



## En direct de l'ISTH



Jean Pierre Laroche  
Unité de Médecine Vasculaire  
CHU Montpellier / Médipôle Avignon



# No conflict\$ of int€r€\$t with my £ink\$.

- **Investigateur** : Bayer Healthcare, BMS Pfizer
- **Membre Board** : Leo Pharma
- **Invitation congrès** : Léo Pharma

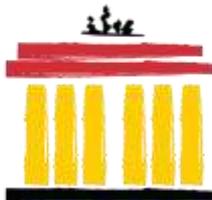
Drug promotion, prescription, and value



Avec plus de **9 000 participants** venant d'environ **90 pays**, le congrès de cette année dépasse tous les records de participation des éditions précédentes et constitue le plus grand événement dédié à la thrombose et à l'hémostase à ce jour. Parallèlement, le taux de soumission du congrès atteint son deuxième niveau le plus élevé de son histoire : **3 120 résumés scientifiques soumis par des cliniciens, scientifiques, chercheurs et étudiants de 83 pays**. Avec une gamme à la fois diverse et étendue de sujets, les participants se réuniront pour parler de présentations scientifiques, y compris des études non publiées, échanger à propos des dernières découvertes scientifiques et leurs applications cliniques, et participer à des sessions de présentation d'affiches interactives ainsi qu'à des symposiums.



# Les enseignements de BERLIN

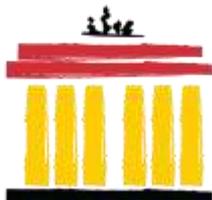


BERLIN ✘ GERMANY  
[WWW.ISTH2017.ORG](http://WWW.ISTH2017.ORG)  
JULY 8-13, 2017



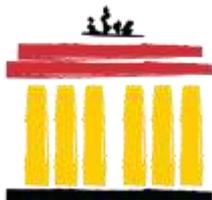
# Plus que des enseignements une liste de questions non résolues

- **FACTEUR DECLENCHANT**
- **Critères de récurrences**
- **MVPT et COMPRESSION**
- **SOUS DOSAGE AOD**
- **Les REGISTRES : GARFIELD et VTE PREFER :**
  - **NON respect des recommandations**
  - **Mise en place des AOD sans rapport avec les AMM**



# Plus que des enseignements une liste de questions non résolues

- **FACTEUR DECLENCHANT**
- Critères de récurrences
- MVPT et COMPRESSION
- SOUS DOSAGE AOD (EINSTEIN CHOICE)
- Les REGISTRES : GARFIELD et VTE PREFER :
  - NON respect des recommandations
  - Mise en place des AOD sans rapport avec les AMM



*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14: 1480–1483

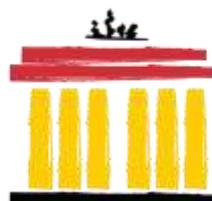
DOI: 10.1111/jth.13336

## RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

# Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH

C. KEARON,\* W. AGENO,† S. C. CANNEGHIETER,‡ B. COSMI,§ G.-J. GEERSING¶ and P. A. KYRLE,\*\*  
FOR THE SUBCOMMITTEES ON CONTROL OF ANTICOAGULATION, AND PREDICTIVE AND  
DIAGNOSTIC VARIABLES IN THROMBOTIC DISEASE

\*McMaster University, Hamilton, ON, Canada; †University of Insubria, Varese, Italy; ‡Leiden University, Leiden, the Netherlands; §University of Bologna, Bologna, Italy; ¶Utrecht University, Utrecht, the Netherlands; and \*\*Medical University of Vienna, Vienna, Austria



BERLIN ✦ GERMANY  
[WWW.ISTH2017.ORG](http://WWW.ISTH2017.ORG)  
JULY 8-13, 2017



## 2.1 Facteurs déclenchants transitoires

<b>Majeurs</b>	
Chirurgie récente	Ex : Orthopédie (PTH, PTG, fracture de hanche Neurochirurgie ; Abdominale lourde ; carcinologique
Traumatologie	Fractures des membres inférieurs < 3 mois, immobilisation prolongée (plâtre, attelle)
Immobilisation	≥ 3j (AVC, Insuffisance cardiaque aiguë, décompensation respiratoire aiguë, sepsis...)
<b>Mineurs</b>	
Obstétrique	Grossesse, post partum,
Gynécologie	CO oestroprogestative, THS oral
Voyage	Prolongé (avion > 5h)

## 2.2 Facteurs de risque persistants

Cancer	Cancer actif ou traité ; syndrome myéloprolifératif ; chimiothérapie
Antécédents personnels de MTEV	
Thrombophilie biologique acquise / constitutionnelle	SAPL, déficit en AT
Maladies inflammatoires	Lupus, Syndrome néphrotique, MICI, maladie de Behçet
Caractéristiques générales	Age (risque croissant), obésité (IMC > 30)



