

L'anticoagulation en soins palliatifs

Primum non nocere

Matthieu Touchette, MD, FRCPC

Professeur adjoint, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

Service de médecine interne, CHUS

Mai 2007

Congrès AQSP



Plan de match



- Introduction
- Approche selon patients types
 - La thromboprophylaxie
 - Le patient avec problématique thromboembolique actuelle
 - Le patient sous warfarin
 - Pour une fibrillation auriculaire
 - Pour autres raisons
 - Pour un problème thromboembolique passé
 - Le patient sous antiplaquettaires
- Discussion et questions
- Conclusions



Limites de la présentation

- Le présentateur
 - Interniste en centre tertiaire centré vers soins actifs
 - Peu d'expérience en soins palliatifs
- La littérature
 - Peu de données
 - Pas d'étude prospective
 - Beaucoup de débats même en soins « actifs »
 - Impossibilité d'études « fortes » en soins palliatifs
- Les patients
 - Variabilité dans leurs attentes
 - Acceptabilité des Rx inconstante
 - Viser à éviter l'iatrogénie



Les anticoagulants

- Milieu en effervescence
 - Nombreuses molécules en préparation
 - Données nombreuses mais souvent patients hétérogènes
 - Intervalle thérapeutique plutôt étroit



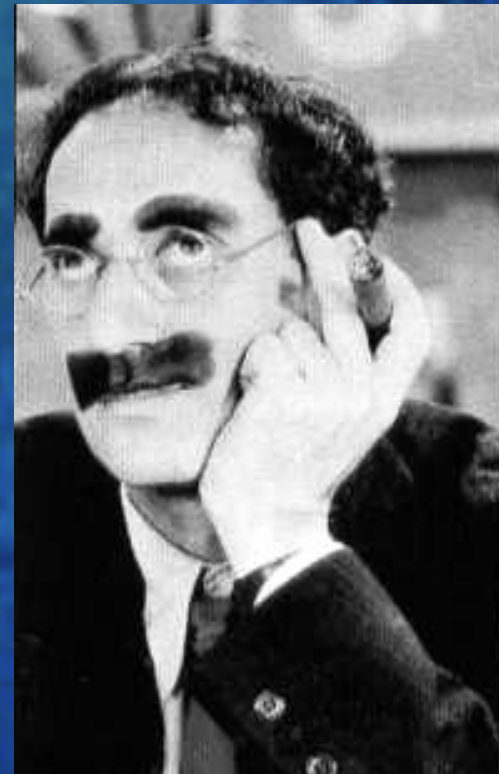
1er patient

- Homme de 77 ans admis sur l'unité de soins palliatifs pour ajustement de la médication analgésique, suite à installation d'un stent des voies biliaires pour un ictère
 - Adénocarcinome pancréatique stade IV depuis 5 mois
 - Ne circule presque plus depuis ictère
 - Peu d'autres comorbidités
- Doit-on lui prescrire une thromboprophylaxie??



Prévention de la maladie thromboembolique

- « An ounce of prevention is worth a pound of bandages and adhesive tape »
 - Groucho Marx



Pourquoi une thromboprophylaxie?

- La maladie thromboembolique est hautement prévalente
 - Plupart des malades ont des facteurs de risque
 - La majorité des événements thromboemboliques sont silencieux
 - Difficile de prédire quel patient à haut risque développera une complication
 - Le dépistage à l'aide de l'examen physique et d'investigations non invasives est inefficace et onéreux



Facteurs de risque

Table 3—Risk Factors for VTE

Surgery	
Trauma (major or lower extremity)	X 5-200
Immobility, paresis	
Malignancy	X 5
Cancer therapy (hormonal, chemotherapy, or radiotherapy)	
Previous VTE	X 50
Increasing age	Ad X 10
Pregnancy and the postpartum period	X 7
Estrogen-containing oral contraception or hormone replacement therapy	X 2-5
Selective estrogen receptor modulators	X 5
Acute medical illness	X 5
Heart or respiratory failure	
Inflammatory bowel disease	
Nephrotic syndrome	
Myeloproliferative disorders	
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	
Obesity	
Smoking	
Varicose veins	
Central venous catheterization	
Inherited or acquired thrombophilia	X 2-50

Risque cumulatif



Pourquoi une thromboprophylaxie? (II)

- L'embolie pulmonaire demeure la cause de mortalité intrahospitalière la plus fréquente pouvant être prévenue
 - 10% des décès intrahospitaliers
- EP massive a 30% de mortalité
 - Parfois difficile à dx et Rx
- Autres conséquences de la TPP
 - Hospitalisation plus longue (ou réadmissions)
 - Douleur et syndrome postphlébitique
 - Thromboses récurrentes
 - Coût des investigations supplémentaires
 - Risque et coût du traitement si événement



Pourquoi une thromboprophylaxie? (III)

- La thromboprophylaxie...
 - A prouvé son efficacité à prévenir la TPP
 - A prouvé son efficacité à réduire les événements symptomatiques
 - A prouvé son bon rapport coût-efficacité
 - Est pratiquement sans risque de saignement significatif



Risque de TPP

Table 4—Absolute Risk of DVT in Hospitalized Patients*

Patient Group	DVT Prevalence, %
Medical patients	10–20
General surgery	15–40
Major gynecologic surgery	15–40
Major urologic surgery	15–40
Neurosurgery	15–40
Stroke	20–50
Hip or knee arthroplasty, hip fracture surgery	40–60
Major trauma	40–80
Spinal cord injury	60–80
Critical care patients	10–80

*Rates based on objective diagnostic testing for DVT in patients not receiving thromboprophylaxis.



Même sans chirurgie?

- 50-70% des événements TE symptomatiques et 80% des EP fatales surviennent chez des patients médicaux
- 25% des TPP surviennent chez pts médicaux hospitalisés
- Risque de TPP/EP = X 8 per hospitalisation
- 5-7% des malades hospitalisés en médecine interne développeront une TPP (sans prophylaxie)
 - 90% sous le genou et asymptomatique



Et l'histoire d'un caillot...

- Environ 10% des TPP sous le genou seront symptomatiques
- Un caillot infrapoplité s'étendra en suprapoplité dans 12-25% des cas
- 50% des TPP suprapoplitées se compliqueront d'une EP: de ce nombre, moins de la moitié seront symptomatiques
- 10% des EP peuvent être fatales éventuellement



Alors...

Table 14—Thromboprophylaxis Trials of LDUH or LMWH vs No Prophylaxis in General Medical Patients*

Study/Year	Patients (mean age/yr/ cancer rate)	Method of DVT Screening	Intervention		DVT†	
			Control	Experimental	Control	Experimental
Callus et al ⁸³ /1973	CHF (NR, NR)	FUT × 11 d	No prophylaxis	LDUH tid	7/15 (46.7)	1/11 (9.1)
Belch et al ⁸⁴ /1981	CHF, pneumonia (66, NR)	FUT up to 14 d	No prophylaxis	LDUH tid	13/50 (26.0)	2/50 (4.0)
Cade ⁸⁵ /1982	Medical patients + 2nd risk factor (NR, NR)	FUT × 4–10 d	Placebo	LDUH bid	7/67 (10.4)	1/64 (1.6)
Dahan et al ⁸⁶ /1986	Age > 65 yr (80, 13%)	FUT × 10 d	Placebo	Enoxaparin, 60 mg daily	12/131 (9.2)	4/132 (3.0)
Samama et al ⁸⁷ / 1999	Age > 40 + 2nd risk factor (73, 14%)	Venography or DUS day 6–14	Placebo	Enoxaparin, 20 mg daily Enoxaparin, 40 mg daily	43/288 (14.9)	43/287 (15.0) 16/291 (5.5)
Leizorovicz et al ⁸⁸ / 2003	Acutely ill medical patients (NR, NR)	DUS day 21	Placebo	Dalteparin, 5,000 U daily	73/1473 (5.0)‡	42/1518 (2.8)‡

*Includes randomized clinical trials in which routine screening with an objective diagnostic test for DVT was used. CHF = congestive heart failure; NR = not reported.

†Values given as No. of patients with DVT/total No. of patients (%).

‡Clinically important VTE (composite of objectively verified symptomatic DVT or PE, sudden death, and asymptomatic proximal DVT).

