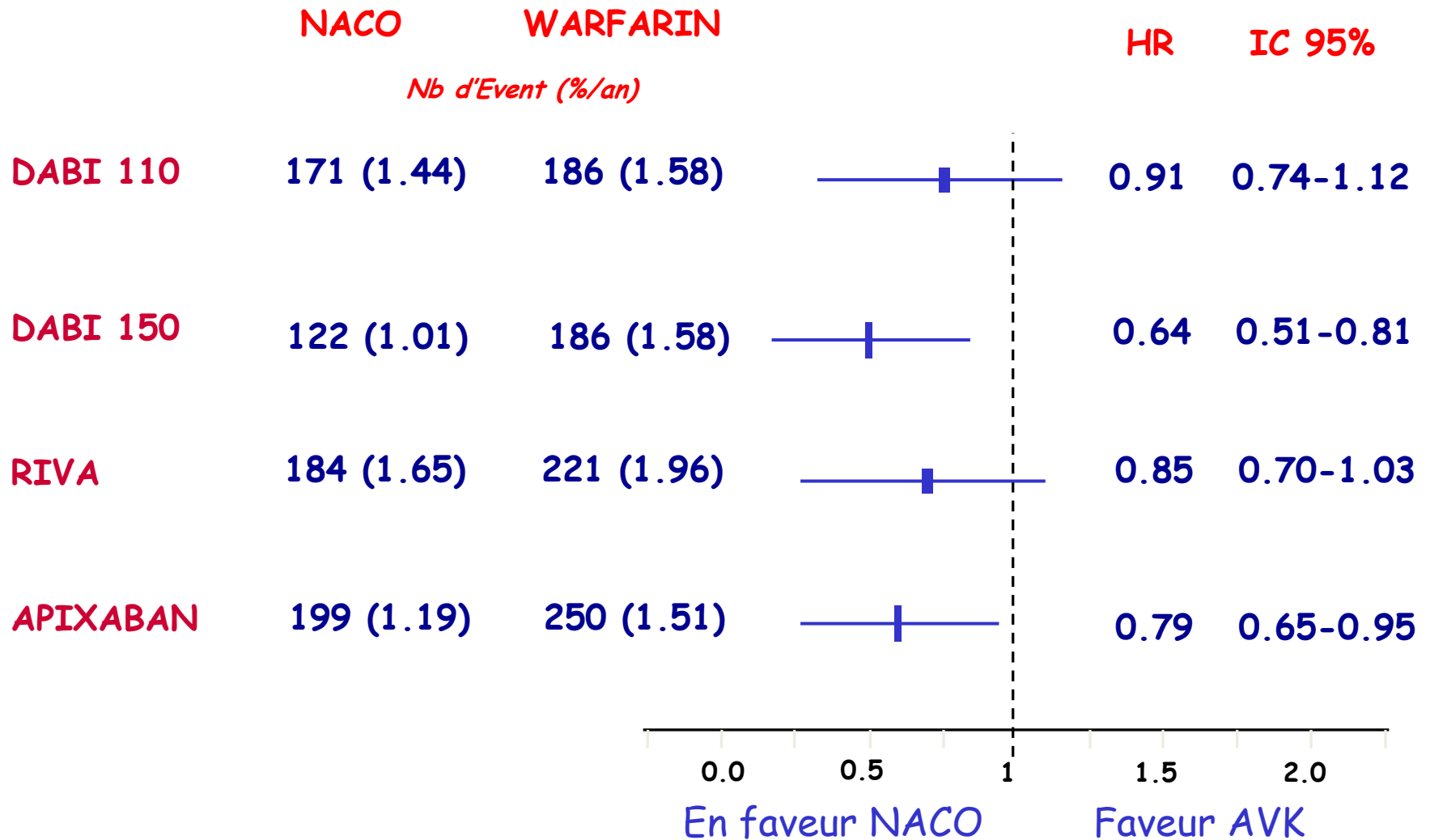
Cumulative proportion of patients with international normalized ratio (INR) of 2 or more after the end of the study for those treated with warfarin and rivaroxaban during the ROCKET AF study.

- Vous avez finalement convaincu la malade de garder le trt par NACO
- 2 mois plus tard, elle fait une hémorragie cérébrale et décède.
- Sa famille porte plainte.
- Quels sont les arguments médicaux forts dans la littérature qui vous défendront?

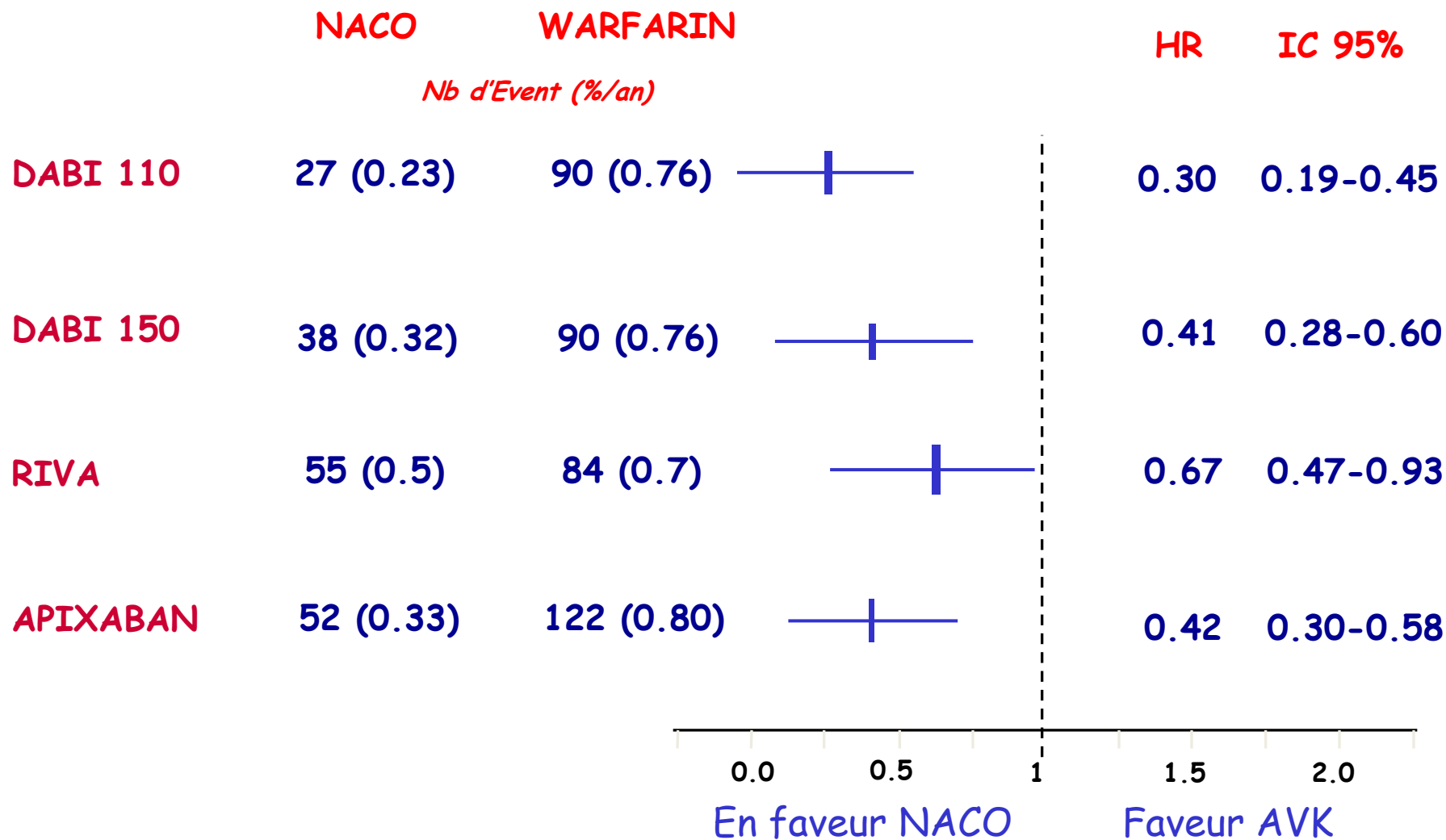
Mortalité globale dans les études NACO-FA



Réduction des **AVC** dans les études NACO-FA



Réduction des **HIC** dans les études NACO-FA



A condition que vous ayez ...

- 1) surveillé la créatinine
- 2) pris en compte les interactions médicamenteuses potentielles

NACO et MTEV

- Jeune femme de 34 ans post partum.
- Vient à votre cabinet pour un diagnostic de TVP fémorale gauche confirmée par un echo doppler veineux.
- Elle est traitée depuis 14 jours par Enoxaparine par son MG à dose curative.



NACO et MTEV

- Elle a entendu parler des nouveaux anticoagulants oraux.
- Lequel pouvez vous lui prescrire ?
- A quelle dose ?
- Quelles précautions ?