**La sur ou estimation du facteur  
déclenchant est à l'origine d'une  
anticoagulation trop longue ou  
trop courte**



# Plus que des enseignements une liste de questions non résolues

- **FACTEUR DECLANCHANT**
- **Critères de récidives**
- **MVPT et COMPRESSION**
- **SOUS DOSAGE AOD (EINSTEIN CHOICE)**
- **Les REGISTRES : GARFIELD et VTE PREFER :**
  - **NON** respect des recommandations
  - Mise en place des AOD sans rapport avec les **AMM**



# AOD EXTENSION / RECIDIVE

## La tentation de l'industrie

Résultats EINSTEIN CHOICE (18 Mars 2017),  
Xarelto 20 mg vs 10 mg vs Aspirine 100 mg au bout  
de 6 mois d'AC optimale (1° épisode)

EINSTEIN CHOICE: Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism ACC 2017, 18 Mars 2017

This study examined the timing of anticoagulation therapy for venous thromboembolism (VTE). The primary end point was recurrent VTE plus cardiovascular events and safety end points, including bleeding.

**AOD n'égal pas traitement  
à vie dans la MTEV**



BERLIN GERMANY  
WWW.ISTRO2017.ORG  
JULY 8-13, 2017



## ORIGINAL ARTICLE

# Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins, R. Bauersachs, J. Beyer-Westendorf, H. Bounameaux, T.A. Brighton, A.T. Cohen, B.L. Davidson, H. Decousus, M.C.S. Freitas, G. Holberg, A.K. Kakkar, L. Haskell, B. van Bellen, A.F. Pap, S.D. Berkowitz, P. Verhamme, P.S. Wells, and P. Prandoni, for the EINSTEIN CHOICE Investigators\*

This article was published on March 18, 2017, at NEJM.org.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Rivaroxaban		Aspirin
	20 mg (N= 1107)	10 mg (N= 1127)	100 mg (N= 1131)
Male sex — no. (%)	602 (54.4)	620 (55.0)	643 (56.9)
Age — yr			
Mean ±SD	57.9±14.7	58.8±14.7	58.8±14.7
Median (IQR)	59.0 (48.0–69.0)	60.0 (48.0–69.0)	60.0 (48.0–69.0)



Creatinine clearance — no. (%)

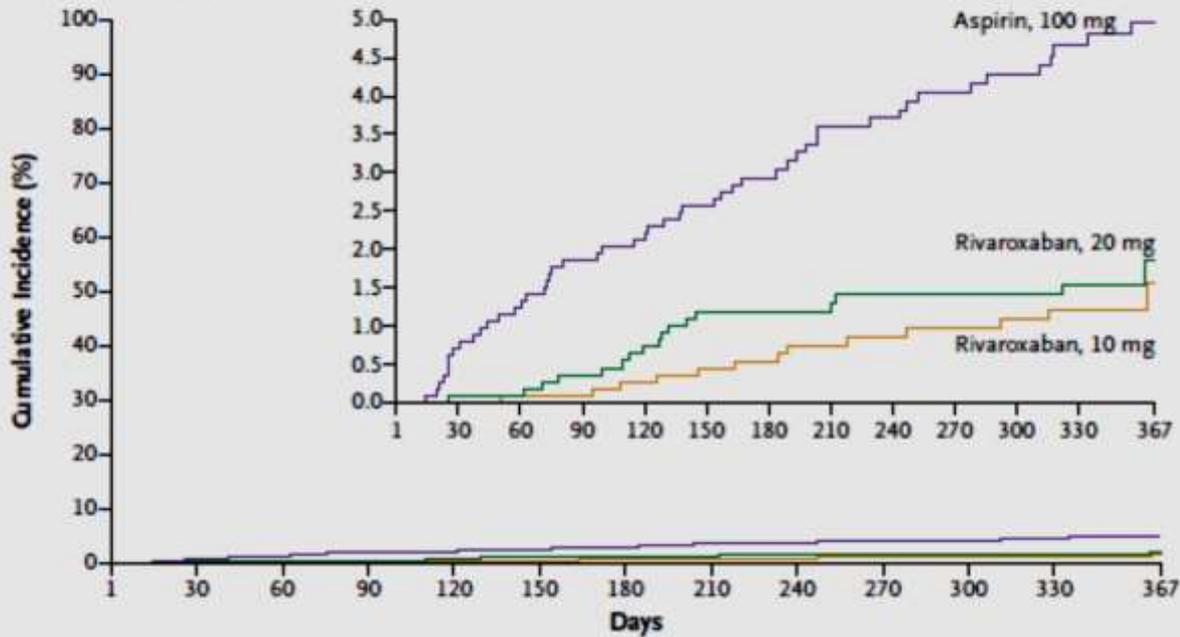
<30 ml/min	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
30 to <50 ml/min	40 (3.6)	49 (4.3)	63 (5.6)
50 to <80 ml/min	279 (25.2)	302 (26.8)	277 (24.5)
≥80 ml/min	787 (71.1)	774 (68.7)	790 (69.8)

