

Antiagrégants plaquettaire, anticoagulant et gestes en rhumatologie

Christophe Meune

Service de Cardiologie- Hôpital Avicenne



Expérience douloureuse

- **Homme de 56 ans**
 - 40 PA
 - Aspirine à faible dose pour un possible AIT
 - Lomboradiculalgie sur hernie discale L4-L5 (TDM)
 - **Décision d'infiltration épidurale**
 - Recrudescence des douleurs dans les 24 heures
 - Troubles sphinctériens
- IRM : hématome péri-dural

-
- **Arrêt aspégic et décision d'évacuation chirurgicale**
 - Récupération ad integrum
 - **Sortie de l'hôpital sans reprise de l'aspirine**
 - Contexte d'hématome / Chirurgie récente / Indication incertaine
 - **3 jours après la sortie**
 - Douleur angineuse → IDM → Décès

Le cardiologue = empêcheur de tourner en rond?

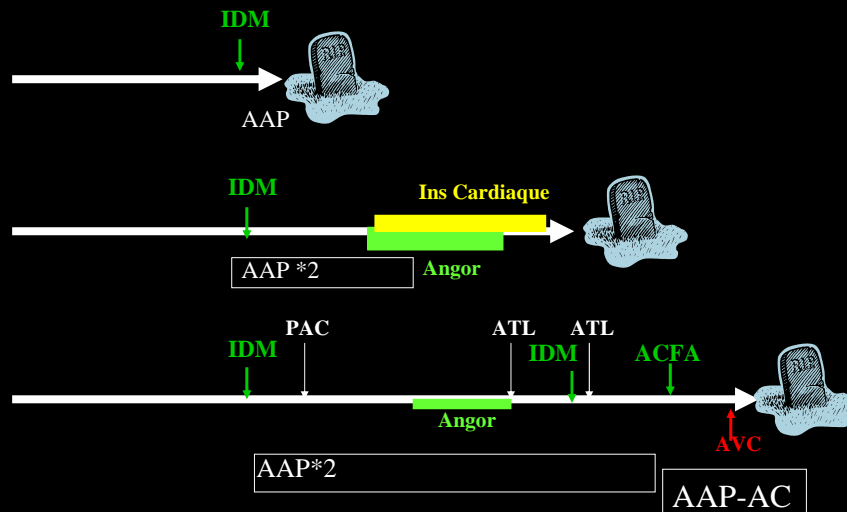
1. Association traitements – traitements contre-indiqués
2. Patients à risque
3. Traitements à risque pour les autres
4. Notion de gravité des accidents

1/ Nouvelles données en Cardiologie

Modifications panorama cardiologie

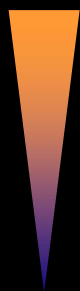
- Evolution maladie et prise en charge
- Nouveaux AAP
- Nouveaux anticoagulants
- Nouvelle durée traitements

Evolution maladie coronaire



DMS/IDM

•Hospitalisation



1950 : 6 semaines

1952 : Assis à J3

1973 : 3 semaines

1982 : 10 jours

2005 : 5 jours

2012 : 3 jours

(Levine, JAMA,148:1365-9)

(Wenger, JAMA,224:511-4)

(Wenger, Circulation,65:421-7)

Conséquence: message ne pas toucher à mon traitement

« L'épidémie » des AAP

- Vieillessement de la population
- Estimation de la Société française de Cardiologie
 - Après 50 ans, 12 % population : Aspirine à faible dose en prévention primaire,
 - =2,4 millions de personnes:
 - 5 % association AAP : aspirine et clopidogrel ou prasugrel
 - 200 000 à 300 000 personnes nouvellement traitées par an

Après le clopidogrel, le prasugrel & ticagrelor...