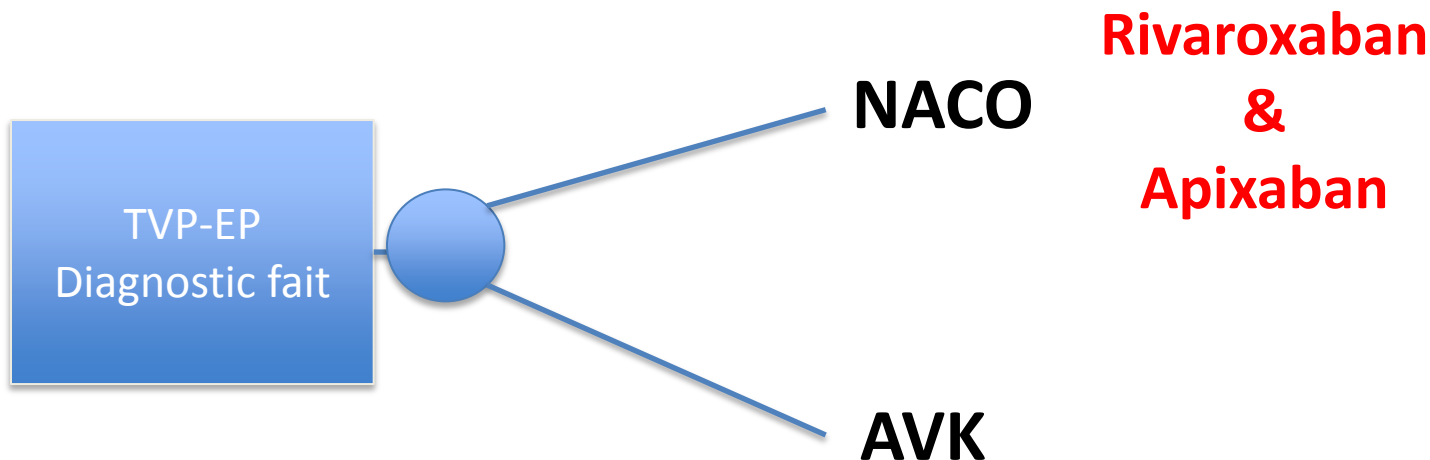
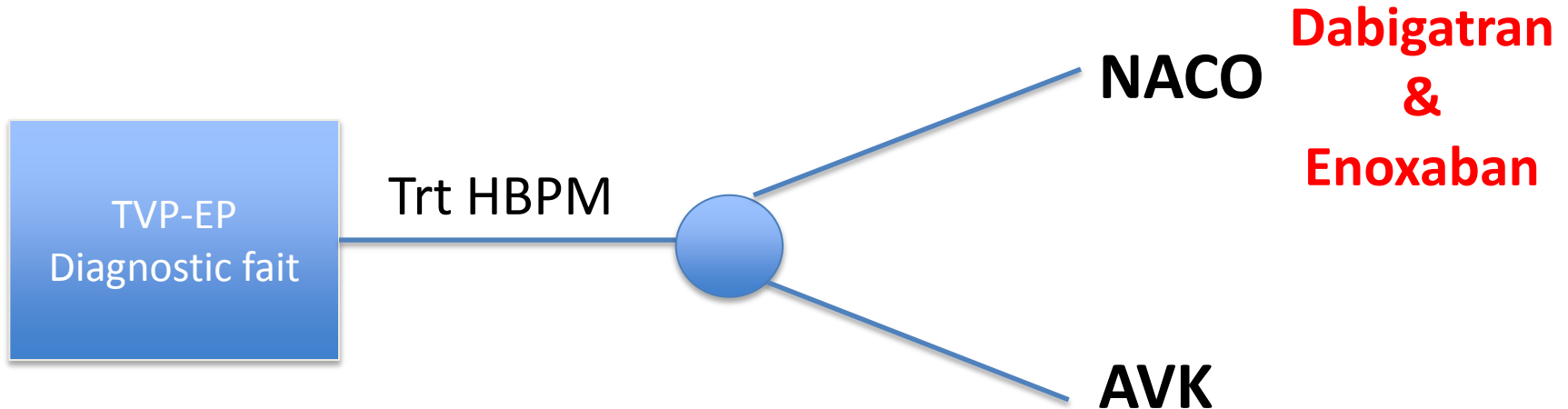
NACO et MTEV

Dabigatran	Recover	AMM déposée
Rivaroxaban	Einstein	AMM TVP & EP
Apixaban	Amplify	En cours
Enoxaban	Hokusai	En cours

NACO et MTEV

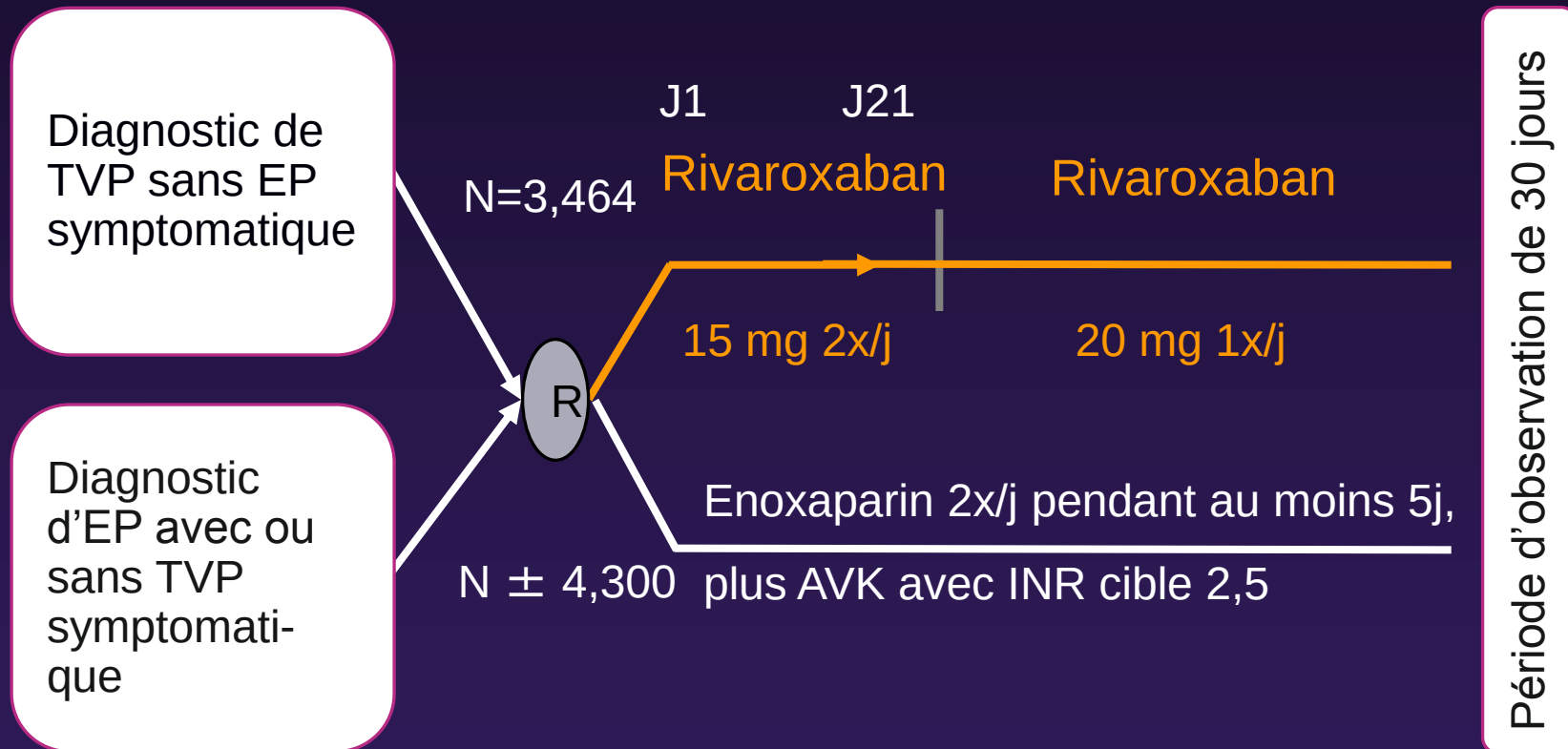
- Elle a entendu parler des nouveaux anticoagulants oraux.
- Lequel pouvez vous lui prescrire ?
- **A quelle dose ?**
- Quelles précautions ?

Choix des stratégies des NACO dans la TVP-EP



Einstein DVT et d'Einstein EP : rivaroxaban multicentrique ouvert (Non infériorité)

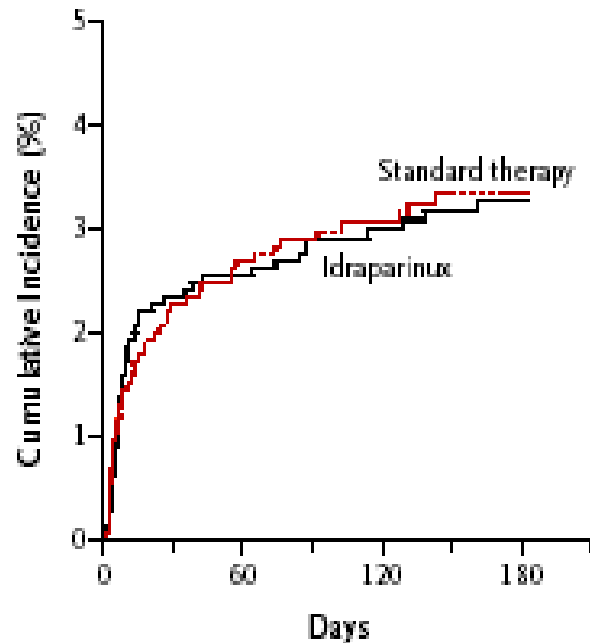
Période de traitement prédéfinie de 3, 6, 12 mois



- Schéma initial identique pour l'Apixaban

L' idraparinux : Van Gogh TVP - EP

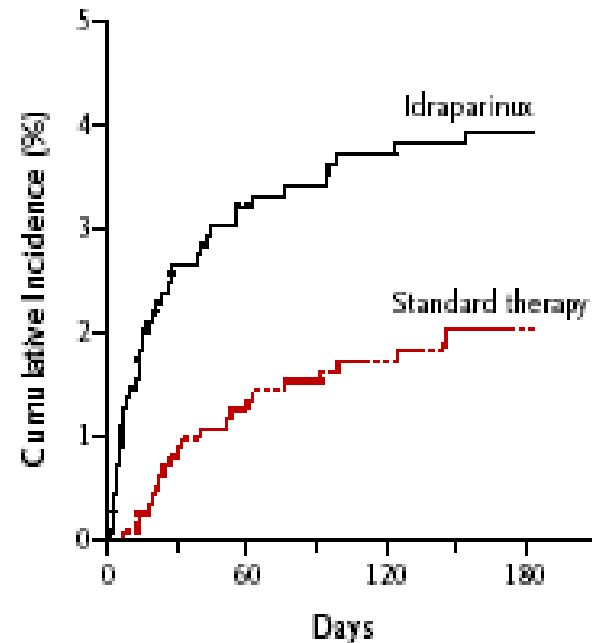
A DVT Study



No. at Risk

Idraparinux	1452	1395	1050	1034
Standard therapy	1452	1389	1067	1054

B PE Study



No. at Risk

Idraparinux	1095	1029	906	897
Standard therapy	1120	1083	965	950

Figure 1. Cumulative Incidence of Venous Thromboembolic Events.

The graphs show comparisons between the idraparinux group and the standard-therapy group for patients with deep-vein thrombosis (the DVT Study, Panel A) and those with pulmonary embolism (the PE Study, Panel B).