Provoked	666 (60.2)	647 (57.4)	663 (58.6)
Unprovoked	441 (39.8)	480 (42.6)	468 (41.4)

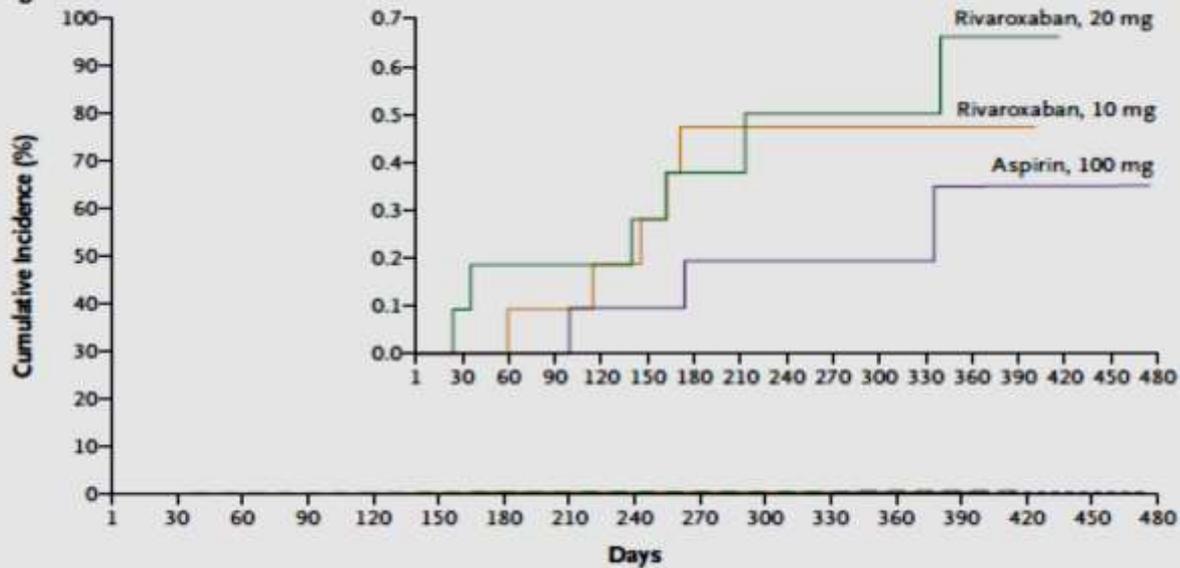
Previous venous thromboembolism — no. (%)	198 (17.9)	197 (17.5)	194 (17.2)
Active cancer — no. (%)	25 (2.3)	27 (2.4)	37 (3.3)



### A Fatal or Nonfatal Venous Thromboembolism



### B Major Bleeding



# COMMENT : Choix des Patients

- Patients randomisés sans distinction des patients ayant TVP seule, EP seule, TVP + EP ; **parmi ceux-ci, 60% avaient des MTEV provoquées contre 39,8% de MTEV spontanée.** Environ 3% avaient reçu estrogènes et/ou progestérone, 7% avaient une thrombophilie et 3% un cancer actif. **Ont donc été mêlés des patients qui relevaient effectivement de traitement anticoagulant prolongé ( EP, MTE spontanée, cancers actifs, thromboembolies récidivantes) dans lesquels l'aspirine n'a pas sa place et des patients ayant développé une MTE avec circonstance favorisant dite « réversible » qui ne nécessite que 3 mois de traitement et non 6 à 12 mois** auquel il faudrait rajouter selon les conclusions de l'article un an de traitement par rivaroxaban (et pourquoi s'arrêter à un an ?). Le détail des événements déclenchants n'est pas donné dans l'article, en particulier on ne sait pas le pourcentage de MTEV post chirurgicale.