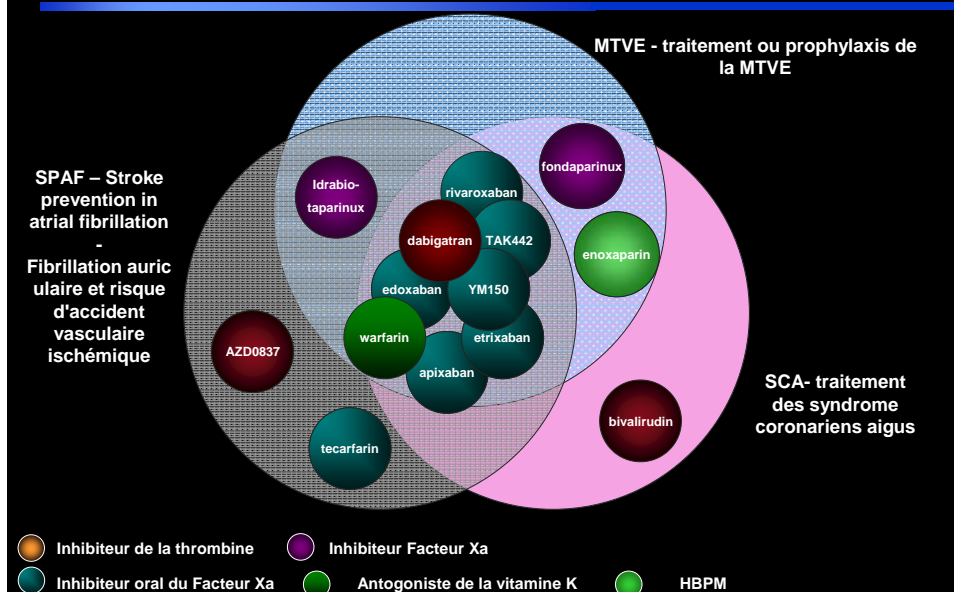
- Prasugrel et ticagrelor
- Fréquemment (trop) prescrits...

	Prasugrel	Ticagrelor
Classe	Thienopyridine	Non thienopyridine
Effet R P2Y12	Irreversible (5-10j)	Réversible (2-3)
Puissance effet	Oui	Oui
Effet patients R clopodogrel	Oui	Oui
IDM & thrombose stent	Diminués	Diminués
Mortalité	Non diminuée	Diminuée
Saignements non liés chirurgie	Augmentés	Augmentés
Saignements liés chirurgie	Augmentés	Non Augmentés

Durée traitement AAP

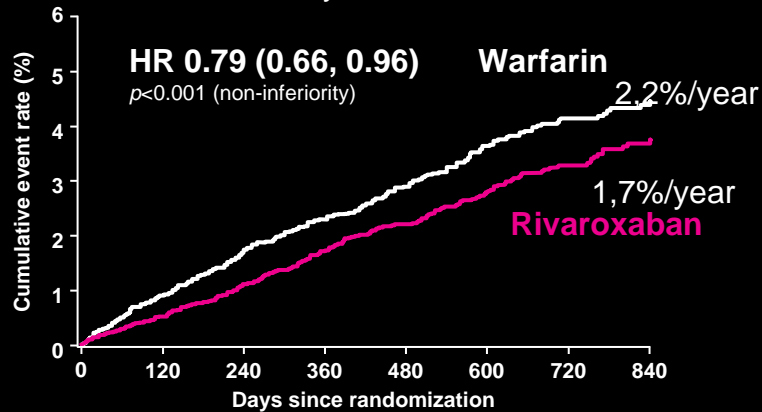
- Durée monothérapie AAP
 - A vie (même en l'absence données long terme)
- Durée association AAP
 - 2000-2010: de 6 mois à 12-24 mois et plus
 - Stent nu: 1 mois
 - *Reco Eur H J 2013: 6-12 mois (1-3 mois si AC, risque hémorragique ++)*
 - Sirolimus (Cypher): 6 mois
 - Everolimus (Promus, Xience): 3 mois (CE)
 - Zotarolimus (resolute): études 1-3 mois

Panorama anticoagulants



ROCKET AF

Stroke or Systemic Embolism



Number of subjects at risk	
Rivaroxaban	6958 6211 5786 5468 4406 3407 2472 1496
Warfarin	7004 6327 5911 5542 4461 3478 2539 1538

Per-protocol population – as treated population

Patel et al. *NEJM* 2011,

ESC 2012 guidelines

- All NOACs (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) – are preferred to VKAs for SPAF in the majority of patients with non-valvular AF (Class IIa, Level A)
 - **Antiplatelets for SPAF are limited to patients who refuse/cannot take any OAC (Class IIa, Level B)**
- None of the NOACs is recommended for patients with severe renal impairment CrCl < 30 mL/min (Class III, Level A)
 - **Note: rivaroxaban 15 mg od is licensed for CrCl 15-29 mL/min**
- VKA and dabigatran are recommended peri-cardioversion
 - **No recommendation for rivaroxaban/apixaban based on lack of published data**

Camm AJ et al. *Eur Heart J* 2012

2/ Comment évaluer le risque hémorragique lié au traitement?