NACO et MTEV

- Elle a entendu parlé des nouveaux anticoagulants oraux.
- Lequel pouvez vous lui prescrire ?
- A quelle dose ?
- **Quelles précautions ?**

Dose du Riva en fc des pathologies

Pathologies	Dose / J
Coronaires	5 mg
Prevention TVP-EP	10 mg
FA	20 mg
Début TVP-EP	30 mg

NACO et MTEV

- **Contre indiqués chez femme enceinte**
- **Contraception efficace nécessaire.**
- **Mais pas de pilule oestrogenique**
- **Si grossesse désirée. Stop NACO**
- **Passage dans le lait maternel: pas d'allaitement**
- **Suivi pendant la grossesse (ATCD de TVP)**
→ **Discussion de trt prophylactique**

NACO et gestion des saignements

- 45 jours après le début du traitement elle est opérée pour un ventre chirurgical avec possible hémorragie.
- il faut l'opérer rapidement.
- Quelle CAT sur TRT anticoagulant ?

Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente

Gilles Pernod et Pierre Albaladejo,

pour le



Si vous disposez d'un dosage du médicament



CHIRURGIE URGENTE et DABIGATRAN (PRADAXA®)

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de **DABIGATRAN** (Pradaxa®)

[Dabigatran] $\leq$ 30 ng /ml

- Opérer

30 ng/ml < [Dabigatran] $\leq$ 200 ng/ml

- Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***

200 ng/ml < [Dabigatran] $\leq$ 400 ng/ml

- Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

[Dabigatran] > 400 ng/ml

- Surdosage – Risque hémorragique majeur
- Discuter la dialyse avant la chirurgie

Si vous disposez d'un dosage du médicament



Groupe d'intérêt
en hémostase
péri-opératoire

CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXAN (XARELTO®)

Votre établissement
dispose d'un dosage
spécifique de
RIVAROXABAN
(Xarelto®)

[Rivaroxaban] $\leq$ 30 ng/ml

- Opérer

30 ng/ml < [Rivaroxaban] $\leq$ 200 ng/ml

- Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage**
 ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***

200 ng/ml < [Rivaroxaban] $\leq$ 400 ng/ml

- Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage**
 ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

[Rivaroxaban] > 400 ng/ml

- Surdosage – Risque hémorragique majeur

Vous ne disposez pas d'un dosage du médicament



CHIRURGIE URGENTE et DABIGATRAN (PRADAXA®)

**Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique.
Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques**

TCA $\leq$ 1.2 et TP $\geq$ 80 %

- Opérer

1.2 < TCA $\leq$ 1.5 ou TP < 80 %

- Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser ***

TCA > 1.5

- Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Si Cockcroft < 50 ml/mn, obtenir un dosage spécifique, pour dépister un surdosage et/ou discuter une dialyse
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

Vous ne disposez pas d'un dosage du médicament



CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXABAN (XARELTO®)

**Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique.
Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques**

TCA $\leq$ 1.2 et TP $\geq$ 80 %

- Opérer

1.2 < TCA $\leq$ 1.5 ou TP < 80 %

- Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser ***

TCA > 1.5

- Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique pour dépister un vrai surdosage
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

L' Antidote.



HEMMORAGIE et DABIGATRAN (PRADAXA®) ou RIVAROXABAN (XARELTO®)

Votre établissement dispose
d'un dosage sérique de
DABIGATRAN (Pradaxa®) ou
RIVAROXABAN (Xarelto®)

Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg*
- ou
- 2) CCP 50 UI / kg*

**Hémorragie grave
selon la définition HAS 2008**
(hors cas précédent)

- Si []** $\leq$ 30 ng / ml : pas d'antagonisation
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Si pas de geste hémostatique immédiat
et si []** $>$ 30 ng / ml
- Discuter l'antagonisation*** (pas toujours nécessaire)

NACO dans la MTEV

Est ce que je peux donner un NACO chez mon patient qui a fait une TVP-EP et qui est atteint d'un cancer ?

Relais du Traitement Initial des TVP Proximales et EP En Cancerologie (1)

- **Devant une MTEV confirmée objectivement survenant au cours d'un cancer, une HBPM en relais du traitement initial est recommandée (Grade A).**
- Il est recommandé **d'utiliser les posologies évaluées** dans les études citées dans les SOR

NACO dans la MTEV

Est ce que je peux donner un NACO chez mon patient qui a fait une TVP-EP et qui est atteint d'un cancer ?

HBPM pd 3 à 6 mois et après ????

Les NACO n'ont pas été étudiés spécifiquement dans cette indication.

Dans EINSTEIN-TVP: 6% de Cancer.

NACO dans la MTEV

**Est ce que je peux donner un NACO chez mon patient
qui a fait une TVP-EP et qui est porteur d'une
thrombophilie ?**

NACO dans la MTEV

**Est ce que je peux donner un NACO chez mon patient
qui a fait une TVP-EP et qui est porteur d'une
thrombophilie ?**

Aucune étude comparative dans cette indication

**Les NACO n'ont pas été étudiés spécifiquement dans
cette indication.**

Dans EINSTEIN: 2 % de thrombophilie.

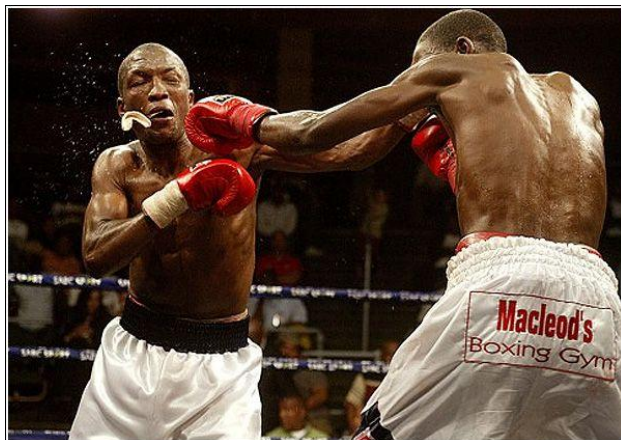
Sport et AVK

- Votre patient “sous” antithrombotique veut faire un Iron-man
 - Précisez moi ce que je risque en cas de chute ou de traumatisme ?
 - Est ce que le sport va modifier mon INR ?

Quel peut être le problème?

Peur du saignement ?

Peur de la thrombose ?



Peur du saignement



En effet....



Tomber avec un trt anti-thrombotique augmente le risque de saignement



Eviter certains sports



La peur du saignement.

Peut on quantifier le risque ?

...Risque de décès après un trauma sévère

Impact of preinjury warfarin and antiplatelet agents on outcomes of trauma patients.
Bonville D et al. Surgery 2011;150:861-8

- 40-month (2004-07) retrospective review of data in the trauma registry in NY
- 3500 trauma patients
- Of whom 456 were taking Anticoagulants (Warfarin 91/ Aspirin 228/ Clopidogrel 43/ combinations 94)

...Mortality risk after a severe trauma

Table II. Comparison of the effect of preinjury warfarin and antiplatelet agents (WAA) combinations on the risk of mortality*

	<i>% Died</i>	<i>Unadjusted risk ratio</i>	<i>Adjusted risk ratio</i>
None	6.2		
Any WAA	13.6	2.2 (1.7, 2.9) [†]	1.4 (0.8, 2.3)
Warfarin	24.1	3.9 (2.5, 6.1) [†]	3.2 (1.6, 6.6) [‡]
Aspirin only	12.3	2.0 (1.3, 3.0) [‡]	1.7 (0.8, 3.3)
Clopidogrel only	9.3	1.5 (0.6, 4.1)	
Aspirin + clopidogrel only	9.7	1.6 (0.7, 3.5)	
Warfarin + aspirin only	5.0	0.8 (0.1, 5.8)	

.....Warfarin is more risky
Mortality RR =3.2...

Impact of preinjury warfarin and antiplatelet agents on outcomes of trauma patients.
Bonville D et al. Surgery 2011;150:861-8

...Hémorragie cérébrale après trauma sévère

outcome	Clopidogrel	Warfarin	p
Mortality			
Patients with ICH	21%	21%	
Immediate ICH	12%	5.1%	<0.001

Immediate and delayed traumatic ICH in patients with head trauma and preinjury warfarin or clopidogrel use. Nishijima D et al. Annals of Emergency medicine 2012; 59: 6

Le risque particulier des pts traités par anti-thrombotique?

The delayed risk of Intracranial Hemorrhage after a trauma.

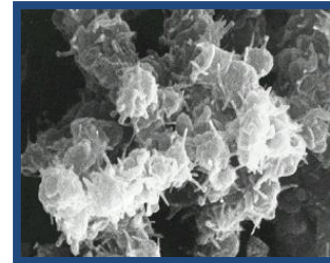


!! Demandez leurs de porter un casque!!



Quel peut être le problème ?

Peur du saignement? Peur de la thrombose ?



PHYSICAL EXERTION AS A TRIGGER OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

STEFAN N. WILlich, M.D., M.P.H., MICHAEL LEWIS, M.D., HANNELORE LÖWEL, M.D.,
HANS-RICHARD ARNTZ, M.D., FRAUKE SCHUBERT, M.D., AND ROLF SCHRÖDER, M.D.,
FOR THE TRIGGERS AND MECHANISMS OF MYOCARDIAL INFARCTION STUDY GROUP

Abstract Background. It is controversial whether the onset of myocardial infarction occurs randomly or is precipitated by identifiable stimuli. Previous studies have suggested a higher risk of cardiac events in association with exertion.

Methods. Consecutive patients with acute myocardial infarction were identified by recording all admissions to our hospital in Berlin and by monitoring a general population of 330,000 residents in Augsburg, Germany. Information on the circumstances of each infarction was obtained by means of standardized interviews. The data analysis included a comparison of patients with matched controls and a case-crossover comparison (one in which each patient serves as his or her own control) of the patient's usual frequency of exertion with the last episode of exertion before the onset of myocardial infarction.