NNT

2,7

4,5

11,4

16,1

NS

10,6

45,4

Diminution du RR de l'ordre de 70%
Pas d'↑ des saignements

Mai 2007

Congrès AQSP



Avec quoi?

- HNF 5000 u s/c bid ou tid (4\$ die)
- Énoxaparine 40 mg s/c die (8\$ die)
- Dalteparine 5000 u s/c die (10\$ die)
- Autres HBPM



Différences?

- Pas de différence entre héparine non fractionnée tid et de bas poids moléculaire faible dose
 - Sauf 1 étude en 99 (NNT à 15)
 - 4 études négatives
 - Critiquable
- 2 études sur HNF et mortalité
 - 1 positive (NNT à 33), 1 négative (mieux faite)
- 3 études sur HBPM et mortalité
 - Toutes négatives
- Rapport coût-bénéfice acceptable dans de nombreuses études pharmaco économiques
- Durée de la prophylaxie = ?



En soins palliatifs...

- Pas de lignes directrices
 - 7% des unités en Grande-Bretagne
- Grande variabilité selon le médecin présent
- De plus en plus reconnu comme un problème
 - Clin Onco 1999
 - 52% des patients avec néoplasie dans des hospices ont TPP
 - 32% développeront des sx, dont 13% d'EP sur 36 jours
 - South Med J 1980
 - 1/7 patients en soins palliatifs mourra d'une EP



Noble S. Journal of Pain and Symptom Management, 2006

- Questionnaire sur habitudes des unités de soins palliatifs en Grande-Bretagne
- Fait pour une première fois en 2000, refait en 2005



Résultats

Table 1

Management of Patient Transferred to SPCU on LMWH

Management of a postoperative patient with unresectable carcinoma of the pancreas, transferred for rehabilitation, who is on LMWH thromboprophylaxis	2000 Survey (n = 140)	2005 Survey (n = 189)
Stop LMWH	87 (62%)	31 (18%)
Continue LMWH	35 (25%)	105 (62%)
Assess individually +/- discussion with patient	18 (13%)	34 (20%)



Acceptabilité pour les malades

- Noble et al. BMJ Février 2006
- Questionnaires semistrukturés avec 28 malades d'une unité de soins palliatifs
 - Admis pour compression spinale ou contrôle des douleurs
 - Tous sous HBPM die lors du questionnaire
 - Karnofsky minimal de 30
 - Connaissance de leur état mais pronostic court terme relativement bon



Résultats

- Tous considèrent une HBPM die comme acceptable
 - Ne comprennent pas pourquoi on pourrait considérer cela comme inacceptable
 - Réassurés par la prophylaxie
 - Pas douloureux
 - Enlève une inquiétude
 - Ecchymoses sont un problème mineur
 - Veulent participer à la décision
 - Espèrent que cela retardera une complication fatale
- Tous les malades qui avaient essayés des bas élastiques les ont trouvé inconfortables
 - Veulent plutôt HBPM

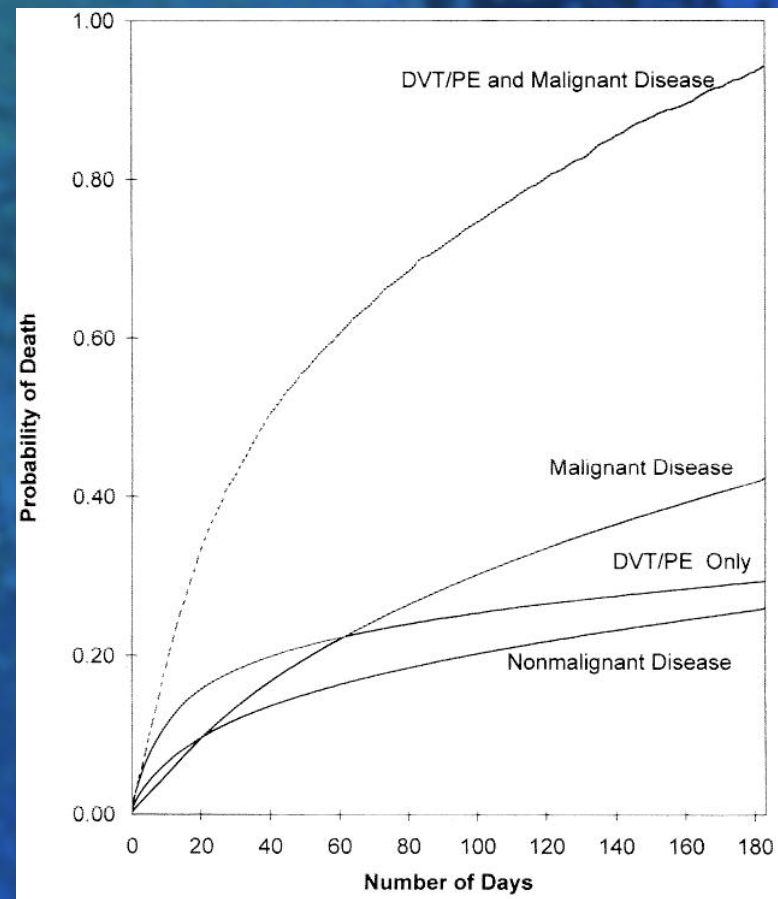
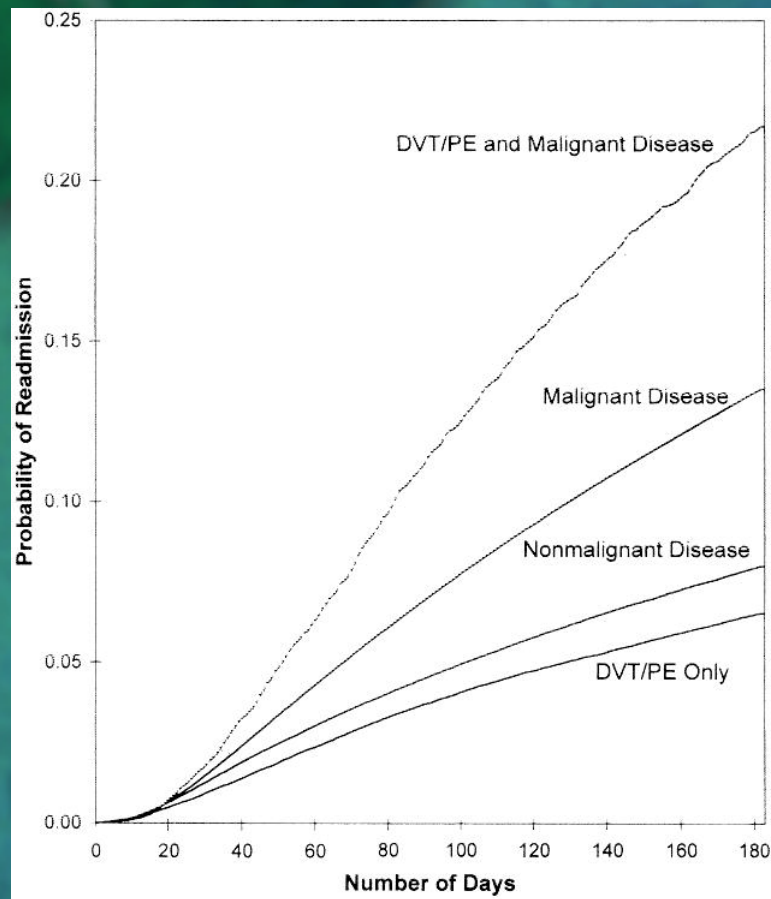


Points non résolus

- Durée de la prophylaxie
 - Pourquoi arrêter lors de la sortie de l'hôpital?
 - Coûts reliés
 - Facilité de l'injection
- Complications chez les malades en palliation



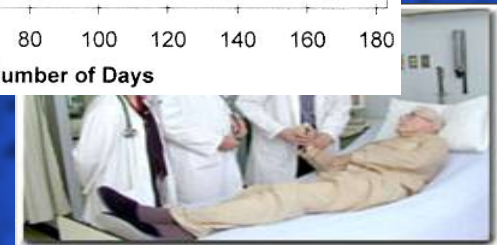
Et chez le patient avec cancer



Levitan 1999

Mai 2007

Congrès AQSP



Pourquoi?