Risque hémorragique lié Ac (hors NOAC)

1. Anticoagulants (héparine, AVK)

- Risque réel
- Mesurer effet anticoagulant
 - AVK: INR
 - Héparine: héparinémie
 - HBPM: anti XA

Il existe antidote

Attitude pratique chirurgie minime

- Si $INR \leq 2.5$: chirurgie (cataracte, PM, coronarographie, soins dentaires...)
- Si $INR > 2.5$: différer intervention

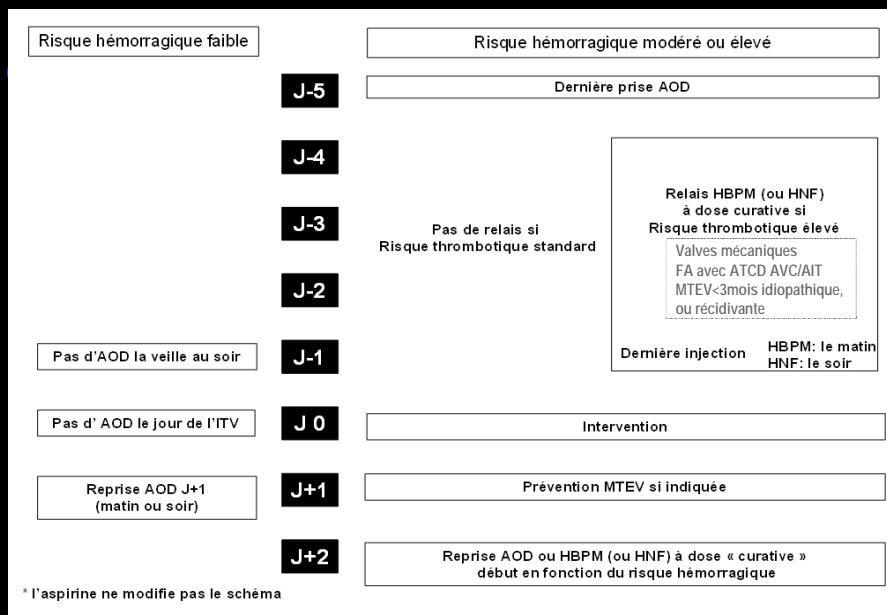
Risque antiagrégants plaquettaires

- Plusieurs tests agrégation proposés :
 - Temps de saignement, PFA-100
 - Test agrégation plaquettes
 - Tests pharmacologiques
- Qualités métrologiques
 - Grande variabilité intra- et inter-individuelle
 - Faible reproductibilité
 - Aucune corrélation avec la survenue de complications hémorragiques

Durée théorique arrêt traitement pour supprimer effet

	Arrêt	Reprise
Aspirine	5-10 jours	Lendemain du geste
Clopidogrel	>10 jours	Lendemain du geste
Prasugrel	>10 jours	Lendemain du geste
Ticagrelor	2-3 jours	Lendemain du geste

Chirurgies programmées sous NOAC

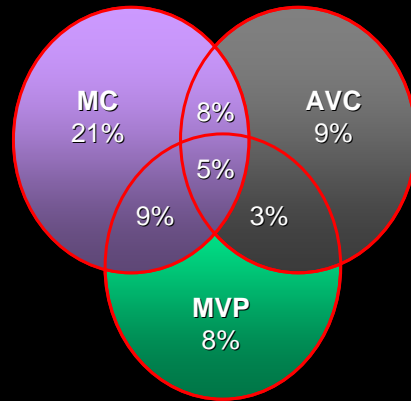


3/ Risque ischémique: les fondamentaux

1/Athérosclérose: Une Maladie systémique

1886 patients ≥ 62 ans

MC = maladie coronaire
 AVC = accidents vasculaires cérébraux.
 MVP = maladie vasculaire périphérique



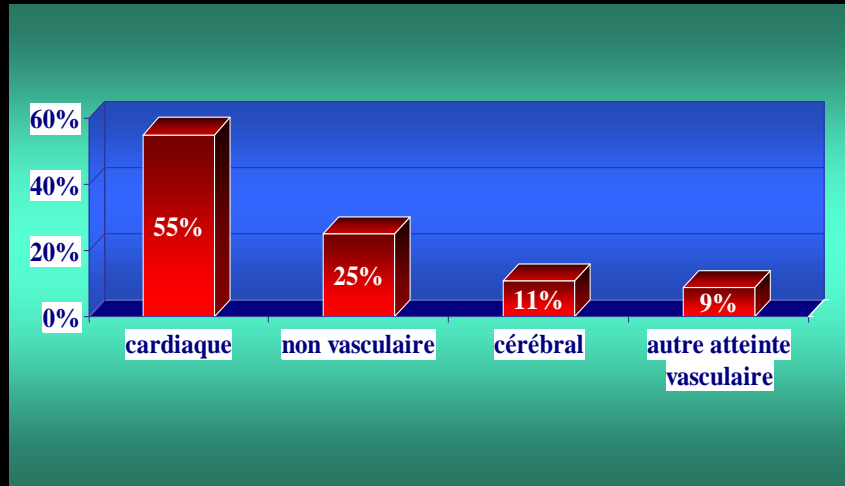
Aronow, *Am J Cardiol.* 1994;74:64-65

AOMI: réellement distante des coronaires?