**Pour les saignements non majeurs mais cliniquement relevant, les chiffres sont respectivement de 30 (2,7%), 22 (2%) et 20 (1,8%) dans l'année (et donc chaque année ?) sachant que l'appendice de 26 pages nous apprend qu'ont été inclus là les épistaxis de plus de 5 minutes et les gingivorragies de plus de 5 minutes et tout autre saignement considéré comme conséquent cliniquement ????**

**Enfin, et les auteurs le soulignent, il n'y a pas de différence entre les traitements à 20 mg et 10 mg, ce dernier dosage n'a pas été testé dans une étude non-infériorité et il n'est pas possible de conclure qu'il suffirait à prévenir la récurrence chez ces patients**



# Le point sur la posologie AOD

**TVP proximale  
et ou EP  
Épisode 1  
Pas de  
Facteur  
déclenchant**

**Xarelto 15 mg X  
2 21 j puis  
Xarelto 20 mg 1/j**

**Xarelto 20 mg , 1 /  
(15 mg, IR) ou 10 mg**

**3 MOIS/6 MOIS**

**LONG COURS\***

**Eliquis 10 mg X 2  
, 7 j puis Eliquis  
5mg X 2**

**ELIQUIS 2,5 mg X 2 ou 5 mg X 2  
Attention dose préventive, 1  
étude  
MAIS NON OBLIGATOIRE**

**\*ATTENTION 1° épisode MTEV sans facteur  
déclenchant n'égal pas AOD à vie ++++**

**1**

**SCHEMA 1**



# Le point sur la posologie AOD

**TVP proximale  
et ou EP**  
**Épisode 2**  
**Pas de  
Facteur  
déclenchant**

Xarelto 15 mg X  
2 21 j puis  
Xarelto 20 mg 1/j

Xarelto 20 mg , 1 /  
(15 mg, IR)