- Triade de Charcot

- Stase

- ↓ mobilité, compression, ↑ viscosité sanguine

- Hypercoagulabilité

- Sécrétion et relâche de facteurs procoagulants, thérapies, agrégation plaquettaire

- Dommage endothélial

- Chirurgie, cathéters, chimiothérapie, tumeurs invasives



Donc pour notre patient

- Homme de 77 ans admis sur l'unité de soins palliatifs pour ajustement de la médication analgésique, suite à installation d'un stent des voies biliaires pour un ictère
 - Adénocarcinome pancréatique stade IV depuis 5 mois
 - Ne circule presque plus
 - Peu d'autres comorbidités



Estimons son risque de TPP à 20%

	Ø prophylaxie	prophylaxie
TPP infra	18%	5,4%
asx	16,2%	4,9%
sx	1,8%	0,5%
TPP supra	5,6%	1,7%
EP	2,8%	0,9%
EP sympto	1,1%	0,3%
EP fatale	0,1%	0,03%



Donc...

- Vous discutez avec le malade, et compte tenu d'une complication active (et donc un état procoagulant surajouté), des risques de symptômes et du fait que vous comptez l'améliorer en vue d'un retour à domicile, vous décidez de lui donner une thromboprophylaxie à base d'énoxaparine 40 mg s/c die durant l'hospitalisation



Et à la sortie de l'hôpital docteur?

- Lancet 1994
 - 311 femmes avec néo sein stade IV
 - Coumadin pour INR 1,3-1,9
 - 0,65% TPP vs 4,4%
 - NNT à 26
 - Pas de complication hémorragique
 - Pas de différence de survie
- Étude FAMOUS (Blood 2002)
 - 382 patients avec cancer avancé
 - Dalteparin 5000 u s/c die vs placebo pour 9 mois
 - TPP 3,4% vs 2,4% (NS) mais objectif secondaire
 - Pas de différence de survie ou de saignements



Donc...

- Aucune preuve pour continuer la prophylaxie hors de l'hôpital chez un malade en « période de stabilité »
- Autres études à venir
- Donc pas de prophylaxie chez notre malade à sa sortie de l'hôpital



Et si...



- Même patient de 77 ans, mais transféré à l'unité de soins palliatifs post-op jour 12 d'une chirurgie de type « ouverture-fermeture » permettant de confirmer son inopérabilité, et le patient refuse une chimiothérapie palliative



Niveaux de risque en chirurgie

Table 5—Levels of Thromboembolism Risk in Surgical Patients Without Prophylaxis*

Level of Risk	DVT, %		PE, %		Successful Prevention Strategies
	Calf	Proximal	Clinical	Fatal	
Low risk Minor surgery in patients < 40 yr with no additional risk factors	2	0.4	0.2	< 0.01	No specific prophylaxis; early and "aggressive" mobilization
Moderate risk Minor surgery in patients with additional risk factors Surgery in patients aged 40–60 yr with no additional risk factors	10–20	2–4	1–2	0.1–0.4	LDUH (q12h), LMWH ($\leq 3,400$ U daily), GCS, or IPC
High risk Surgery in patients > 60 yr, or age 40–60 with additional risk factors (prior VTE, cancer, molecular hypercoagulability)	20–40	4–8	2–4	0.4–1.0	LDUH (q8h), LMWH (> 3,400 U daily), or IPC
Highest risk Surgery in patients with multiple risk factors (age > 40 yr, cancer, prior VTE) Hip or knee arthroplasty, HFS Major trauma; SCI	40–80	10–20	4–10	0.2–5	LMWH (> 3,400 U daily), fondaparinux, oral VKAs (INR, 2–3), or IPC/GCS + LDUH/LMWH

*Modified from Geerts et al.²



Utilité de la thromboprophylaxie

- Méta-analyse en chx générale comparant HNF au placebo
 - ↓ TPP de 22% à 9% (NNT 7) (↓ 60% du RR)
 - ↓ EP symptomatique de 2% à 1,3% (NNT 143)
 - ↓ EP fatales de 0,8% à 0,3% (NNT 182)
 - ↓ mortalité de 4,2% à 3,2% (NNT 97)
 - ↑ saignements de 4,1% à 6,3% (NNH 45)
 - Hématomes site de plaie
 - HNF tid semble plus efficace avec saignements idem



Risques

	Ø prophylaxie	prophylaxie
TPP infra	54%	21,6%
asx	48,6%	19,4%
sx	5,4%	2,1%
TPP supra	16,8%	6,7%
EP	8,4%	3,3%
EP sympto	3,3%	1,3%
EP fatale	0,3%	0,1%



Particularités

- Utiliser de hautes doses
 - HNF 5000 u s/c tid ou enoxaparin 40 s/c die
- Continuer plus longtemps
 - Considérer étendre prophylaxie ad 28-35 jours post-op (TPP en vénographie, NNT=10-15)
- On donne donc de la prophylaxie au malade sous forme de dalteparine 5000 u s/c die pendant toute l'hospitalisation et on poursuit cette prophylaxie pour 35 jours total si l'état du patient le justifie



Mais si...

- Même malade, mais cette fois avec néoplasie colique métastatique...



Quels cancers?

Site	No. of Patients with DVT/PE	No. of Patients with Cancer	Rate of DVT/PE per 10,000 Patients
Head/neck	35	20,924	16
Bladder	180	74,517	22
Breast	469	186,273	22
Esophagus	64	14,742	43
Uterus	226	11,606	44
Cervix	53	10,236	49
Prostate	1,230	218,743	55
Lung	1,504	232,764	61
Rectal	417	65,837	62
Liver	121	22,938	69
Colon	1,320	168,832	76
Leukemia	591	47,234	81
Renal	278	34,376	84
Stomach	280	32,655	85
Lymphoma	537	52,042	98
Pancreas	488	41,551	110
Brain	184	13,529	117
Ovary	327	26,406	120

Abbreviations: DVT/PE = deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism.



Et si c'était un malade MPOC en phase terminale...

- Risque de TPP/EP demeure élevé, minimum 10% et ad 20% selon son degré inflammatoire
- EP très mal tolérée si défaillance respiratoire ou cardiaque
- Diminution des événements symptomatiques de l'ordre de 4,5%



Les méthodes mécaniques

- Pas d'effets secondaires hémorragiques
- Aucune étude n'a démontré leur efficacité
 - Méta-analyse: augmente de 75% l'efficacité de la prophylaxie pharmacologique
 - Bas compressifs les mieux étudiés
- Peut avoir sa place
 - Patient à très haut risque de saignement
 - Traitement adjoint



Et l'AAS?

- Pas d'effet sur les thromboses veineuses
- Légère augmentation des complications hémorragiques (surtout GI)



Chimiothérapie

- Risque avec hormonomodulateurs (X4 avec tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase?)
- Thalidomide
- Anti-VEGF



Cas spécial: le patient avec catheter veineux central

- Anciennement prophylaxie avec warfarin 1 mg die
 - 1 étude positive pour ↓ des TPP
- Maintenant non recommandé
 - 2 études négatives
 - INR thérapeutiques chez 33% des malades avec saignements rapportés
- Pas de preuve pour une HBPM



Prophylaxie-remarque

- Considérer suspendre la thromboprophylaxie si l'état du malade ne lui confère pas un pronostic adéquat à très court/court terme



Patient numéro 2

- Femme de 59 ans atteinte d'une néoplasie ovarienne hospitalisée sur l'unité de soins palliatifs car nette diminution de l'état général
 - Suspicion clinique de TPP MID
 - Doppler veineux confirme cette suspicion
 - Doppler $\geq 95\%$ sensibilité et spécificité
- Que faire?



Déjà-vu?