STUDY	AGE	SEX	NO. OF SUBJECTS	DEATH FROM ALL CAUSES		DEATH FROM CARDIOVASCULAR DISEASE		
				CONTROLS	PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE	RR (95% CI)	ALL PATIENTS	PATIENTS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE AT ENTRY
	yr			percent per year		RR (95% CI)		
Criqui et al. ⁹	38-82	M	256	1.7	6.2	3.3 (1.9-6.0)	5.1 (2.4-10.8)	3.9 (1.5-10.6)
		F	309	1.2	3.3	2.5 (1.2-5.3)	4.8 (1.6-14.7)	5.7 (1.4-23.2)
Vogt et al. ¹⁰	≥65	F	1492	1.1	5.4	3.1 (1.7-5.5)	4.0 (1.3-8.5)	4.5 (1.5-6.7)
Leng et al. ¹¹	55-74	Both	1592	2.0	3.8	1.6 (0.9-2.8)	2.7 (1.3-5.3)	—
					(with claudication)			
				2.0	6.1	2.4 (1.6-3.7)	2.1 (1.1-3.8)	—
					(without symptoms)			
Newman et al. ¹²	≥65	Both	5714	4.5	7.8	1.5 (1.2-1.9)	2.0 (1.1-2.8)	2.9 (1.8-4.6)
Newman et al. ¹³	≥60	M	669	1.5	5.3	3.0 (2.8-5.3)	—	3.4 (1.3-8.9)
		F	868	1.3	3.8	2.7 (1.6-4.6)	—	3.3 (1.3-8.6)
Kornitzer et al. ¹⁴	40-55	M	2023	0.4	1.0	2.8 (1.4-5.5)	—	4.2 (1.7-10.5)
					(without symptoms)			

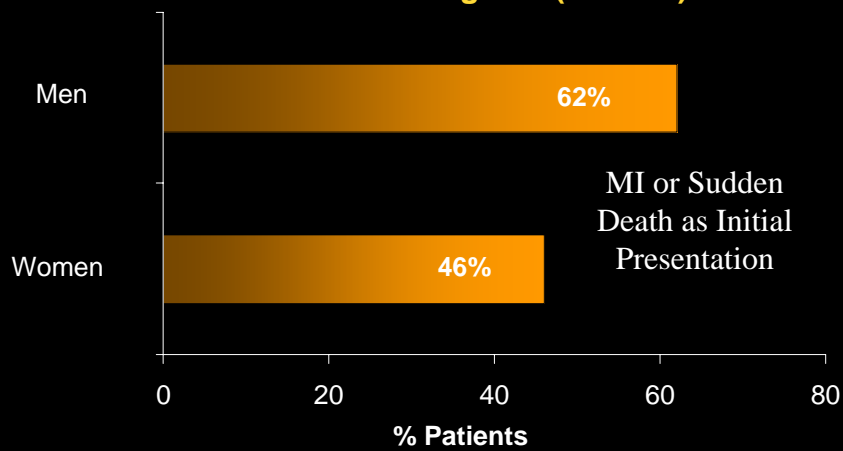
*RR denotes relative risk, and CI confidence interval. Dashes indicate that no data were presented.

AOMI: Cause de décès



2/ Présentation initiale athérosclérose

Cohorte Framingham (N=5144)



Murabito, *Circulation* 1993;88:2548-2555

Aspirin Withdrawal and Acute Lower Limb Ischemia

Pierre Albaladejo, MD, PhD*, Thomas Geeraerts, MD*, Fady Francis, MD†, Yves Castier, MD†, Guy Lesèche, MD†, and Jean Marty, MD*

Departments of *Anesthesiology and †Vascular and Thoracic Surgery, Hôpital Beaujon, Clichy, France

Aspirin is used mainly to prevent arterial events in patients with arteriopathy. Myocardial infarction and cerebrovascular events have been described after recent aspirin withdrawal. Experimental data suggest rebound platelet activity after aspirin discontinuation. Among a retrospective cohort of 181 patients admitted for acute lower limb ischemia for 4 yr, we studied 11 patients who had recently stopped taking aspirin. Aspirin was administered for vascular event prevention. The median duration of aspirin treatment without vascular events was 12