3 MOIS/6 MOIS

LONG COURS

Eliquis 10 mg X 2  
, 7 j puis Eliquis  
5mg X 2

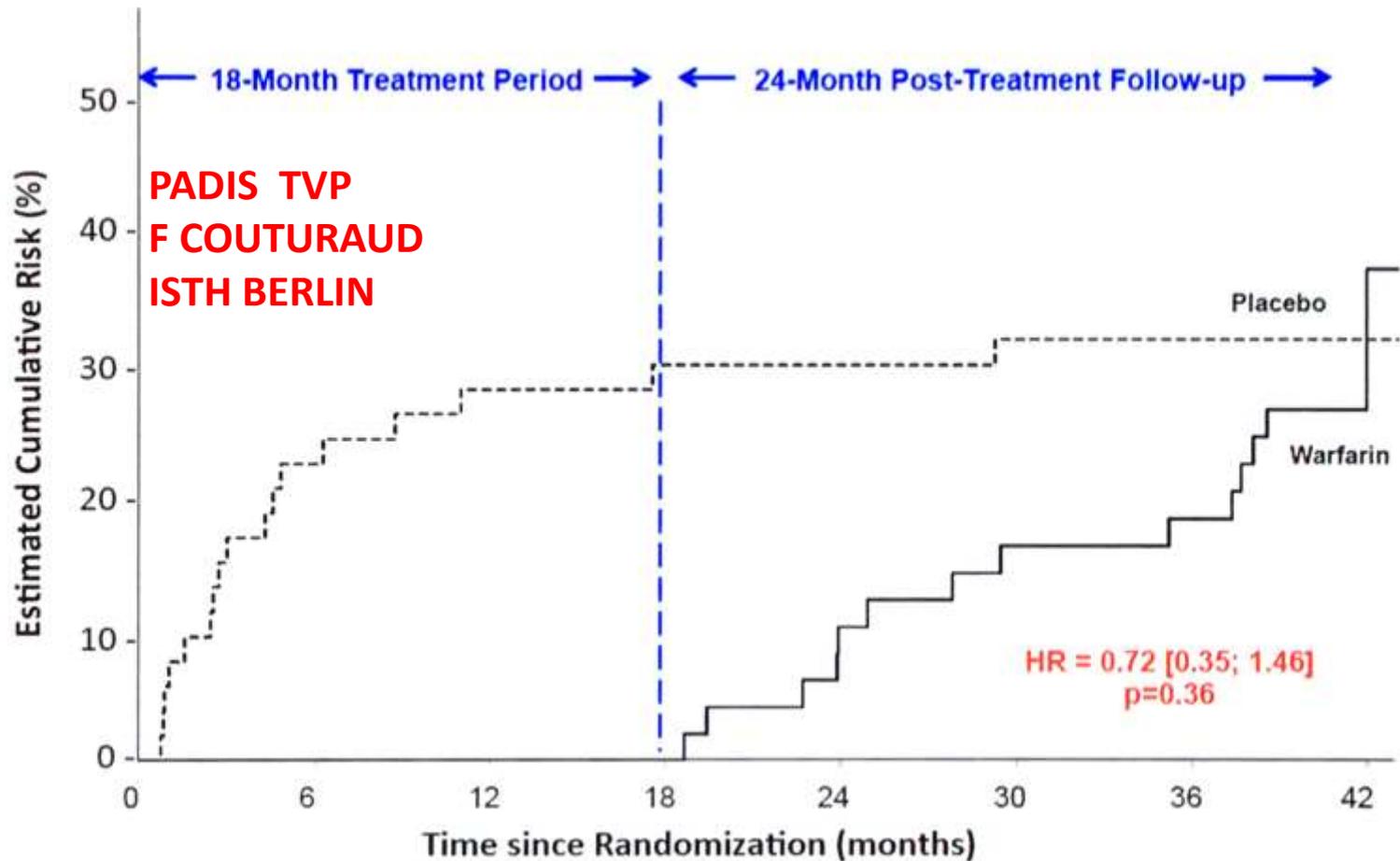
ELIQUIS 5 mg X 2

2

**SCHEMA 2**



# Cumulative Risk of the Composite over the Entire Study Period



No. at Risk

Placebo	54	41	38	37	36	35	35	32
Warfarin	50	50	50	50	44	40	39	33



## Conclusions

After a first episode of symptomatic unprovoked proximal DVT initially treated during 6 months:

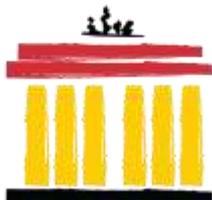
- Extending anticoagulation for an additional 18 months with warfarin (INR 2-3) was associated with a **relative risk reduction of 97%** of recurrent VTE or major bleeding during the treatment period.
- This benefit **was not maintained** during a follow-up of 2 years after stopping anticoagulation.
- Recurrent VTE occurred:
  - in **87%** of cases as **recurrent DVT**,
  - in **3%** of cases as **fatal PE**,
  - in **97%** of cases as **unprovoked VTE**.

Additional investigations needed to **identify subgroups of patients at lower risk** who may not need indefinite anticoagulation.



# Plus que des enseignements une liste de questions non résolues

- **FACTEUR DECLENCHANT**
- Critères de récidives
- **MVPT et COMPRESSION**
- **SOUS DOSAGE AOD (EINSTEIN CHOICE)**
- **Les REGISTRES : GARFIELD et VTE PREFER :**
  - **NON respect des recommandations**
  - **Mise en place des AOD sans rapport avec les AMM**