- Antibiot Chemoter 2000
 - 10-15% des patients avec néoplasie développeront un problème thrombo-embolique
- Palliat Med 1997
 - 50% des malades avec néoplasie ont TPP à l'autopsie
- J Pain Symptom Manage 2000
 - 10% des malades admis à une unité de soins palliatifs développeront une TPP



Traitement initial

- Pour diminuer la douleur
- Pour conserver l'intégrité du membre
- Pour éviter le syndrome post-phlébitique
- Pour éviter l'embolie pulmonaire
- Pour éviter l'hypertension pulmonaire

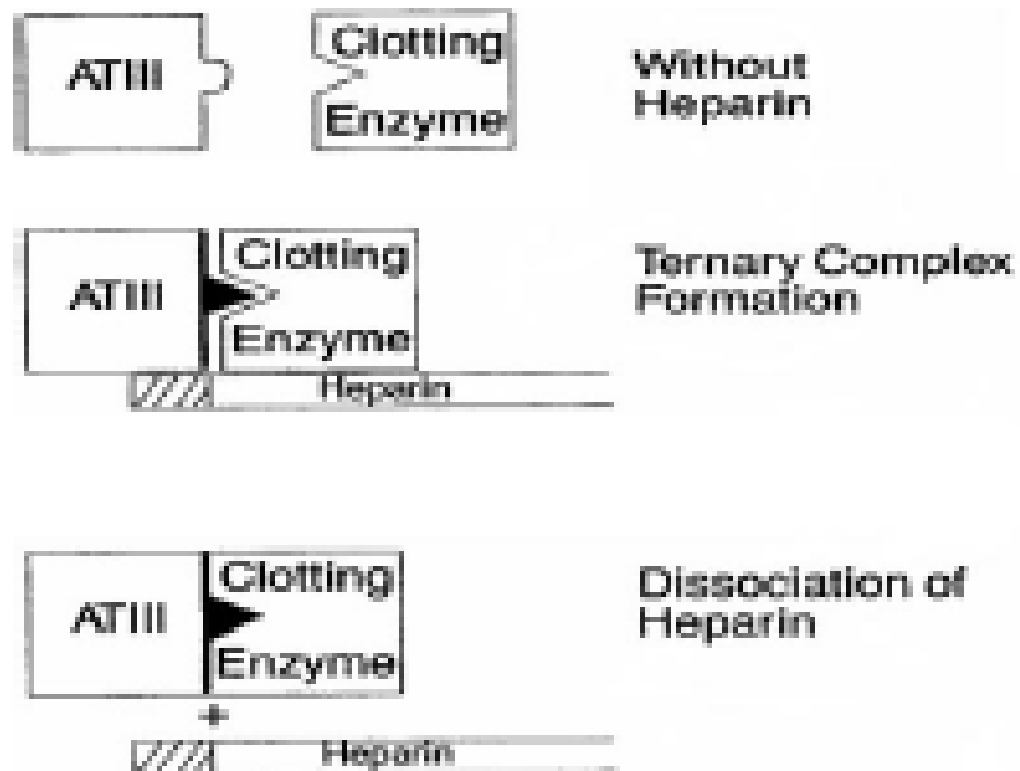


Traitement initial

- 3 choix thérapeutiques
 - Héparine non fractionnée intraveineuse
 - Héparine non fractionnée sous cutanée
 - Héparine de bas poids moléculaire s/c
- Avantages/inconvénients?



L'héparine



Différence HNF et HBPM

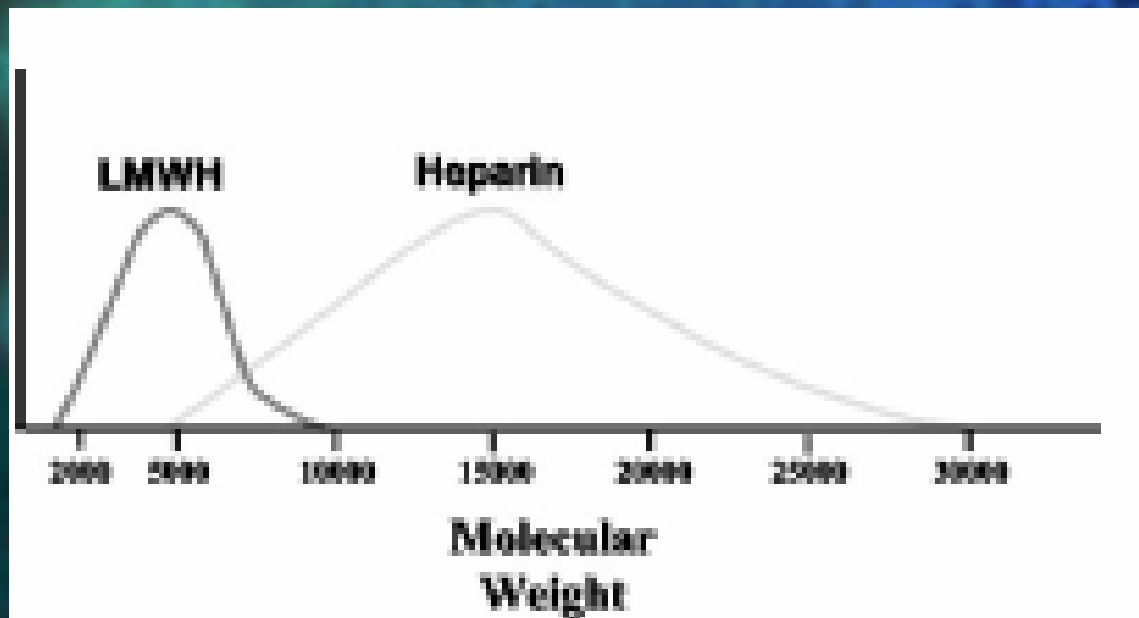
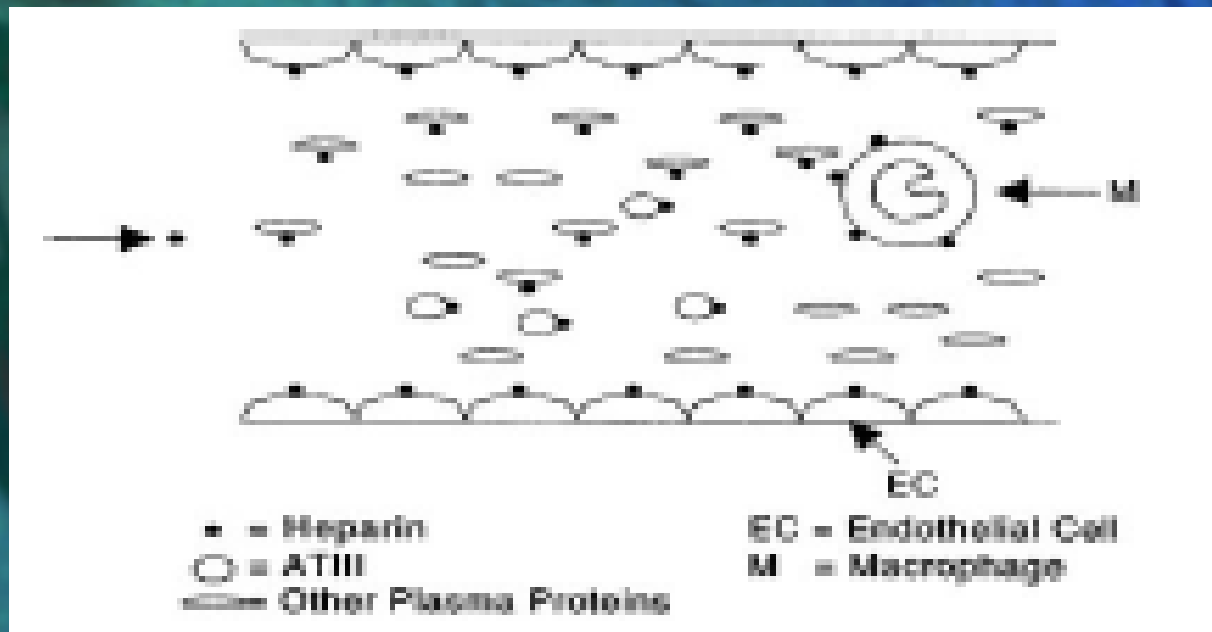


FIGURE 2. Molecular weight distributions of LMWHs and heparin.