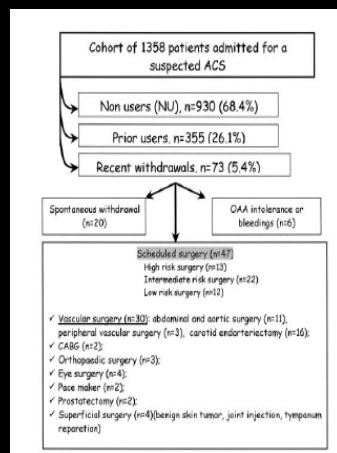
mo (range, 6–60 mo). The median time between aspirin withdrawal and lower limb ischemia was 23 days (range, 7–60 days). Four of the 11 patients stopped aspirin before a surgical procedure, without any substitution. In five patients, a recent diagnosis of neoplasia was observed. This study should alert clinicians to the risk of discontinuing chronic aspirin therapy in patients with severe peripheral vascular disease.

(Anesth Analg 2004;99:440–3)

Impact of Prior Use or Recent Withdrawal of Oral Antiplatelet Agents on Acute Coronary Syndromes

J.P. Collet, MD, PhD; G. Montalescot, MD, PhD; B. Blanchet, MD; M.L. Tanguy, MD; J.L. Golmard, MD, PhD; R. Choussat, MD; F. Beygui, MD; L. Payot, MD; N. Vignolles, BSc; J.P. Metzger, MD; D. Thomas, MD

Circulation. 2004;110:2361-2367



Arret AAP ($n_{AAS} = 70$) 11.9 ± 0.8 jours

TABLE 1. Baseline Characteristics

	Nonusers (n=930)	Prior Users (n=355)	Recent Withdrawers (n=73)
Demographics			
Age, y	65.9±0.5	66.9±0.7	70.3±1.7†
Female, %	33.0†	22.8	23.9
>80 y of age	17.0	16.3	27.4
Risk factors			
Smoker, %	46.3	45.1	44.2
Dyslipidemia, %	39.7†	55.2*	38.3
Hypertension, %	42.3†	53.3	54.9
Diabetes, %	19.7†	31.8	26.7
Familial CAD, %	17.3	15.2	8.5
BMI, kg/m ²	25.4±0.2	26.4±0.4	25.1±0.4
Known CAD, %	17.2	69.6	57.5
Prior history of, %			
MI	11.7†	47.3	32.8†
CABG	3.0†	21.7	9.6†
PCI	6.8†	38.6	34.2†
Stroke	4.9	7.9*	17.8†
Risk profile (on admission)			
Creatinine clearance, mL/min	72.6±1.2†	66.2±2.0	61.6±3.5
Creatinine clearance <30 mL/min, %	6.4†	16.0	8.2
Heart failure, %	24.2	24.8	31.5

BMI indicates body mass index; PCI, percutaneous coronary intervention.

*Significant difference between prior users and recent withdrawers using ANOVA or χ^2 with Bonferroni correction ($P < 0.017$).

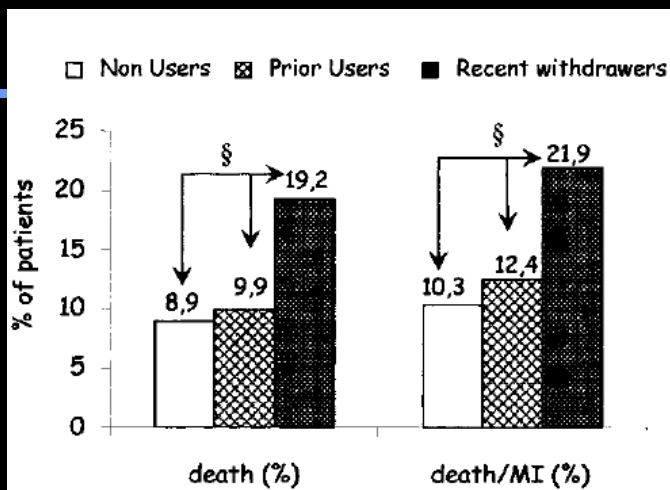
TABLE 3. Univariate and Multivariate Analyses of Predictors of Death at 30 Days