BERLIN  GERMANY  
WWW.ISTH2017.ORG  
JULY 8-13, 2017



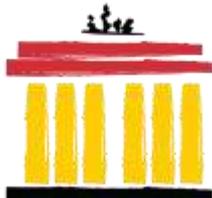
LE MAGAZINE QUI VOUS FERA DÉCOUVRIR

# la vraie vie



**GARFIELD**

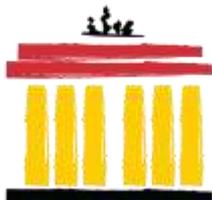
**PREFER VTE**



BERLIN & GERMANY  
[WWW.ISTH2017.ORG](http://WWW.ISTH2017.ORG)  
JULY 8-13, 2017

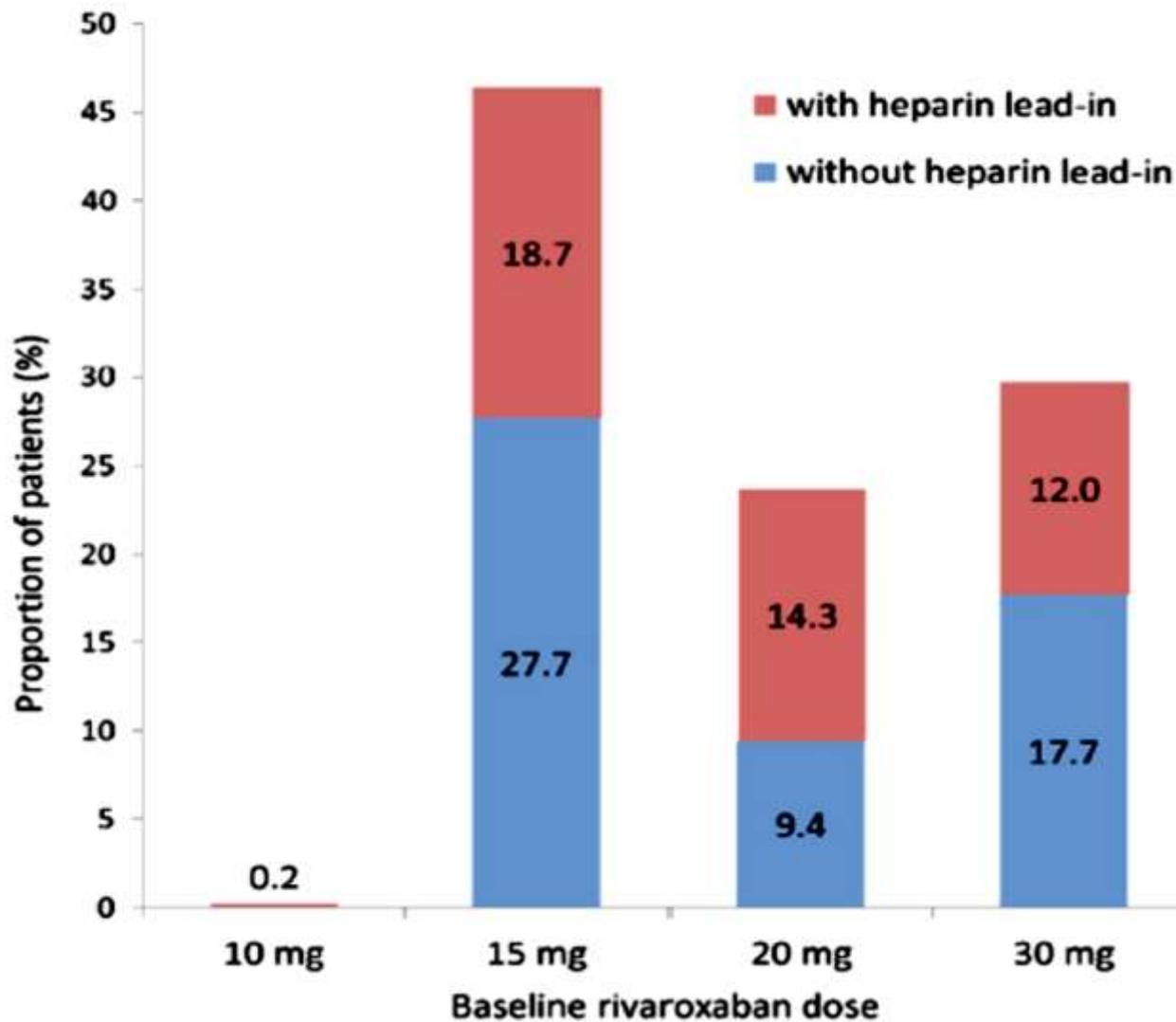


# MTEV sans cancer



BERLIN  GERMANY  
[WWW.ISTH2017.ORG](http://WWW.ISTH2017.ORG)  
JULY 8-13, 2017





**N = 1512 patients**

The PREFER in VTE registry

Thrombosis Research 157 (2017) 181-188



BERLIN & GERMANY  
 WWW.ISTH2017.ORG  
 JULY 8-13, 2017





# Satellite Symposium

## The Continuing Challenge of Venous Thromboembolism: Insights from the GARFIELD-VTE Registry

ISTH 2017 Congress, Berlin, Germany



BERLIN \* GERMANY  
[WWW.ISTH2017.ORG](http://WWW.ISTH2017.ORG)  
JULY 8-13, 2017



[www.garfieldregistry.org](http://www.garfieldregistry.org)

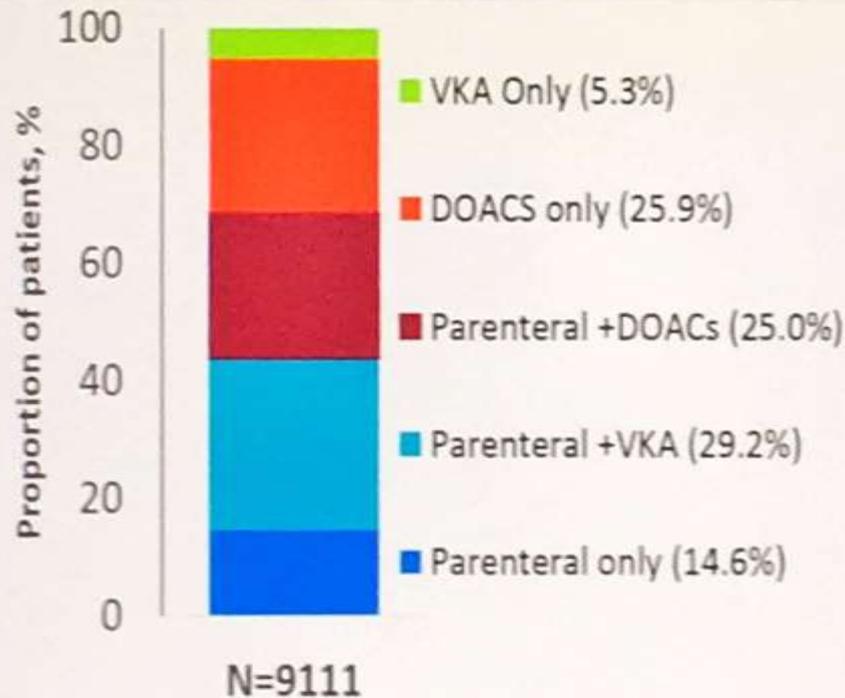
The GARFIELD-VTE registry is funded by an unrestricted research grant from Bayer AG