Héparine dans le plasma



Face-à-face

HNF

- Nécessite monitoring du PTT
- Résistance à l'héparine possible
- Activation du PF4 pouvant mener à la TIH (1-3%)
- Ostéoporose lors de traitement long terme
- Courte demi-vie
- Se renverse assez facilement en cas de besoin
- Faible coût

HBPM

- Pas de monitoring sauf cas rares
- Pas de résistance
- TIH très rare
- Se donne aisément en s/c
- Traitement ambulatoire facile
- Dosage difficile en obésité, et limitations des unidoses
- Usage limité en insuffisance rénale ($\text{ClCr} \leq 30 \text{ cc/min}$)
- Difficulté pour contrer l'action
- Coûts élevés



Les coûts « directs »

- HNF: 5\$ par jour
- Enoxaparine: 20\$ par jour
- Tinzaparine: 22\$ par jour
- Dalteparine: 29\$ par jour

Mais pas de monitoring,
moins de temps nursing,
traitement à la maison?



En traitement initial

- Plusieurs analyses comparant HNF et HBPM
 - HBPM égale ou peut-être même supérieure en terme de récurrence d'événements TE à l'HNF
 - Risque de saignements majeurs idem (2-3%)
- Recommandations du CHEST 2004
 - Débuter avec HBPM, et si possible favoriser le traitement à la maison
 - Au moins aussi efficace
 - Moins de TIH
 - Pas plus de saignement
 - Pas de monitoring
 - Une injection s/c die ou bid



Notre patiente

- On débute donc un traitement à base de daltéparine 200 U/kg s/c die
- On laisse notre patiente circuler autant qu'elle le désire
- Bas élastique seulement si améliore les symptômes
 - Compression acceptable
- Mais par la suite?



Traitement à long terme

- Traitement long terme requis sinon haut risque d'extension symptomatique de la TPP ou de complications (15-50%)
- Durée de l'anticoagulation
 - Minimum 3 mois
 - 6-12 mois plus approprié
 - Patients avec néoplasie: 3-6 mois ou ad résolution de la néoplasie



Coumadin?

- Prises de sang fréquentes
- Interruptions fréquentes si chimiotx palliative ajoutée
- Interactions avec multiples Rx, alimentation, ...
- Efficacité moindre chez patients avec néoplasie que sans néoplasie



Blood 2002

- Suivi à 12 mois après warfarin minimum de 3 mois pour TPP
- 21% de récurrence et 12,4% de saignements majeurs chez pts avec cancer
- 7% de récurrence et 5% de saignements majeurs si pas de néoplasie

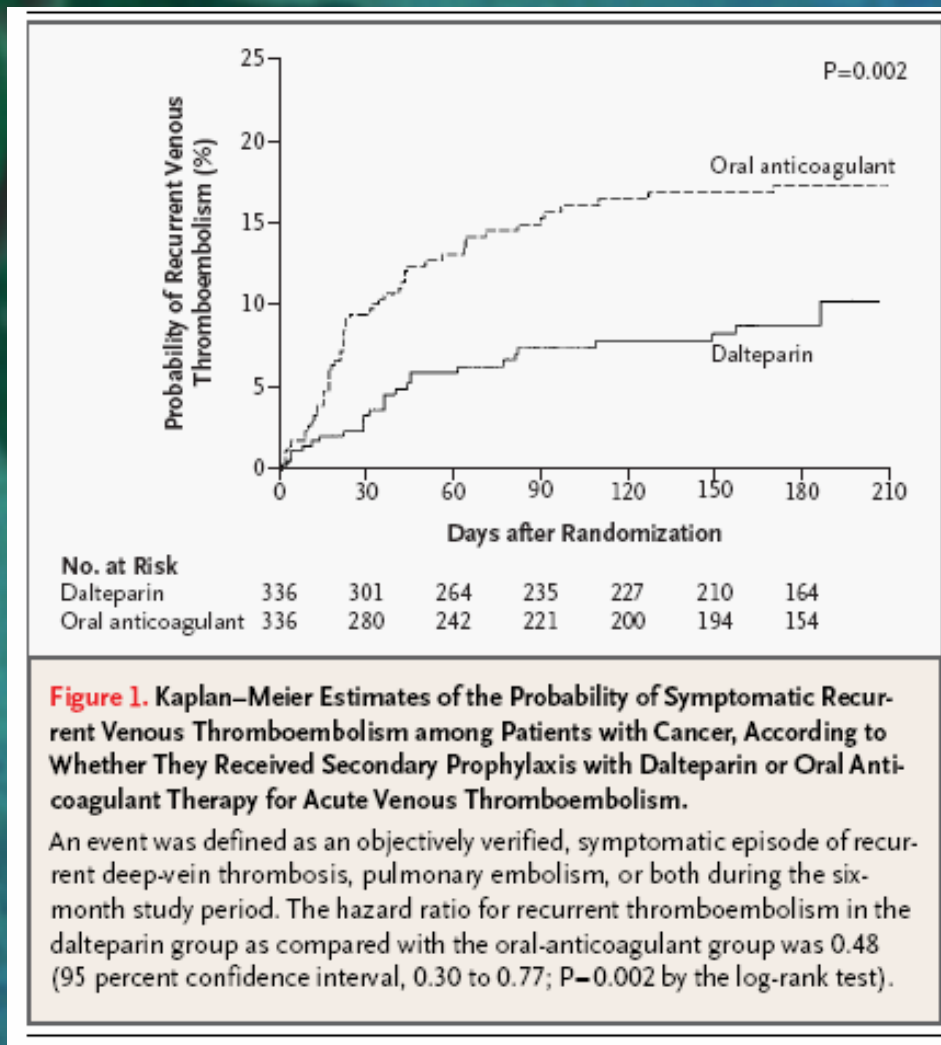


Étude CLOT

- Dalteparin 200 U/kg s/c die pour 5-7 jours puis AVK avec INR visé à 2,5 vs dalteparin 200 U/kg s/c die pour 1 mois puis 150 U/kg s/c die à la suite pour 6 mois
- Patients avec TPP ou EP et néoplasie active



Résultats



Pas de différence:

- Mortalité
- EP

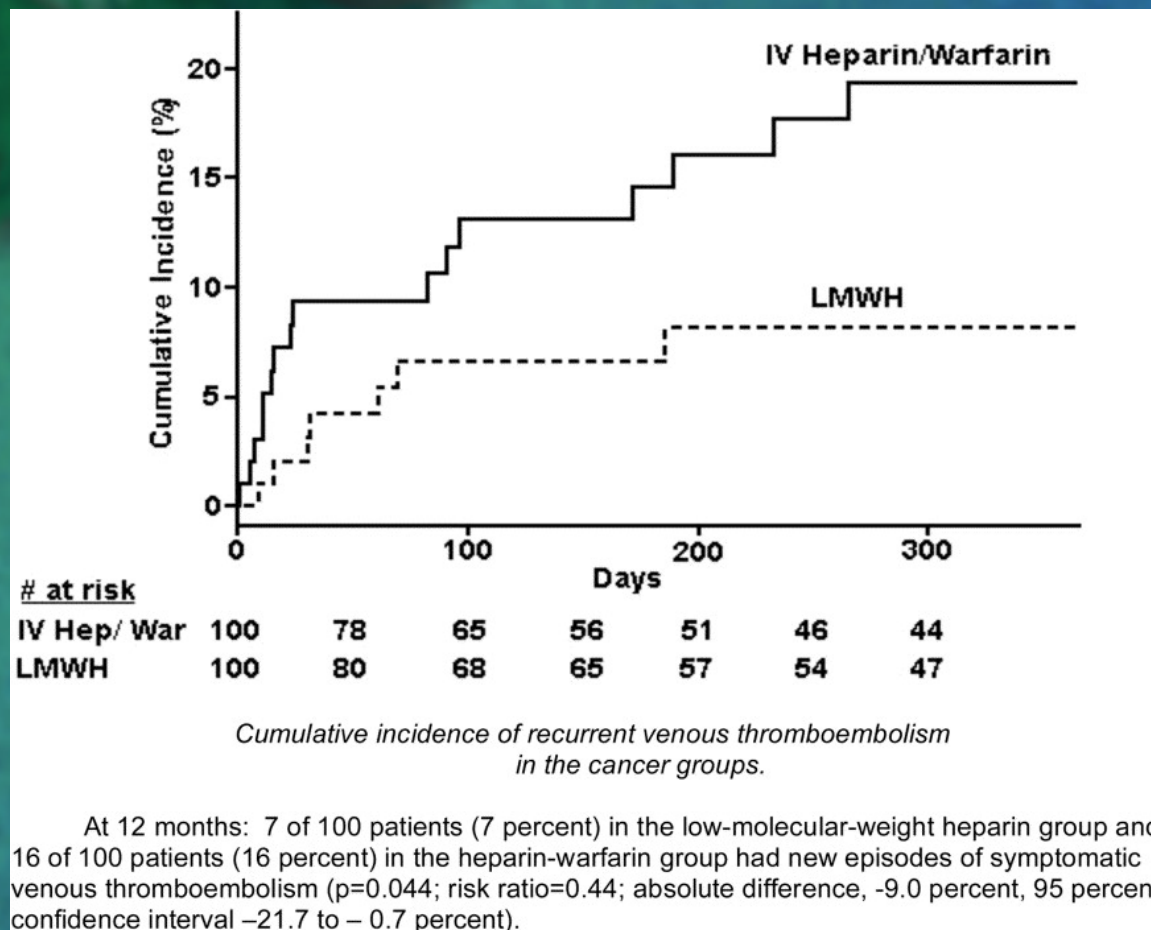


Saignements

	HBPM	AVK	<i>P</i>
Saignement majeur	5,6%	3,6%	0,27
Saignement mineur	13,6%	18,5%	0,09



Étude MAIN-Lite

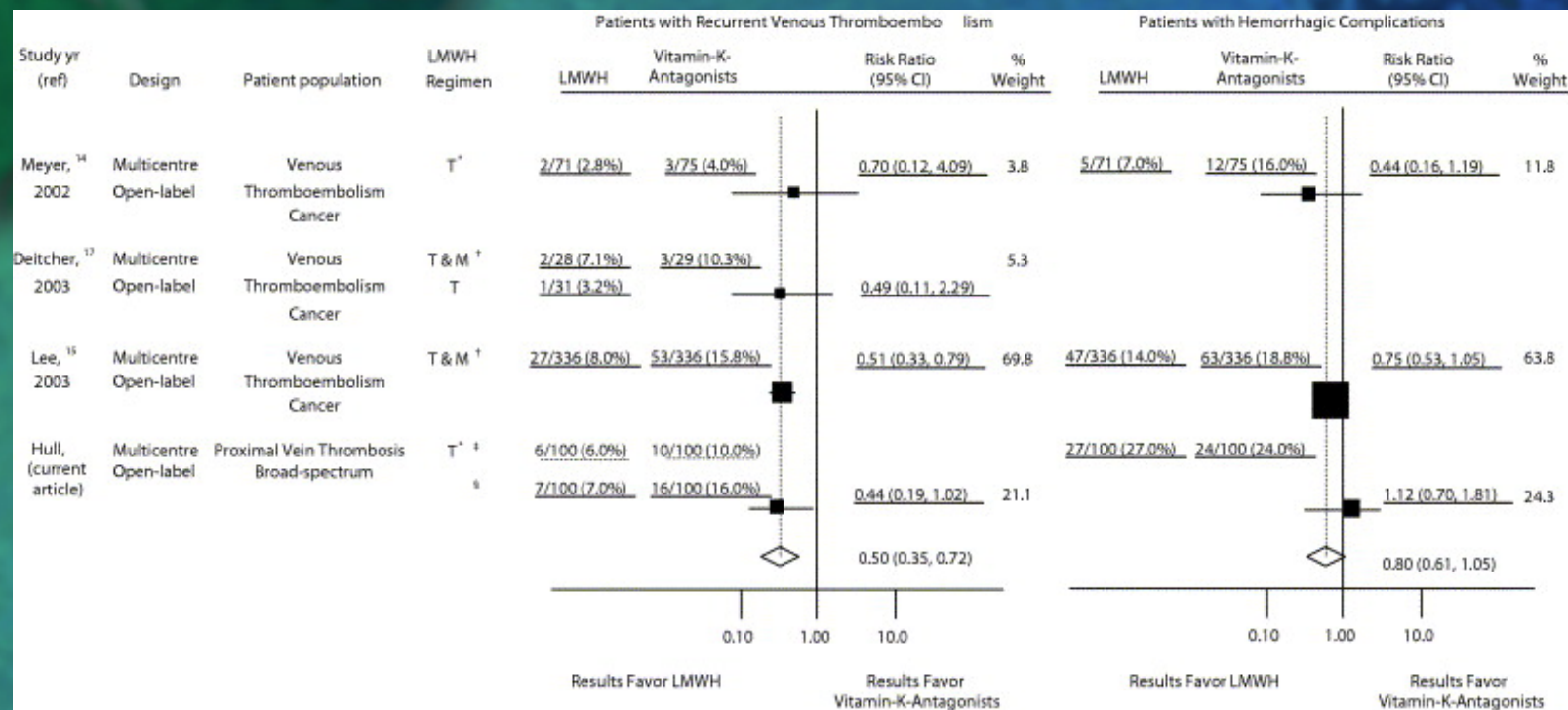


Saignements

- 7% majeurs dans les 2 groupes
- 20% vs 17% pour tous les saignements (NS)



Méta-analyse



Legend:

* treatment duration 3 months; [†] treatment duration 6 months; Follow-up: [‡] 3 months; [§] 12 months.

LMWH=low-molecular-weight heparin; CI=confidence interval; LMWH regimen: T=treatment dose; P=prophylactic dose; M=reduced maintenance dose.

Deitcher: Low-molecular-weight heparin treatment groups pooled; bleeding proportions not reported.

Mai 2007

Congrès AQSP



Chez notre patiente

- On poursuivra donc le traitement pour 1 mois avec dalteparine 200 U/kg puis avec 150 U/kg jusqu'à ce que son état se dégrade trop ou le décès
 - 64% des gens en soins palliatifs sont capables d'auto-administration
 - Sinon CLSC, infirmière, ami, conjoint, ...



Et si elle avait fait plutôt une embolie pulmonaire?

- Traitement idem
- Même durée de traitement



Questions?

Copyright 2005 by Randy Glasbergen. www.glasbergen.com



"At your age, good health is pretty much a thing of the past. My advice is, find an illness you enjoy."

Mai 2007

Congrès AQSP



Début PM: Troisième patient

- Vous évaluez un homme de 78 ans en clinique externe de soins palliatifs car il souffre d'un cancer de la prostate plurimétastatique traité par hormonothérapie et radiothérapie
 - État général plus précaire
 - Soins de fin de vie à évaluer
 - Pronostic à court terme réservé (mois)
- Il est sous warfarin depuis 2 ans car il a fait de la fibrillation auriculaire
 - Suivi INR q 1 semaine environ avec hauts et bas car mange moins
- Que faire avec le Coumadin?