	Dead at 30 d (n=132)	Alive at 30 d (n=1226)	P, Univariate Analysis	P, Multivariate Analysis	OR (95% CI)
Age, y	75.7 (12.0)	65.42 (13.8)	<0.0001	0.003	1.03 (1.01-1.05)
Creatinine clearance, mL/min	45.23 (29.25)	72.99 (35.9)	<0.0001	<0.0001	0.98 (0.97-0.99)
Smoking, %	31.06	47.31	0.0004	NS	
Male, %	59.85	71.29	0.006	NS	
Hypercholesterolemia, %	33.33	44.78	0.01	NS	
OAA withdrawal, %	10.61	4.81	0.02	0.03	2.05 (1.08-3.89)
History of MI, %	29.55	21.37	0.03	NS	
Diabetes, %	30.30	22.43	0.04	NS	

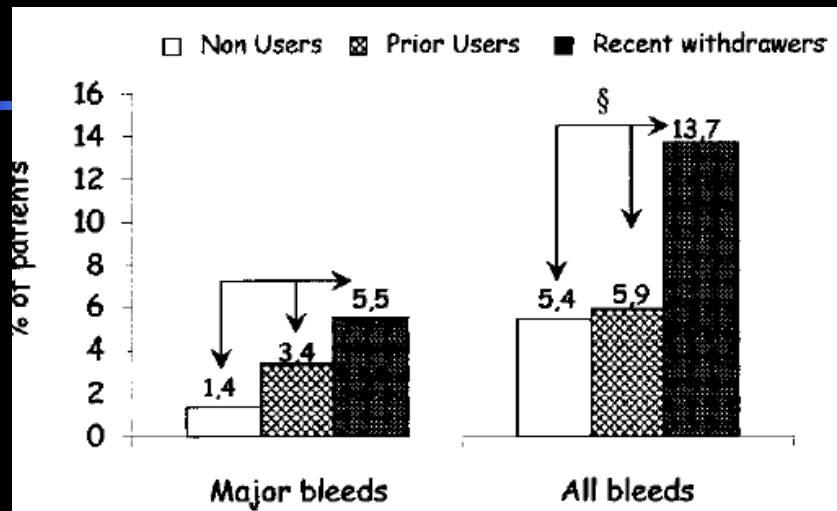
TABLE 4. Univariate and Multivariate Analyses of Predictors of Bleedings (Minor and Major) at 30 Days

	Bleed (n=81)	No Bleed (n=1217)	P, Univariate Analysis	P, Multivariate Analysis	OR (95% CI)
Creatinine clearance, mL/min	56.06 (30.2)	71.21 (36.4)	<0.0001	<0.0001	0.98 (0.97-0.99)
GP IIb/IIIa, %	41.98	27.41	0.005	0.0005	2.32 (1.45-3.72)
Age, mean (SD), y	70.90 (12)	66.13 (14)	0.003	NS	
OAA withdrawal, %	4.94	1.72	0.034	0.0006	2.58 (1.26-5.30)
Male, %	60.49	70.79	0.06	NS	

GP indicates glycoprotein. For age, OR is per year. For creatinine clearance, it is for each 1-mL increment.



Ischemic events at 30 days according to pattern of aspirin use before admission. § Indicates significant difference between nonusers and recent withdrawers using 2 with



Bleeding events at 30 days according to pattern before admission. § Indicates significant difference

Interruption précoce AAP

Journal of the American College of Cardiology
© 2005 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 45, No. 3, 2005
ISSN 0735-1097/05/\$30.00
doi:10.1016/j.jacc.2004.11.041

EXPRESS PUBLICATION

Coronary Syndromes Following Aspirin Withdrawal A Special Risk for Late Stent Thrombosis

Emile Ferrari, MD, Mustapha Benhamou, MD, Pierre Cerboni, MD, Baudouy Marcel, MD
Nice, France

1236 patients hospitalisés pour SCA

384 patients prenaient de l'aspirine régulièrement

51 patients (4.1%) ont arrêté l'aspirine < 1 mois soit en moyenne 10 ± 1.9 jours

Pas de substitution par AAP

Intervention chirurgicale <1 mois après ATL avec arrêt AAP: risque décès par thrombose de stent:25%