Results. From January 1989 through December 1991, 1194 patients (74 percent of whom were men; mean age [$\pm$ SD], 61 ± 9 years) completed the interview 13 ± 6 days after infarction. We found that 7.1 percent of the case patients had engaged in physical exertion (≥ 6 metabolic

equivalents) at the onset of infarction, as compared with 3.9 percent of the controls at the onset of the control event. For the patients as compared with the matched controls, the adjusted relative risk of having engaged in strenuous physical activity at the onset of infarction or the control event was 2.1 (95 percent confidence interval, 1.1 to 3.6). The case-crossover comparison yielded a similar relative risk of 2.1 (95 percent confidence interval, 1.6 to 3.1) for having engaged in strenuous physical activity within one hour before myocardial infarction. Patients whose frequency of regular exercise was less than four and four or more times per week had relative risks of 6.9 and 1.3, respectively ($P < 0.01$).

Conclusions. A period of strenuous physical activity is associated with a temporary increase in the risk of having a myocardial infarction, particularly among patients who exercise infrequently. These findings should aid in the identification of the triggering mechanisms for myocardial infarction and improve prevention of this common and serious disorder. (N Engl J Med 1993;329:1684-90.)

PHYSICAL EXERTION AS A TRIGGER OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

STEFAN N. WILlich, M.D., M.P.H., MICHAEL LEWIS, M.D., HANNELORE LÖWEL, M.D.,
 HANS-RICHARD ARNTZ, M.D., FRAUKE SCHUBERT, M.D., AND ROLF SCHRÖDER, M.D.,
 FOR THE TRIGGERS AND MECHANISMS OF MYOCARDIAL INFARCTION STUDY GROUP

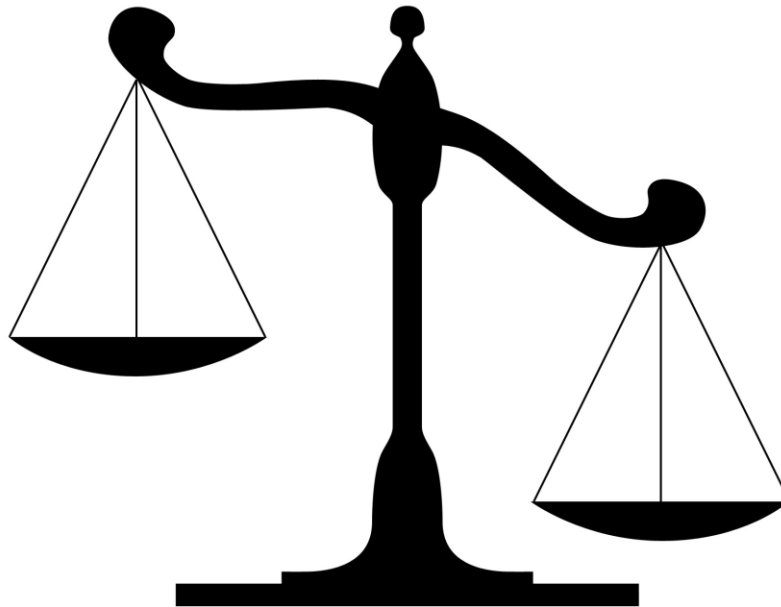
Table 2. Adjusted Odds Ratios of Physical-Activity States among Augsburg Patients at the Onset of Myocardial Infarction as Compared with Controls.*

VARIABLE	NO. OF PATIENTS (N = 882)	NO. OF CONTROLS (N = 531)	ODDS RATIO (95% CI)
Strenuous activity	56	21	2.1 (1.1–3.6)
Mild-to-moderate activity	178	121	0.9 (0.8–1.0)
Sedentary activity	454	232	1.1 (0.9–1.4)
Sleep	194	157	0.8 (0.7–0.9)
Time from awakening to onset $\leq$ 3 hr	399	138	1.9 (1.4–2.4)

*From a multivariate logistic-regression analysis, adjusted for standard risk factors (hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking), previous myocardial infarction, angina pectoris, use of any cardiac drug, current employment, age, sex, and time of awakening. Only subjects for whom complete information was available for all variables were included in this analysis. CI denotes confidence interval.

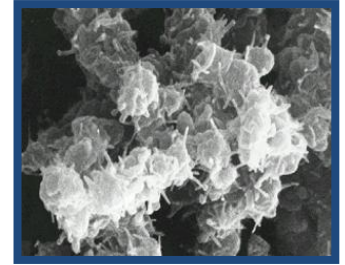
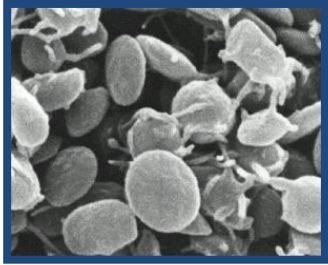
7.1% of the case pts had engaged in physical exertion (> 6 Met) vs 3.9 controls

Does the risk outweigh the benefit ? Is Churchill right or wrong ?



Coagulation activation
of physical activity

Benefits of
physical activity



L'Exercice peut augmenter l'activité plaquettaire

Pas un effet dramatique
surtout pour efforts conséquents ($> 300 \text{ W } \pm 4 \text{ W/kg}$)
ou des stress non physiologique

La question est

Cette activation plaquettaire est elle relevante cliniquement ?
Est-elle contrôlé par les AAP ?

Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. Larsson PT et al.

Circulation 1994;89:1951-7

Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. Larsson PT et al.

Circulation 1994;89:1951-7

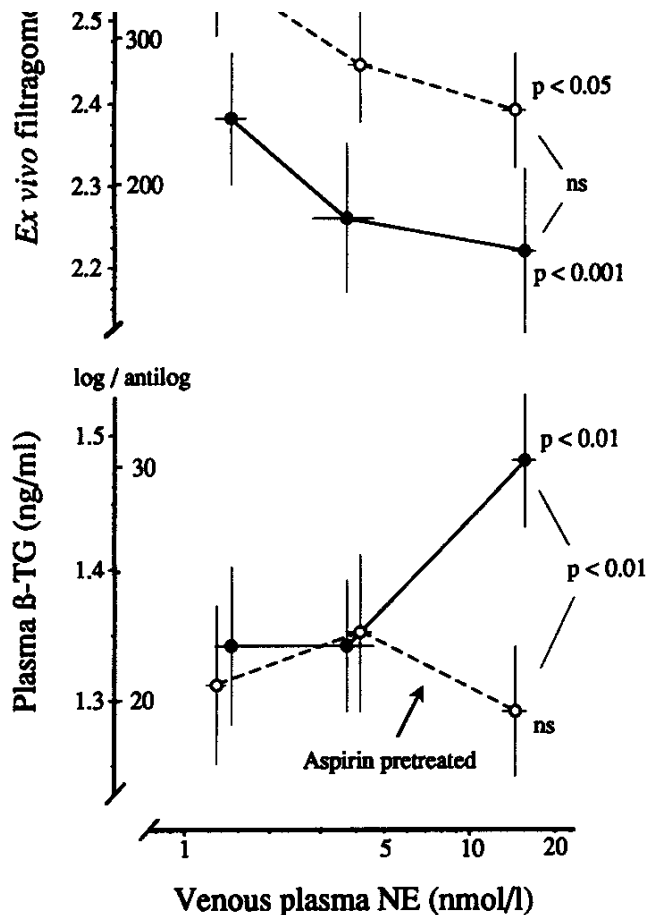


FIG 1. Graphs showing ex vivo filtragometry and plasma β -thromboglobulin (β -TG) levels at rest and during low- and high-dose norepinephrine infusions without (●) and with (○) pretreatment with aspirin (500 mg given 12 hours earlier). Log values are shown for both variables and antilogs of the mean values. The norepinephrine (NE) concentrations are given on the

attained during exercise) causes concentration-dependent platelet activation in vivo and, perhaps more interesting, that aspirin pretreatment only partly attenuates this effect.

In agreement with the α -adrenergic receptor mediation of platelet responses in vivo to epinephrine infusion (see the introduction), elevation of the circulating norepinephrine levels by infusion increased both platelet aggregability (ex vivo filtragometry) and platelet release (plasma levels of β -TG). It is reasonable to believe that norepinephrine, too, exerts its platelet-stimulating properties through α -stimulation. In contrast to the situation with epinephrine infusions,⁵ there are few previous studies on the effects of norepinephrine infusion on platelet function.²²⁻²⁵ These studies used platelet aggregation in vitro to assess platelet activation in vivo in healthy volunteers. Their results are contradictory, which may be related in part to differences in the circulating norepinephrine levels during infusion. Accordingly, plasma levels of ≈ 4 nmol/L were shown to

(Not a stress test / 500 mg Aspirin)

Increased Platelet Aggregability During Exercise in Patients With Previous Myocardial Infarction. Lack of Inhibition by Aspirin

Mette Hurlen¹, Ingebjørg Seljeflot² and Harald Arnesen¹

¹Dept of Cardiology and ²Research Forum, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway.

THROMBOSIS
RESEARCH

Table 1. Patient characteristics according to treatment group

	Aspirin (<i>n</i> =20)	Warfarin (<i>n</i> =20)	<i>p</i> -Value
Males/females (<i>n</i>)	15/5	17/3	0.69
Age (years) mean (SD)	59.9 (7.7)	60.0 (9.1)	0.95
Current smokers (<i>n</i>)	5	3	0.61
Use of beta-blockers (<i>n</i>)	17	16	1.00
Use of calcium antagonists (<i>n</i>)	1	1	1.00
Use of ACE-inhibitors or ATII Antagonists (<i>n</i>)	2	4	0.66
Use of nitrates (<i>n</i>)	3	4	0.50
Use of statins (<i>n</i>)	15	14	0.72
Use of diuretics (<i>n</i>)	0	1	1.00
Heart rate (rest) bpm mean (SD)	59 (27)	62 (18)	0.68
Systolic blood pressure (rest) mean (SD)	108 (50)	123 (33)	0.25
Diastolic blood pressure (rest) mean (SD)	70 (33)	78 (21)	0.32
Exercise time (min) mean (SD)	8.5 (2.8)	8.7 (3.0)	0.85
W max mean (SD)	123.5 (36.2)	127.0 (32.6)	0.75
Maximal heart rate mean (SD)	132 (18)	126 (16)	0.26

Increased Platelet Aggregability During Exercise in Patients With Previous Myocardial Infarction. Lack of Inhibition by Aspirin

Mette Hurlen¹, Ingebjørg Seljeflot² and Harald Arnesen¹

¹Dept of Cardiology and ²Research Forum, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway.