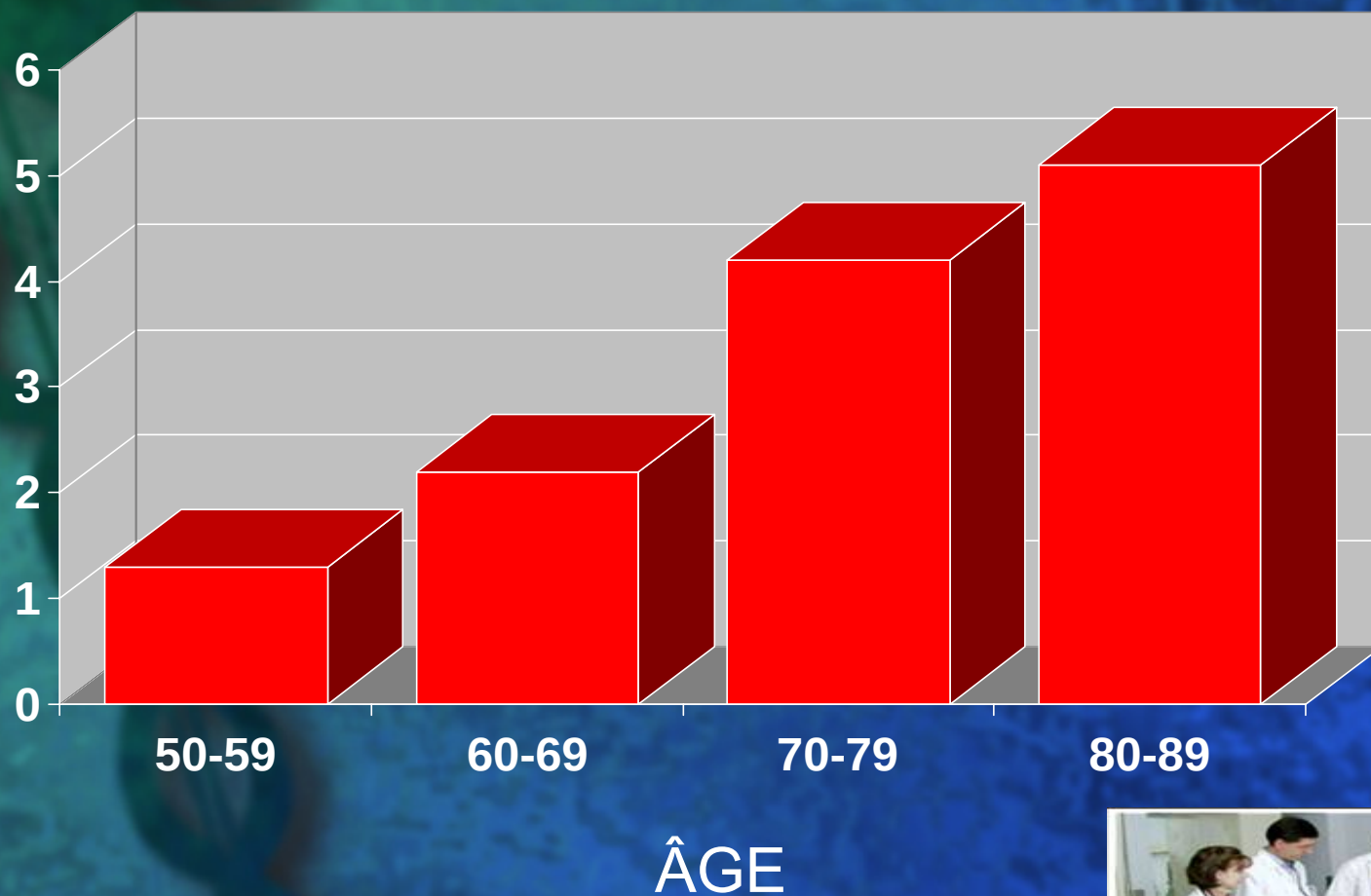


Risque cardioembolique en FA

- La FA est responsable de 1 AVC sur 6 chez le patient > 60 ans
- Risque dépend beaucoup du malade
- Risque ne dépend pas de
 - FAC vs FAP
 - Contrôle du rythme vs contrôle de fréquence



Risque en FA (suite)



Mai 2007

Congrès AQSP



Risque en FA (suite)

- Risque dépend aussi de
 - Histoire d'ICT-ACV
 - HTA
 - Dysfonction VG
 - Maladie valvulaire
 - Diabète
 - MCAS
- Le risque peut donc varier entre 0,5%/an et 18%/an
 - Médiane de 5%/an
- Plusieurs scores pour prédire le risque AVC à 5 ans
 - Moins pratique dans le contexte de soins palliatifs



Risque à 1 an: score CHADS 2

- Donner 1 point aux conditions suivantes
 - *Congestive heart failure*
 - *Hypertension*
 - *Age ≥ 75 ans*
 - *Diabetes mellitus*
- Et donner 2 points si *secondary prevention*
- Attention car ce score ne tient pas compte d'un possible valvulopathie mitrale



Risque à 1 an

CHADS2	Warfarin	Pas d'ATC
0	0,25%	0,49%
1	0,72%	1,52%
2	1,27%	2,50%
3	2,20%	5,27%
4	2,35%	6,02%
5-6	4,60%	6,88%



Warfarine

- Réduction du risque d'AVC 60-70%
- Risque de saignement dépend du patient, mais oscille de base à 1,5%/an, et augmente ad 4% si ≥ 75 ans
 - Et pire si cancer (car INR difficile à contrôler?)
- Chez la plupart des malades de soins palliatifs, il ne sera plus indiqué de poursuivre le traitement anticoagulant en raison du faible risque à court terme d'événements emboliques
 - SAUF possiblement sténoses mitrales ou antécédents chargés d'événements emboliques
 - À discuter avec le patient



Donc...

- Le patient est aussi hypertendu et coronarien; il n'a jamais fait d'ICT/AVC et n'a pas de valvulopathie connue
- Après discussion avec le patient, pour éviter les prises de sang fréquentes et les risques hémorragiques, vous décidez de cesser la warfarine (risque AVC d'ici les 6 prochains mois inférieur à 2%)



Est-ce qu'on lui donne de l'AAS?

- L'AAS diminue les risques d'événements emboliques de 20% environ
- Pas de monitoring, simple à prendre
- Risque de saignement GI/année 2,3% vs 1,5% placebo dans les méta-analyses (OR = 2)
- Bon remplacement lors de l'arrêt de la warfarine (80 mg po die)



Variation sur un même thème

- Même patient, mais cette fois-ci sous warfarine depuis un infarctus il y a 15 ans qui l'a laissé avec une insuffisance cardiaque (FeVG à 17%)



Risque en insuffisance cardiaque

- Risque mal défini en IC chronique
 - Indications d'ATC débattues
 - FeVG < 30%, ATCD embolique, présence de thrombus
- Risque plus élevé en post infarctus immédiat
- Risque diminué de 80% par warfarine, 60% par AAS
- Comme risque mal défini mais faible, on peut cesser sans problème la warfarine en laissant l'AAS



Mais encore...

- Cette fois, la warfarine est prescrite en raison d'une valve métallique installée il y a plusieurs années



Risque avec valve prothésique

- Valve métallique

- Dépend de plusieurs facteurs
- $\pm 10\text{-}12\%$ /an pour valve aortique St-Jude
- $\pm 23\%$ /an pour valve aortique Bjork-Shiley
- $\pm 20\%$ /an pour valve mitrale St-Jude
 - 20% d'embolies dans 1 série de pré-op Ø ATC pour 7 jours
- $\pm 90\%$ /an pour multiples valves
- Risque divisé par 4 par warfarin, par 2 pour AAS

- Valve biologique

- ATC pour 3 mois, puis AAS?



Donc

- À évaluer selon l'état du malade et ses préférences
- Si INR trop difficile à contrôler, possibilité de changer pour HBPM dose thérapeutique
 - Pas l'indication de la compagnie
 - Recommandation classe 1C du CHEST



Et si...

- Même patient, mais cette fois sous warfarin en raison de 2 thrombophlébites dans le passé, la dernière il y a 3 ans alors que la néoplasie n'avait pas encore été identifiée
- Que faire avec le coumadin?



Risque en TPP/EP

- Utilisation de warfarin pour 6-12 mois **après une TPP ou une EP**

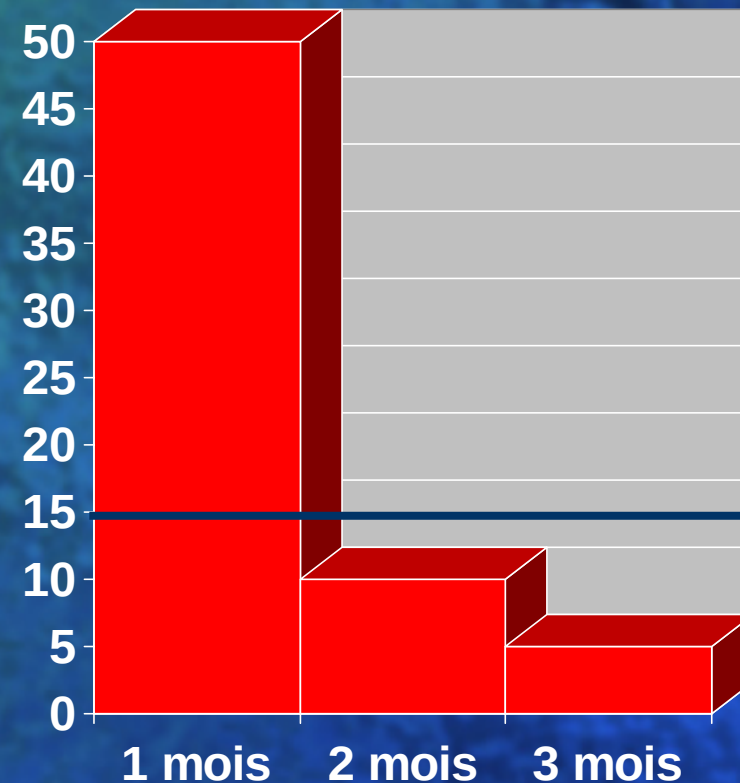
- Efficacité de 98%

- Utilisation à **long terme** si

- Récurrence
- État hypercoagulable
- Cancer actif

- Efficacité de 80%

Risque de récidence



Temps



En TPP passée

- Pas de bonne réponse
- À discuter avec le patient du rapport risque-bénéfice
- Si arrêt warfarin, prophylaxie avec HBPM? Ou traitement?