Interruption semi-tardive AAP

Cohorte de 2229 patients

17 patients ont arrêtés un ou plusieurs AAP dans les 9 premiers mois

41% des cas pour des raisons chirurgicales

5 thromboses de stent

Table 3. Independent Predictors of Stent Thrombosis

Variables	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
Subacute stent thrombosis		
Premature antiplatelet therapy discontinuation	161.17 (26.03-997.94)	<.001
Renal failure	10.06 (3.13-32.35)	<.001
Bifurcation lesion	5.96 (1.90-18.68)	.002
Diabetes	5.84 (1.74-19.55)	.004
Left ventricular ejection fraction per 10% decrease	1.12 (1.06-1.19)	<.001
Stent length, per 1-mm increase	1.03 (1.00-1.05)	.01
Late stent thrombosis		
Premature antiplatelet therapy discontinuation	57.13 (14.84-219.96)	<.001
Bifurcation lesion	8.11 (2.50-26.26)	.001
Left ventricular ejection fraction per 10% decrease	1.06 (1.01-1.12)	.03
Cumulative stent thrombosis		
Premature antiplatelet therapy discontinuation	89.78 (29.90-269.60)	<.001
Renal failure	6.49 (2.60-16.15)	<.001
Bifurcation lesion	6.42 (2.93-14.07)	<.001
Diabetes	3.71 (1.74-7.89)	.001
Left ventricular ejection fraction per 10% decrease	1.09 (1.05-1.13)	<.001

Iakovou, I. et al. JAMA 2005;293:2126-2130.

Traitement anticoagulant

1. Situations à haut risque

- Prothèse valvulaire mécanique
- EP < 3 mois

- Bas risque de Thrombose (Aortique \ double ailette) et sans FdR de thrombose

- Arrêt AVK 48 à 72 heures avant (INR < 1.5)

- reprendre 24 heures après la chirurgie.

Haut Risque de Thrombose (Mitrale) ou FdR de thrombose

Héparine NF IV jusqu'à 4 à 6 heures avant la chirurgie, à reprendre

2. Situation à plus faible risque

- EP > 3 mois
- ACFA sauf ATCD embolie systémique

4/ Risque lié au geste (selon un cardiologue)...?

Déterminants du risque

- Complexité du geste :
 - Durée
 - Trajet direct ou non
 - Nombre de tentative
 - Expérience de l'opérateur
- Présence de structures vasculaires à proximité
- Possibilité de compression hémostatique en cas de pb

Enquête SFR 2010

- 62 répondants ☹
- Risque hémorragique perçu

	Risque majeur	Risque faible
Rachis : articulaire postérieure	9	52
Rachis : péridurale	45	16
Rachis : foraminale cervicale	53	8
Rachis : foraminale lombaire	47	14
Articulation périphérique (sauf hanche)	0	61
Articulation périphérique : coxofémorale	28	33
Ponction calcification de l'épaule	12	49
Aponévrotomie à l'aiguille	24	37

Enquête SFR 2010

- 62 répondants ☹
 - 29 gestes par semaine en moyenne
 - 61 / 62 font des gestes sous AAP
 - 31 ont eu des problèmes de saignement : 29 superficiels
- Gestes « à problème »

Type de geste	Rachis				Articulation périphérique		
	articulaire postérieure	péridurale	foraminale cervicale	foraminale lombaire	Hanche	Autre	Ponction calcif. épaule
Aspirine	15 / 58	44 / 59	48 / 58	45 / 58	18 / 59	2 / 59	9 / 59
Clopidogrel (plavix) ou ticlopidine (ticlid)	24 / 59	50 / 59	54 / 58	50 / 58	30 / 59	2 / 59	15 / 59
Double anti-agrégation	33 / 59	54 / 59	56 / 58	56 / 58	39 / 59	6 / 59	21 / 59
Autres (AINS, ...)	3 / 59	3 / 59	10 / 58	7 / 58	3 / 59	1 / 59	1 / 59

Preoperative Antiplatelet Therapy Does Not Increase the Risk of Spinal Hematoma Associated with Regional Anesthesia

Terese T. Horlocker, MD, Denise J. Wedel, MD, Darrell R. Schroeder, MS, Steven H. Rose, MD, Beth A. Elliott, MD, Diana G. McGregor, MD, and Gilbert Y. Wong, MD

Departments of Anesthesiology and Health Sciences Research, Section of Biostatistics, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota

Table 2. Patient Factors Associated with Minor Hemorrhagic Complications

Factor	No. of procedures	Patients with minor hemorrhagic complications		χ^2 test P
		n	%	
Gender				0.034
Male	511	100	19.6	
Female	489	123	25.1	
Age				0.035
<65 yr	533	105	19.7	
\geq 65 yr	467	118	25.2	
Surgical procedure ^a				0.002
Hip	287	87	30.3	
Other	713	136	19.1	
Antiplatelet medication				NS
Yes	386	88	22.8	
No	614	135	22.0	
History of bruising				0.014
Yes	115	36	31.3	
No	885	187	21.1	

NS = not significant ($P > 0.05$).