**N = 10 677 patients**



# Treatment patterns of AC therapy within $\pm 30$ days of diagnosis

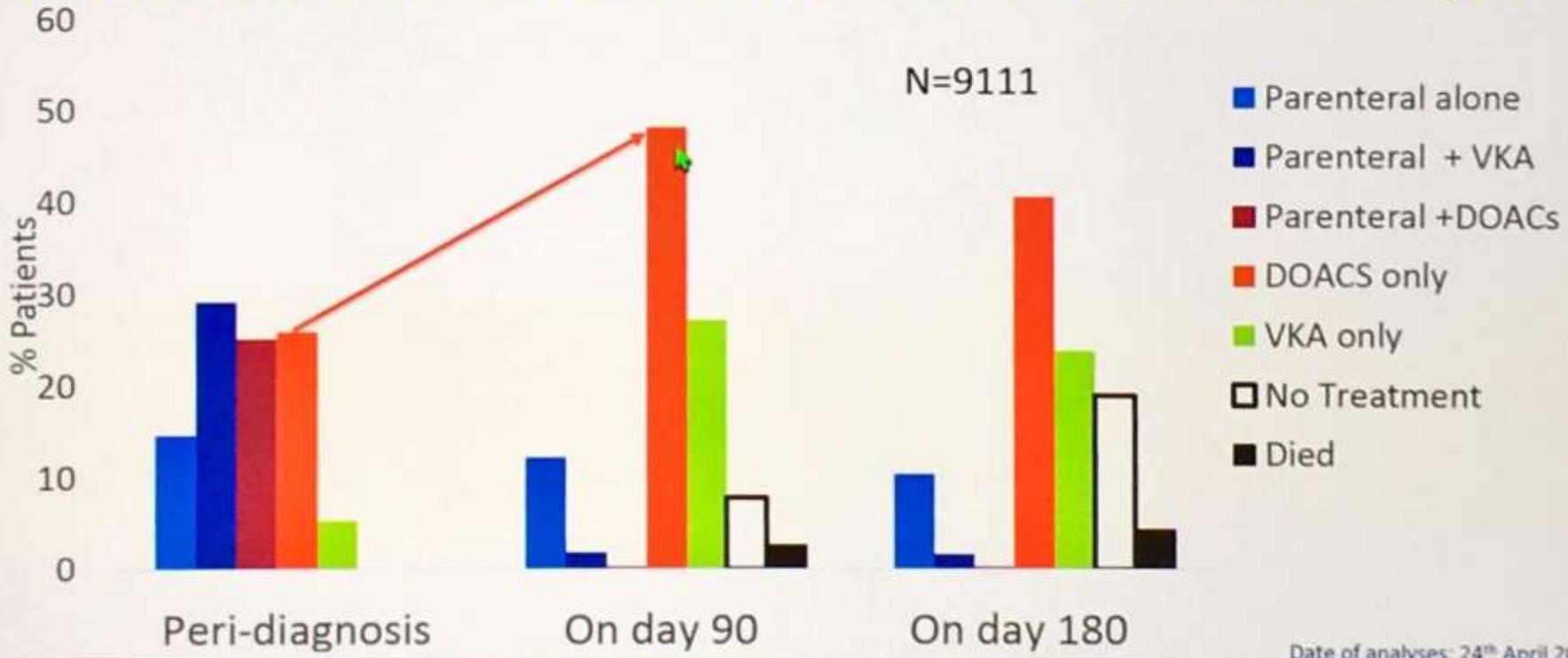


	% Patients on Parenteral AC (n=6268)
Low molecular weight heparin	89.0%
Unfractionated heparin	13.0%
Fondaparinux	4.0%

Date of analyses: 24<sup>th</sup> April 2017



# From initial anticoagulation to secondary prevention and beyond AC treatment within $\pm 30$ days and on day 90 and day 180