THROMBOSIS
RESEARCH

Table 1. Patient characteristics according to treatment group

	Aspirin (<i>n</i> =20)	Warfarin (<i>n</i> =20)	<i>p</i> -Value
Males/females (<i>n</i>)	15/5	17/3	0.69
Age (years) mean (SD)	59.9 (7.7)	60.0 (9.1)	0.95
Current smokers (<i>n</i>)	5	3	0.61
Use of beta-blockers (<i>n</i>)	17	16	1.00
Use of calcium antagonists (<i>n</i>)	1	1	1.00
Use of ACE-inhibitors or ATII Antagonists (<i>n</i>)	2	4	0.66
Use of nitrates (<i>n</i>)	3	4	0.50
Use of statins (<i>n</i>)	15	14	0.72
Use of diuretics (<i>n</i>)	0	1	1.00
Heart rate (rest) bpm mean (SD)	59 (27)	62 (18)	0.68
Systolic blood pressure (rest) mean (SD)	108 (50)	123 (33)	0.25
Diastolic blood pressure (rest) mean (SD)	70 (33)	78 (21)	0.32
Exercise time (min) mean (SD)	8.5 (2.8)	8.7 (3.0)	0.85
W max mean (SD)	123.5 (36.2)	127.0 (32.6)	0.75
Maximal heart rate mean (SD)	132 (18)	126 (16)	0.26

Increased Platelet Aggregability During Exercise in Patients With Previous Myocardial Infarction. Lack of Inhibition by Aspirin

Mette Hurlen¹, Ingebjørg Seljeflot² and Harald Arnesen¹

¹Dept of Cardiology and ²Research Forum, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway.

THROMBOSIS
RESEARCH

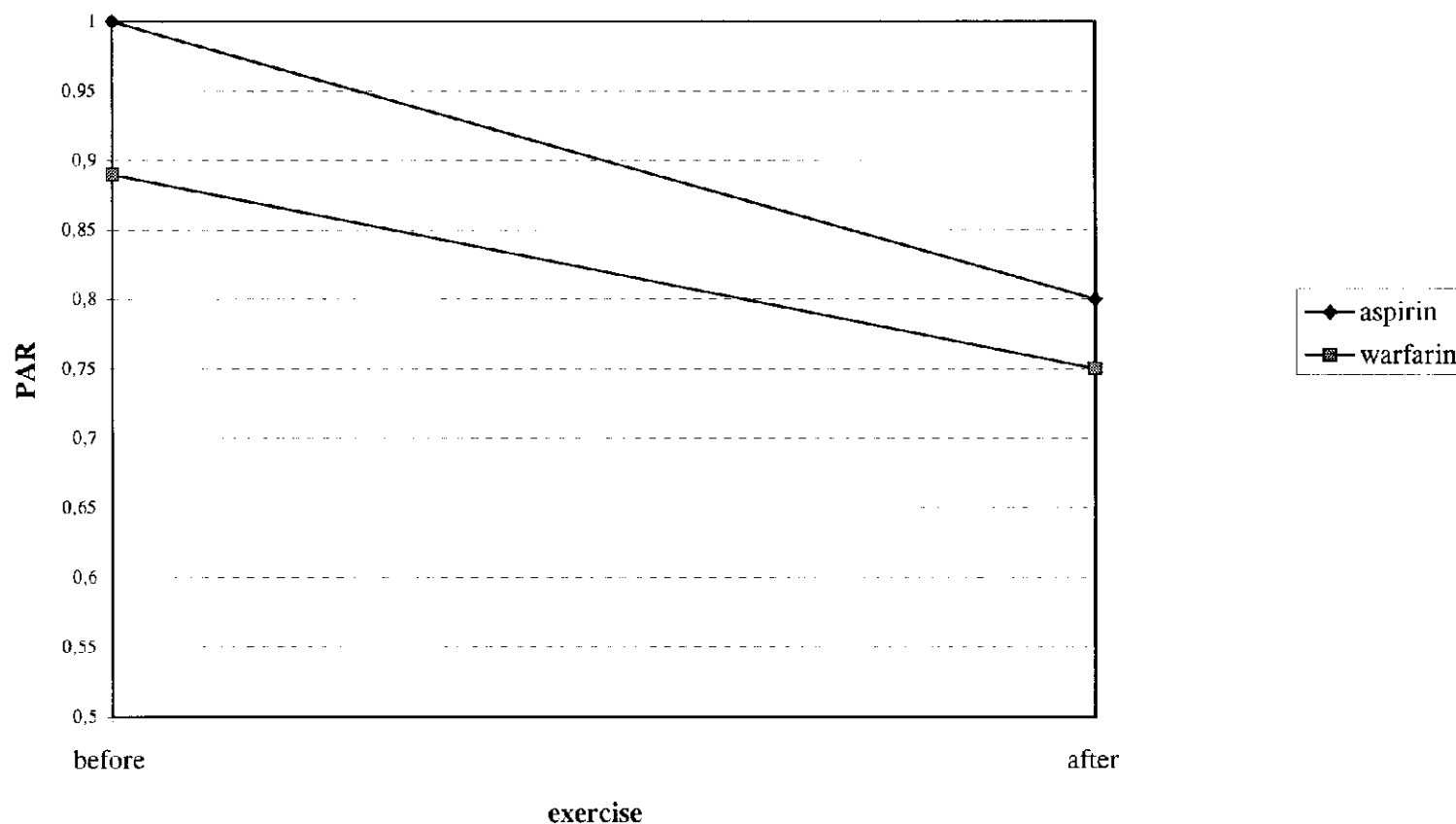


Fig. 1. Platelet aggregate ratio (PAR) before and after exercise according to treatment group.

Pharmaco-cinétique des antithrombotiques & Activité Physique.

Effects of high physical activity on pharmacokinetic drug interaction.

Lenz T. expert Opin Drug Metab Toxicol 2011;7:257-66;

Physiological changes with physical activity that affect drug pharmacokinetics

- Redistribution of blood flow
- Increase in skin temperature
- Increase in skin hydration
- Increase in cardiac output
- Decrease bowel transit time
- Loss of water from plasma into tissues
- Increase metabolic enzyme activity
- Increase respiratory rate
- Increase tidal volume



Effects of high physical activity on pharmacokinetic drug interaction.

Lenz T. expert Opin Drug Metab Toxicol 2011;7:257-66;

Blood distribution during physical activity and rest (%)

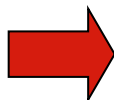
	Muscle	Liver	Kidney	Skin	Heart	Other
Rest	20	27	22	6	4	21
Exercise						
Light	47	12	10	15	4	12
Moderate	71	3	3	12	4	7
Maximum	88	1	1	2	4	4

Effects of high physical activity on pharmacokinetic drug interaction.

Lenz T. expert Opin Drug Metab Toxicol 2011;7:257-66;

Article highlights.

- Several physiological changes take place as a result of exercise such as a redistribution of blood flow, increases in skin temperature and hydration, loss of water in the plasma, and others that can alter the pharmacokinetics of some medications.
- The absorption of subcutaneously injected insulin can be increased if the injections is in a location of the body which is about to be involved in exercise (e.g., thigh injection prior to cycling exercise).
- The absorption of drugs that are administered via transdermal patch, especially nitroglycerin and nicotine, are increased while exercising as a result of increased subcutaneous blood flow and skin hydration.
- The distribution of digoxin is altered during exercise as digoxin has been shown to bind to actively working muscles, thus decreasing serum digoxin levels.
- Warfarin has shown to have an inverse relationship of increased physical activity levels over time with decreased International Normalized Ratio (INR) which is thought to be a result of increased warfarin binding to serum albumin, thereby decreasing free warfarin concentrations.
- Theophylline half-life has shown to increase and clearance decrease as a result of a single bout of physical activity.



Mean INR before and after moderate activity

	Before	After
Before	2.6	1.7

After Increase in average nb of steps per day from 5000 to 12 500

Effects of high physical activity on pharmacokinetic drug interaction.

Lenz T. expert Opin Drug Metab Toxicol 2011;7:257-66;

Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study

Chi Pang Wen*, Jackson Pui Man Wai*, Min Kuang Tsai, Yi Chen Yang, Ting Yuan David Cheng, Meng-Chih Lee, Hui Ting Chan, Chwen Keng Tsao, Shan Pou Tsai, Xifeng Wu