Patient numéro 4

- Homme de 74 ans en phase palliative d'une néoplasie colique
- Coronarien connu, sous traitement de clopidogrel et AAS
- Que faire avec les antiplaquettaires?



D'abord: l'AAS

Table 6 —*Benefit/Risk Ratio of Antiplatelet Prophylaxis With Aspirin in Different Settings*

Clinical Setting	Benefit*	Risk†
Men at low to high cardiovascular risk	1–2	1–2
Essential hypertension	1–2	1–2
Chronic stable angina	10	1–2
Prior MI	20	1–2
Unstable angina	50	1–2



Dépend de l'indication

- Prévention primaire: cesser
- Sinon selon risque/bénéfice
 - Risque hémorragique faible, sauf si saignement actif
 - Bénéfices marginaux dans un contexte de palliation
 - Risque de « rebond » à l'arrêt des antiplaquettaires si ATCD de SCA
 - L'arrêt des agents antiplaquettaires est impliqué dans 5% des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu

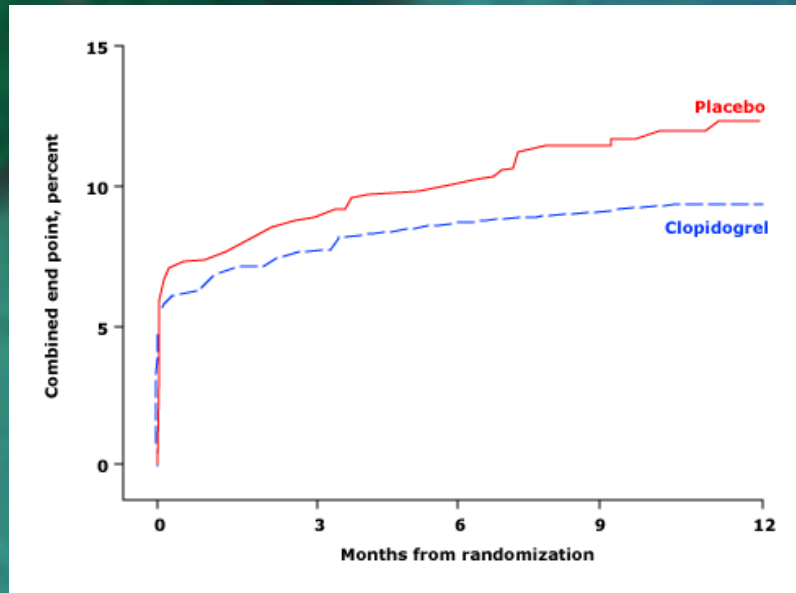


Clopidogrel

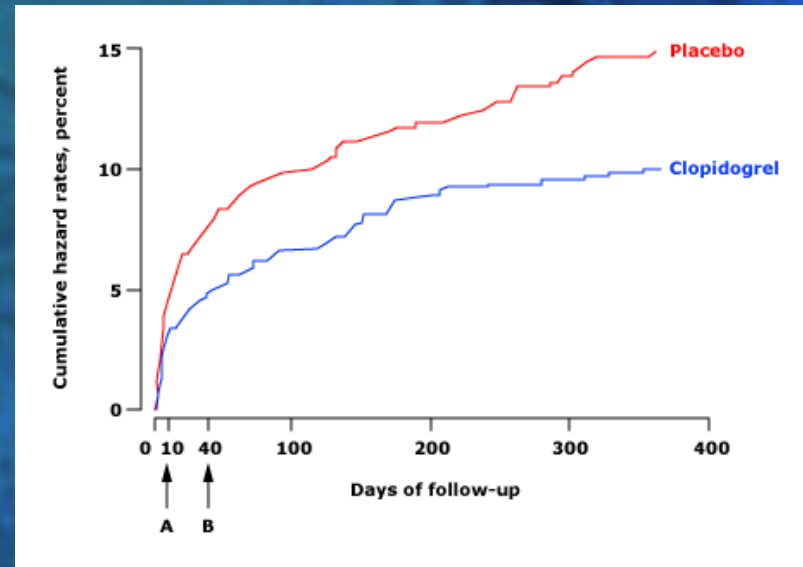
- Fait partie de la famille des thiénopyridines
- Inhibe de manière irréversible l'agrégation plaquettaire et son amplification par l'induction d'ADP
- Effet synergique lorsque combiné à l'AAS
- De plus en plus prescrit...
 - Surtout après la pose d'un stent coronaire



Clopidogrel



Étude PCI-CURE



Étude CREDO

On devrait poursuivre le traitement combiné pour 3-12 mois (et plus?) sauf situations spéciales



Thrombose d'un stent coronaire

- Événement grave
 - Mortalité à 30 jours 6,7% si stent nu et 15% si stent médicamenté
- Si stent nu: pas de bonnes données sur conséquences d'un arrêt rapide du clopidogrel
- Si stent médicamenté:
 - 29% des thromboses associées à l'arrêt de Rx
 - surtout lors de la première année



Risques de thérapie combinée

- Risque hémorragique s'additionne à la thérapie à l'AAS
 - 3,7 saignements majeurs/an vs 2,7 pour AAS seul dans l'étude CURE
 - Pas de données en néoplasie active mais on sait qu'ils ont plus tendance à saigner



Donc

- Notre patient avait eu une angioplastie il y a 3 ans avec un stent nu, pas de récurrence depuis
- On cesse donc le clopidogrel et on laisse le malade sous AAS 80 mg po die; on considérera cesser l'AAS s'il développe un saignement actif de son cancer, vu les faibles chances d'événements



Conclusions

- La thromboprophylaxie est à considérer chez les patients en soins palliatifs
 - Lors d'une condition médicale ajoutée
 - Pendant une hospitalisation
 - En post-opératoire
 - Surtout si le malade souffre de néoplasie
 - À hautes doses
- La thromboprophylaxie
 - Réduit les événements symptomatiques
 - Est acceptée par les malades
 - N'a pratiquement pas d'effets secondaires
- La thromboprophylaxie
 - Ne change pas la mortalité
 - Est passablement coûteuse
 - N'est pas utile pour un patient « stable » à la maison
- Seules options pour la prophylaxie= HNF ou HBPM



Conclusions II

- Le traitement de la maladie thrombo-embolique chez le malade en soins palliatifs
 - Est indiquée pour le contrôle des douleurs et la prévention des complications
 - Est faite avec une HBPM, surtout si le patient peut être traité en externe et s'il a une condition néoplasique
 - N'est pas dénuée de complications hémorragiques
 - Doit souvent être faite sur une longue période si paranéoplasique
 - Doit être faite avec HNF $\pm$ warfarine si insuffisance rénale



Conclusions III

- La warfarine en soins palliatifs
 - Peut être cessée sans trop de danger pour la plupart des indications
 - Prudence si valve métallique (surtout mitrale)
 - Peut être remplacée par AAS si indiqué
 - Attention si antécédent de TPP/EP



Conclusions IV

- L'AAS

- Peut être conservé s'il n'y a pas de risque hémorragique et que le patient a des antécédents d'infarctus du myocarde ou de pose de tuteur coronarien
- Peut être cessé dans la plupart des autres conditions

- La combinaison clopidogrel-AAS

- Peut être cessée dans la très grande majorité des cas



Conclusions V

- Pour tout médicament, toujours évaluer le risque-bénéfice selon le pronostic et l'état du malade
- Participation active du malade dans la décision thérapeutique



Des questions?



Mai 2007