Date of analyses: 24<sup>th</sup> April 2017



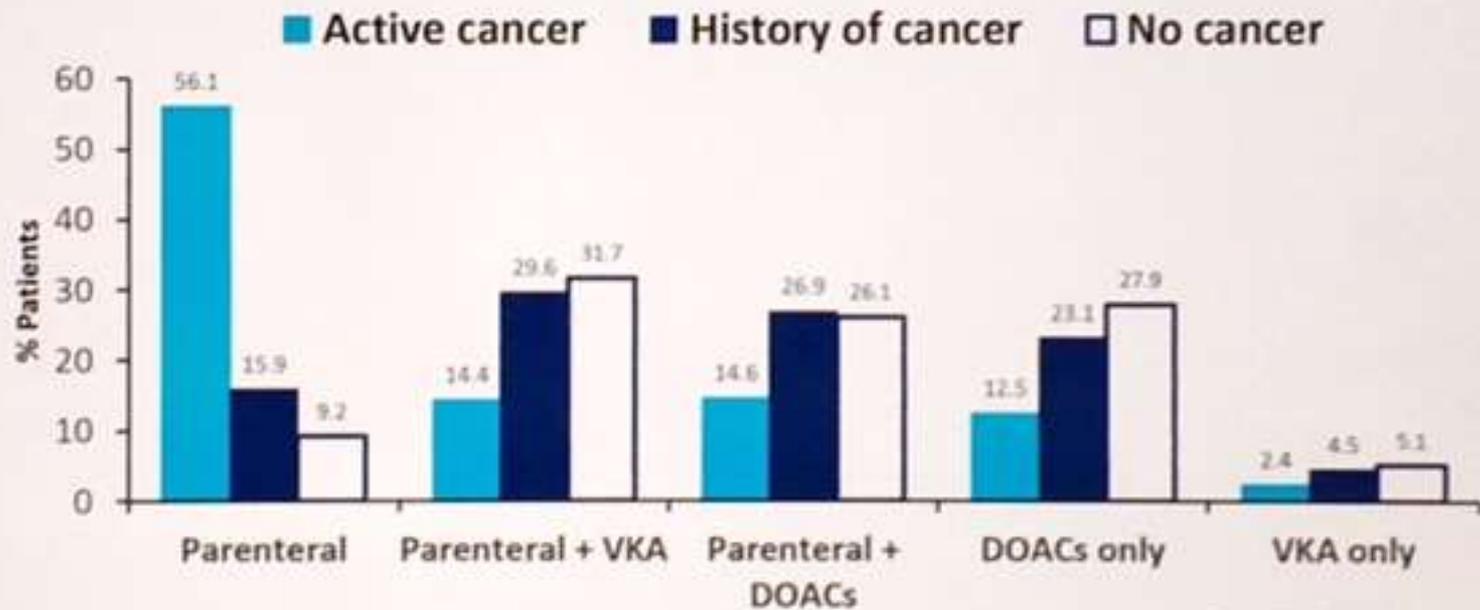
# MTEV et cancer



BERLIN  GERMANY  
[WWW.ISTH2017.ORG](http://WWW.ISTH2017.ORG)  
JULY 8-13, 2017



# Anticoagulation over first 30 days after diagnosis

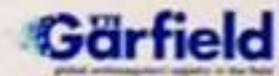


Date of analyses: 24<sup>th</sup> April 2017



[www.garfieldregistry.org](http://www.garfieldregistry.org)

The GARFIELD-VTE registry is funded by an unrestricted research grant from Bayer AG



BERLIN GERMANY  
[WWW.ISTH2017.ORG](http://WWW.ISTH2017.ORG)  
JULY 8-13, 2017

AOD  
27%



# **REGISTRE (médicaments) et VRAIE VIE**

Si les registres de la vraie vie sont importants, ils sont aussi pervers. En effet à leur lecture ils consacrent souvent des attitudes non conformes aux règles de bonne pratique et d'une certaine manière les valident....il s'agit là d'un message subliminal (de l'industrie) dont il faut être conscient. Il faut donc toujours revenir à la Médecine Hippocratique : *« La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile. »*





BERLIN GERMANY  
[WWW.ISTH2017.ORG](http://WWW.ISTH2017.ORG)

**Isth**  
**2017**  
**CONGRESS**  
**JULY 8-13**

TRANSCENDING SCIENTIFIC BOUNDARIES



# L'ARNAQUE



DVD  
VIDEO



**Anticipation des grands experts  
(à la solde de l'industrie) sur la  
place des AOD en cas de Cancer  
et MTEV alors que les études ne  
sont pas terminées**



BERLIN ✶ GERMANY  
WWW.ISTH2017.ORG  
JULY 8-13, 2017



**La MTEV est une affection  
inflammatoire chronique  
évolutive = traitement AOD à vie  
plutôt à dose réduite d'autant  
plus que .....**



BERLIN ✕ GERMANY  
WWW.ISTH2017.ORG  
JULY 8-13, 2017



**AOD : réduit le risque de  
récidive, hémorragie réduite,  
actif sur l'athérombose  
(anticipation COMPASS), et  
réduit le risque de MVPT !**



BERLIN ✕ GERMANY  
WWW.ISTH2017.ORG  
JULY 8-13, 2017



# Take Home Message

- MTEV encore beaucoup d'incertitudes
- Problème du facteur déclenchant : sur estimé ou sous estimé ?
- Problème de l'utilisation à dose réduite des AOD
- La récurrence de la MTEV
- Nécessité de mettre en place un score qui isole les patients à fort risque de récurrence
- La MVPT on en parle beaucoup dans la cacophonie sur la compression
- Nécessité de plus d'objectivité de la part des grands experts (Einstein Choice, Compass)