Lancet 2011; 378: 1244-53

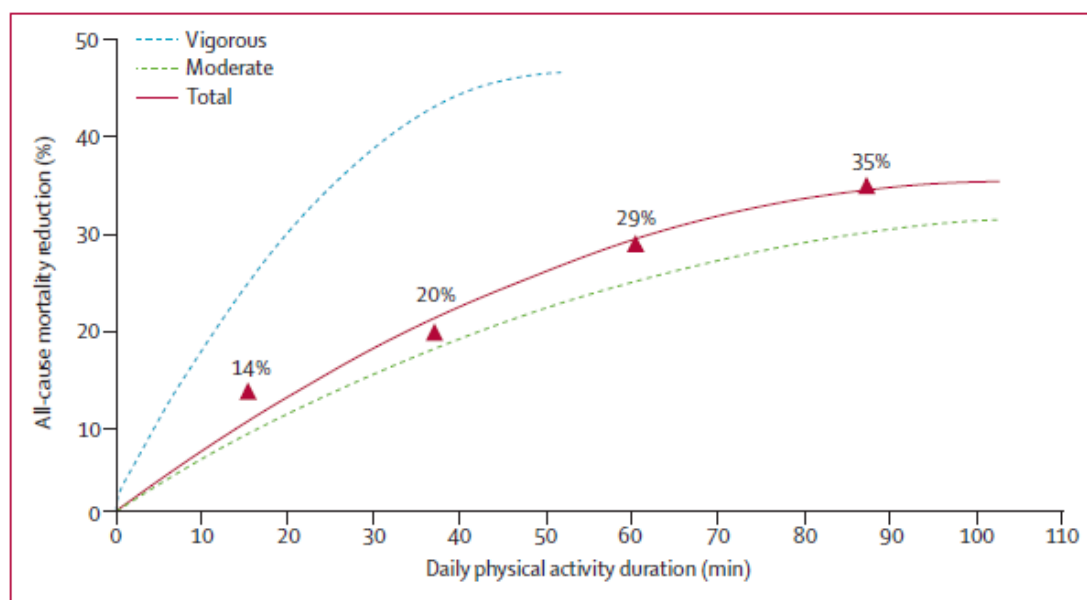


Figure 2: Daily physical activity duration and all-cause mortality reduction

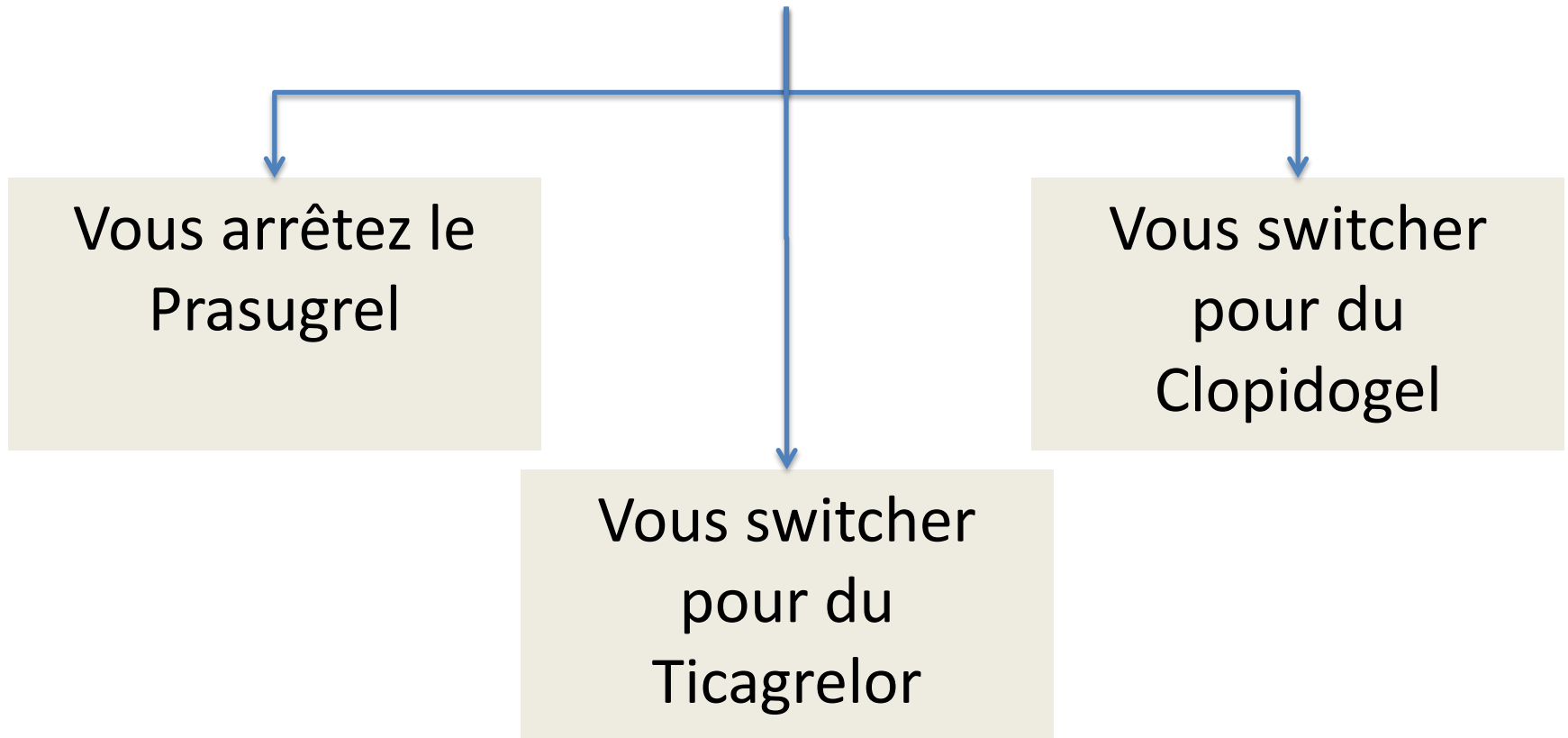
Saignement non majeur & DAPT

Ce patient coronarien stenté depuis 15 jours est traité par Aspirine + Prasugrel mais il se plaint d'hématomes cutanés spontanés, de gingivorragies...



Que faites vous ?

Les solutions théoriques....



Le switch Prasugrel vers Clopidogrel

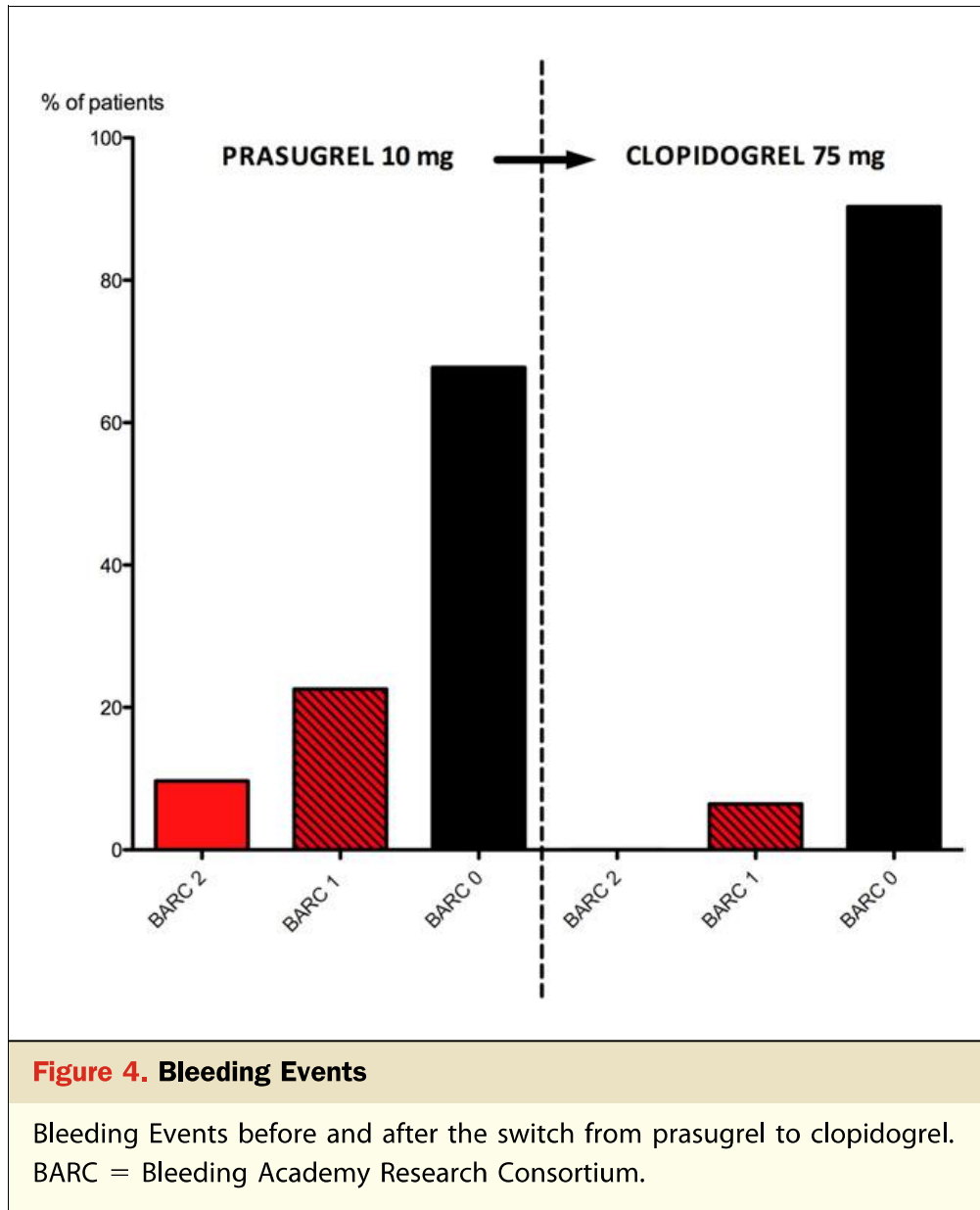
Switching Acute Coronary Syndrome Patients From Prasugrel to Clopidogrel

Mathieu Kerneis, MD,* Johanne Silvain, MD, PhD,* Jérémie Abtan, MD,*
Guillaume Cayla, MD, PhD,*† Stephen A. O'Connor, MBBS,* Olivier Barthélémy, MD,*
Jean-Baptiste Vignalou, MD,* Farzin Beygui, MD, PhD,* Delphine Brugier, PhD,*
Réjane Martin, BCh,* Jean-Philippe Collet, MD, PhD,* Gilles Montalescot, MD, PhD*