^a P values are for comparing hip, revision hip arthroplasty, knee, bilateral total knee arthroplasty, and ankle surgical procedures.

Table 3. Anesthetic Factors Associated with Minor Hemorrhagic Complications

Factor	No. of procedures	Patients with minor hemorrhagic complications		χ^2 test P
		n	%	
Regional anesthetic technique ^{a,b}				0.001
Epidural, single-dose	17	3	17.6	
Spinal, single-dose	362	64	17.8	
Epidural, continuous	575	138	24.0	
Spinal, continuous	46	18	39.1	
Needle gauge ^b				0.021
<22	98	13	13.3	
22 (including one 20)	258	51	19.8	
18 (including one 17)	644	159	24.7	
Total needle passes ^b				<0.001
1	381	55	14.4	
2-3	318	69	21.7	
>3	301	99	32.9	
Needle placement difficulty ^{b,c}				<0.001
Easy	722	127	17.6	
Moderate	213	63	29.6	
Difficult	56	27	48.2	
Abandon regional technique	9	6	66.7	
Needle approach ^d				0.035
Midline	789	168	21.3	
Paramedian	149	33	21.1	
Both	62	22	35.5	
Needle placed by ^d				0.004
Resident	568	115	20.2	
Consultant	304	65	21.4	
Both	128	43	33.6	

^a P values are for comparing regional anesthetic techniques of continuous spinal, epidural, and continuous epidural.

^b Listed in increasing risk for minor hemorrhagic complications. All pair-wise comparisons within category are found to be significant.

^c P values are for needle placement grading of easy, moderate, and difficult.

^d Only "both" was significant in this category.

Rachis : Recommandations en anesthésie

- Comparaison internationale

Table I. Comparison of guidelines across countries.

	United States (Horlocker <i>et al</i> , 2003)	Germany (Gogarten <i>et al</i> , 2003)	Spain (Llao Pitarch <i>et al</i> , 2005)	Austria (Kozek- Langenecker <i>et al</i> , 2005)	Belgium (Vandermeulen <i>et al</i> , 2005)
Anticoagulants					
Stop Aspirin	Not contraindicated	3 d*	Not contraindicated	2-3 d**	Not contraindicated
Stop Clopidogrel (d)	7	7	7	7	7
Stop Ticlopidine (d)	14	10	10	10	10
Stop Abciximab/Eptifibatide/ Tirofiban (h/h/h)	24-48/4-8/4-8	Contraindicated	Not recommended	48/8/8	24-48/8-10/8-10
Oral anticoagulant (warfarin/acenocoumarol)					
INR for performing CNB	INR < 1.5	INR < 1.4	INR < 1.5	INR < 1.4	INR < 1.4

Points clés

1. Risque hémorragique est important sous AC
2. Risque hémorragique est modéré sous AAP
3. Arrêt AC: risque modéré sauf EP<3 mois, prothèse mécanique
4. Arrêt des AAP : 5% des hospitalisations pour SCA
5. Présentation clinique de thrombose de stent: IDM ou MS
6. implantation stent<1mois, risque DC par thrombose=25%
7. Risque majeur et prolongé après stent actif
8. C'est l'arrêt 2^{ème} AAP qui tue. Risque faible si <5j.

HAS – Reco AVK: Rhumatologie

Tableau IV. Classification des actes invasifs en rhumatologie selon le risque hémorragique

Faible risque	Risque modéré	Risque élevé
Infiltration périarticulaire	Ponction/Infiltration simple des articulations coxo-fémorales	Ponction/infiltration rachidienne cervicale ou lombaire, épidurale ou intradurale
Ponction/infiltration simple d'articulation périphérique hors coxo-fémorales	Infiltration canalaire profonde (cf. Alcock)	Ponction/infiltration rachidienne cervicale, foraminale
Infiltration canalaire superficielle	Ténotomie percutanée	Ponction-biopsie discale
Biopsie des glandes salivaires accessoires	Ponction/infiltration rachidienne des articulaires postérieures	Cimentoplastie
	Ponction/infiltration rachidienne dorsale costovertébrale	
	Ponction/infiltration rachidienne lombaire, foraminale	
	Lavage articulaire d'une articulation périphérique	
	Ponction trituration de l'épaule	
	Infiltration sacro-iliaque	
	Ponction kyste poplité	
	Capsulodistension	
	Biopsie synoviale	
	Biopsie osseuse	
	Ponction/infiltration sternoclaviculaire	
	Ponction/infiltration par le hiatus sacrococcygien	