Paris, France

JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS

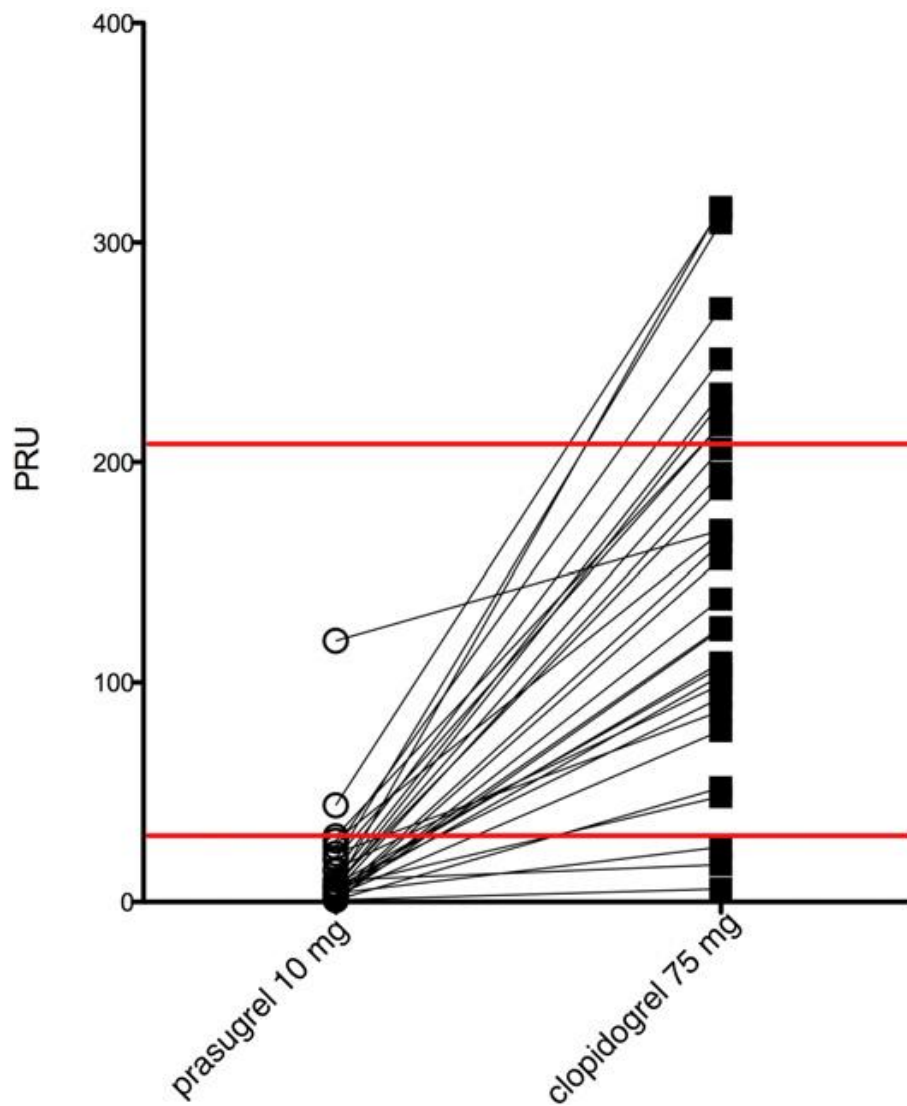
Dans quelles situations ? Saignements mineurs



Est ce fréquent cette affaire ?

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	All Patients (n = 300)	No Switch (n = 269)	Switch (n = 31)	p Value
Age, yrs	60.79 ± 12.65	60.28 ± 12.64	65.25 ± 11.99	0.04*



HPR
High Persistent reactivity
Non répondeurs

LPR
Low Platelet Reactivity
Trop bons répondeurs

Figure 2. Main Endpoint: Evolution of PRU After Switch From Prasugrel 10 mg to Clopidogrel 75 mg

Distribution des bons et mauvais répondeurs avant et après switch

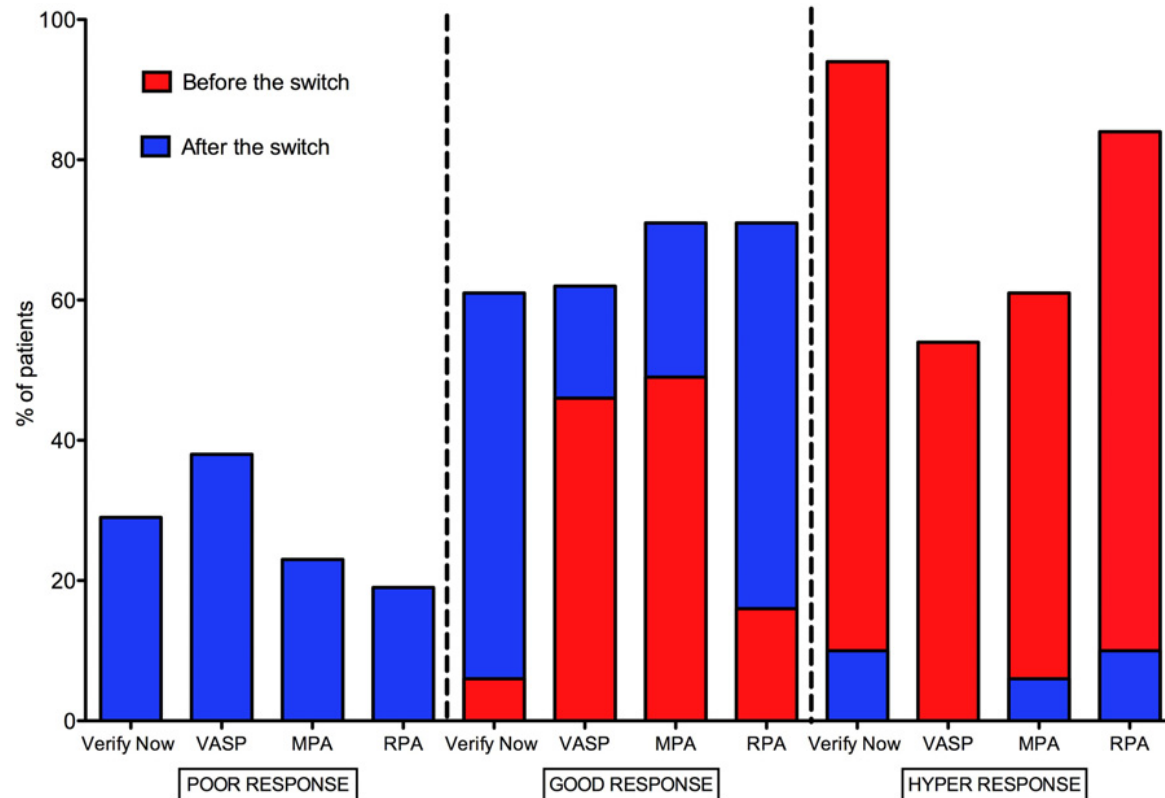


Figure 3. Pharmacological Response Before and After the Switch

Rates (%) of patients with or without high on-treatment platelet reactivity (HPR) (poor response), defined as PRU >208, PRI >50%, RPA >46.2%, or MPA >59%. Low on-treatment platelet reactivity (LPR) (hyper response) defined as PRU <30, PRI <10%, RPA <1%, or MPA <20.5% with the 3 platelet function tests before (**red bars**) and after (**blue bars**) the switch. All results are significantly different with $p < 0.001$. VASP = vasodilator-stimulated phosphoprotein; other abbreviations as in Figure 1.

EDITORIAL COMMENT

Switching From Prasugrel to Clopidogrel

Navigating in Unknown Waters*

Dominick J. Angiolillo, MD, PhD, Fabiana Rollini, MD

Mon patient a été stenté.

Il bénéficie d'une bi thérapie anti plaquettaire

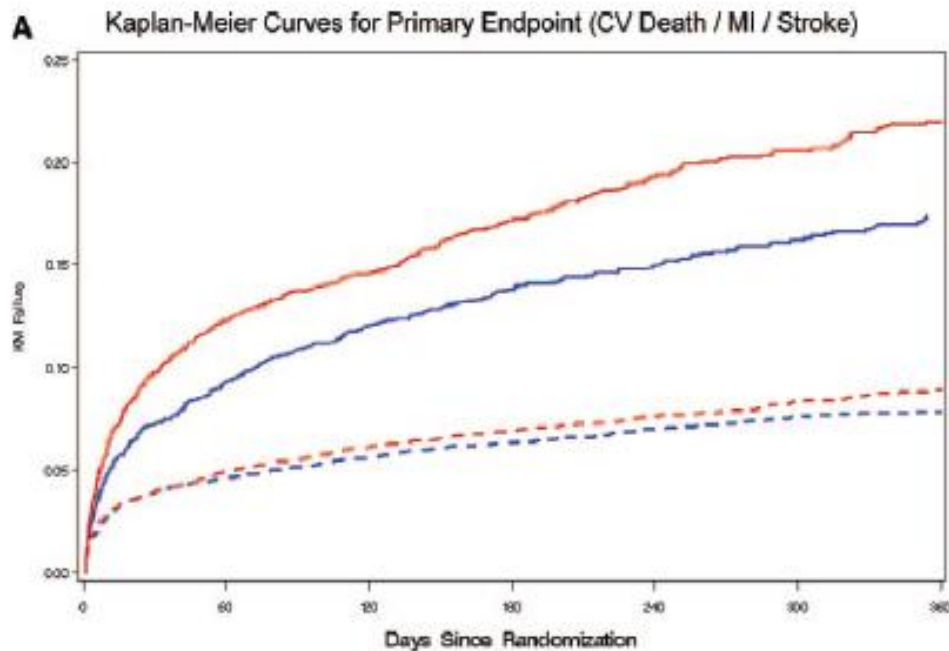
Sa créatinine est à 240 $\mu\text{mol/l}$ ($\text{Cl}_{\text{creat}} < 20 \text{ ml/min}$)

Qu'est ce que ça change sur le trt AAP ?

- Je dois baisser la dose d'aspirine ?
- Je dois baisser la dose de Clopidogrel ?
- Je dois baisser la dose de Prasugrel ?
- Je dois baisser la dose de Ticagrelor ?
- Je dois m'attendre à moins d'efficacité du Ticagrelor ?

Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function

Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial



Clopidogrel Creat Cl < 60 ml
Ticagrelor Creat Cl < 60 ml

Clopidogrel Creat Cl > 60 ml
Ticagrelor Creat Cl > 60 ml

Ticagrelor in the renal dysfunction subgroup: subjugated or substantiated: Montalescot G. Circulation 2010;122:1049-52

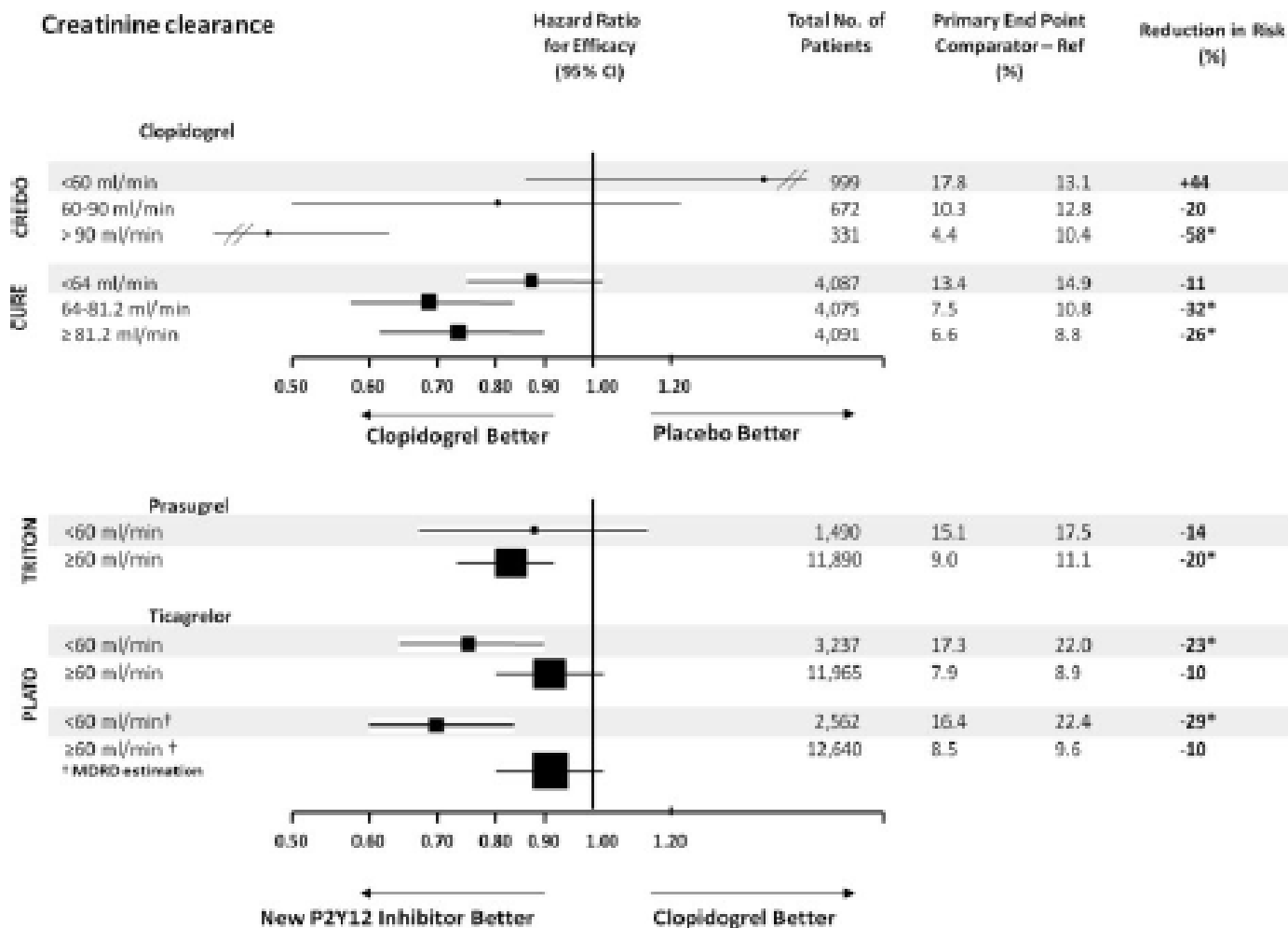
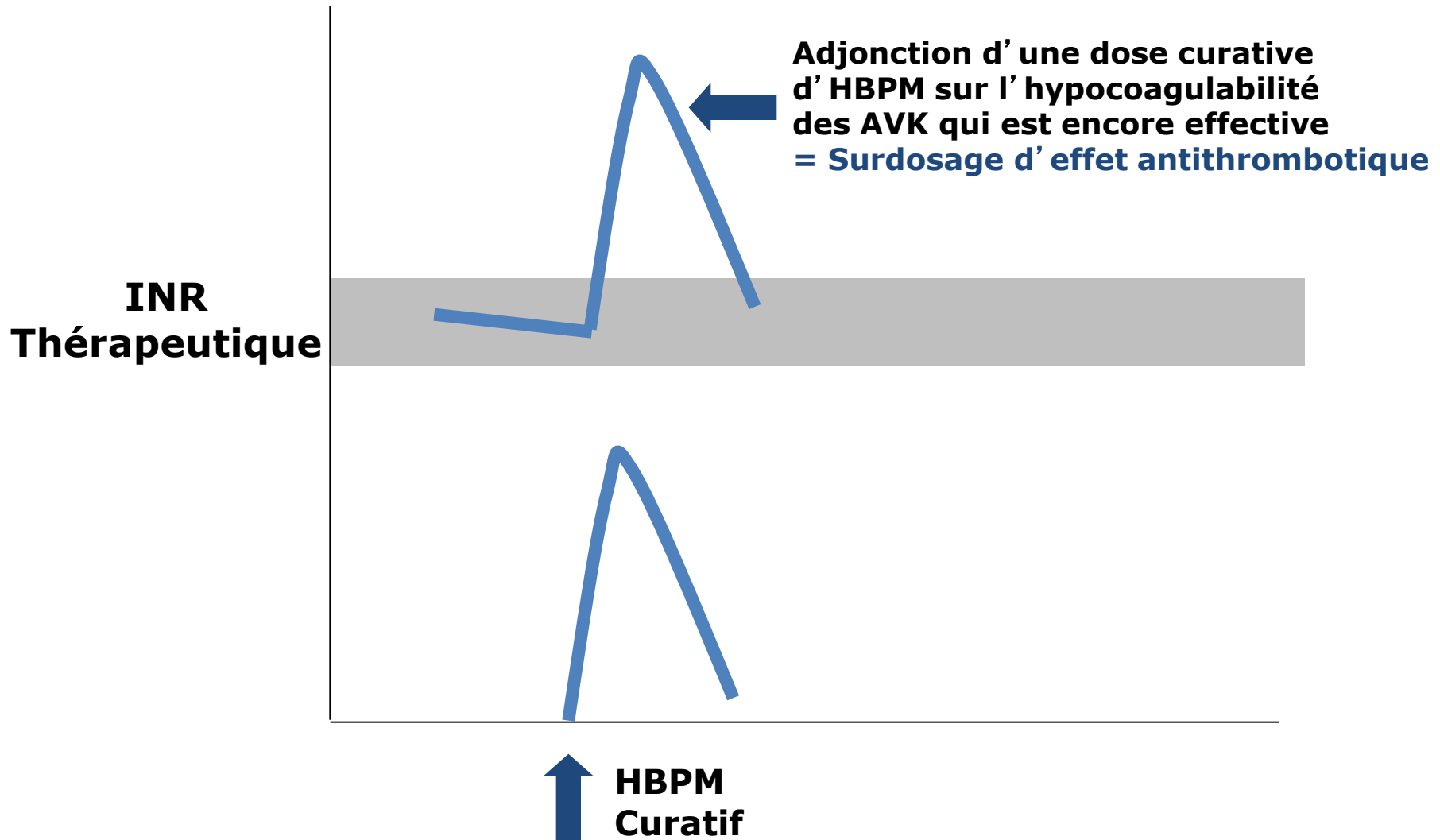


Table 2: Adverse events at 6 months

	Prasugrel n = 21 (%)	Clopidogrel n = 356 (%)	unadjusted HR [95% CI]	p value
TIMI Major and Minor	6 (28.6)	24 (6.7)	4.6 [1.9 -11.4]	< 0.001
TIMI Major	3 (14.3)	10 (2.8)	6.1 [1.6-22.1]	0.006
TIMI Minor	3 (14.3)	14 (3.9)	3.8 [1.1-13.1]	0.04
MACCE	2 (9.5)	25 (7.0)	1.4 [0.3-6.1]	0.61
Death	2 (9.5)	14 (3.9)	2.6 [0.6-11.5]	0.20
Myocardial infarction	0	7 (2.0)	-	0.99
Stent thrombosis	0	2 (0.6)	-	0.99
Stroke	1 (4.8)	6 (1.7)	3.1 [0.4-25.4]	0.30
Ischemic	0	5 (1.4)		0.99
Hemorrhagic	1 (4.8)	1 (0.3)	18 [1.1-292]	0.04

Data are number of patients (percentages)

Attention au chevauchement lors des relais



TIMI-51: les saignements

End Point	Rivaroxaban			Placebo (N = 5113)
	2.5 mg Twice Daily (N = 5114)	5 mg Twice Daily (N = 5115)	Combined (N = 10,229)	
Safety				
TIMI major bleeding not associated with CABG	65 (1.8)	82 (2.4)	147 (2.1)	19 (0.6)
TIMI minor bleeding	32 (0.9)	49 (1.6)	81 (1.3)	20 (0.5)
TIMI bleeding requiring medical attention	492 (12.9)	637 (16.2)	1129 (14.5)	282 (7.5)
Intracranial hemorrhage	14 (0.4)	18 (0.7)	32 (0.6)	5 (0.2)
Fatal bleeding	6 (0.1)	15 (0.4)	21 (0.3)	9 (0.2)

TVP-EP Dabigatran: RE-MEDY

Outcome	Dabigatran (n=1430) n (%)	Warfarin (n=1426) n (%)	HR	p
Recurrent VTE	26 (1.8)	18 (1.3)	1.44	0.03 ^a
Deaths	17	19	0.90	NS
Major bleeds	13 (0.9)	25 (1.8)	0.52	0.058
Any bleeding	277 (19)	373 (26)	0.71	<0.0001
ACS	13 (0.9)	3 (0.2)	— ^b	0.02

a. p for noninferiority

b. HR for ACS was not a planned analysis

PHYSICAL EXERTION AS A TRIGGER OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

STEFAN N. WILlich, M.D., M.P.H., MICHAEL LEWIS, M.D., HANNELORE LÖWEL, M.D.,
HANS-RICHARD ARNTZ, M.D., FRAUKE SCHUBERT, M.D., AND ROLF SCHRÖDER, M.D.,
FOR THE TRIGGERS AND MECHANISMS OF MYOCARDIAL INFARCTION STUDY GROUP

Table 3. Effect of Physical Exertion in Augsburg Patients at the Onset of Myocardial Infarction as Compared with Controls, According to Presence or Absence of Previous Coronary Heart Disease.*

GROUP	NO. WITH PHYSICAL EXERTION		ODDS RATIO (95% CI)†
	PATIENTS (N = 882)	CONTROLS (N = 531)	
Previous coronary heart disease	17	3	1.0 (0.3–4.0)
No previous coronary heart disease	39	18	2.2 (1.1–4.1)

*Previous coronary heart disease included a diagnosis of either myocardial infarction or angina pectoris. Only subjects for whom complete information was available for all variables were included in this analysis.

†This multivariate logistic-regression model controlled for standard risk factors (hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking), use of any cardiac drug, current employment, age, and sex. CI denotes confidence interval.