



# Les États Généraux de la Thrombose

**« les antithrombotiques entre eux »**

**ACE**

Association des Cardiologues de l'Est



# Etude de cas cliniques

## Vote interactif

## Cas clinique n°7

T. LECOMPTE - J.C. FAVIER

R. KRAFT - P. LELARGE



## Questions

- Après un AVC ischémique d'origine cardio-embolique, à partir de quand peut-on prescrire un anticoagulant à dose curative (HBPM, AVK) ?
- Le traitement anticoagulant à dose curative, prend-il en charge le risque coronarien chez ce malade non stenté ?

## Cas clinique n°7

- Homme 70 ans, coronarien, non stenté, hypertendu et diabétique
- Traité par aspirine 100 mg, bêta bloquants, IEC, statines, ADO
- Survenue brutale d'une hémiparésie droite avec aphasie

## Cas clinique n°7

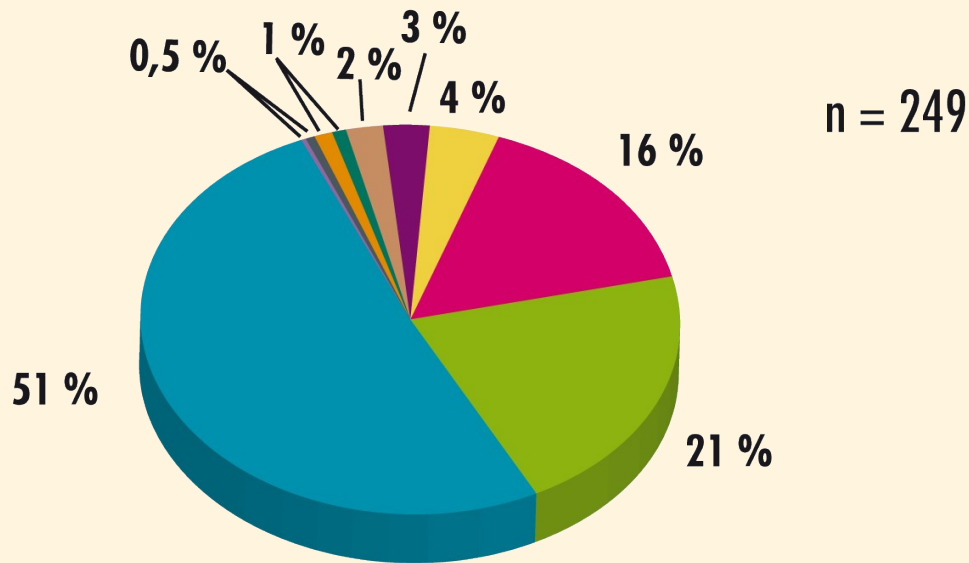
- A l'ECG réalisé aux urgences 5 heures plus tard :
  - Découverte d'une fibrillation auriculaire persistante
- Pas de sténose carotidienne
- Au scanner cérébral :
  - Hypodensité dans le territoire sylvien superficiel gauche sans transformation hémorragique

# Question 1

(une seule réponse souhaitée)

- **Quelle attitude préconisez-vous à la phase aiguë vis-à-vis des antithrombotiques ?**
  1. Pas de changement
  2. Augmentation temporaire de la dose d'aspirine à 160 ou 300 mg/j
  3. Arrêt aspirine et relais clopidogrel
  4. Clopidogrel + aspirine
  5. Introduction AVK à J1 avec maintien de l'aspirine
  6. Introduction AVK à J1 avec arrêt de l'aspirine
  7. Substitution de l'aspirine par une HBPM/HNF à dose curative
  8. Substitution de l'aspirine par une HBPM à dose préventive
  9. Association aspirine + HBPM à dose préventive
  10. Association aspirine + HBPM/HNF à dose curative

# Quelle attitude préconisez-vous à la phase aiguë vis-à-vis des antithrombotiques ?



- Association aspirine + HBPM/HNF à dose curative
- Substitution de l'aspirine par une HBPM/HNF à dose curative
- Association aspirine + HBPM à dose préventive
- Introduction AVK à J1 avec maintien de l'aspirine
- Substitution de l'aspirine par une HBPM à dose préventive
- Clopidogrel + aspirine
- Introduction AVK à J1 avec arrêt de l'aspirine
- Arrêt aspirine et relais clopidogrel
- Pas de changement
- Augmentation temporaire de la dose d'aspirine à 160 ou 300 mg/j



# Infarctus cérébral aigu et anticoagulants

The Cochrane Library, 2004

N = 23.427 patients, 21 essais

Héparine non fractionnée (8), HBPM (6), héparinoïdes (3), AVK (2),  
inhibiteurs de la thrombine (2), débutés dans les 14 jours

	OR (IC 95%)	NEE / 1000
<b>Sous traitement</b>		
- Récidive AVC ischémique	0.76 (0.65 – 0.88)	<b>9</b>
- Hémorragie intra-crânienne	2.52 (1.92 – 3.30)	<b>- 9</b>
- Hémorragie extra-crânienne	2.99 (2.24 – 3.99)	- 9
- <i>Thrombose veineuse</i>	<i>0.21 (0.15 – 0.29)</i>	<i>281</i>
- <i>Embolie pulmonaire</i>	<i>0.61 (0.45 – 0.83)</i>	<i>4</i>
<b>Fin du suivi (&gt; 1 mois)</b>		
- Décès ou dépendance	0.99 (0.94 – 1.05)	-

# Aspirine

The Cochrane Library, 2004

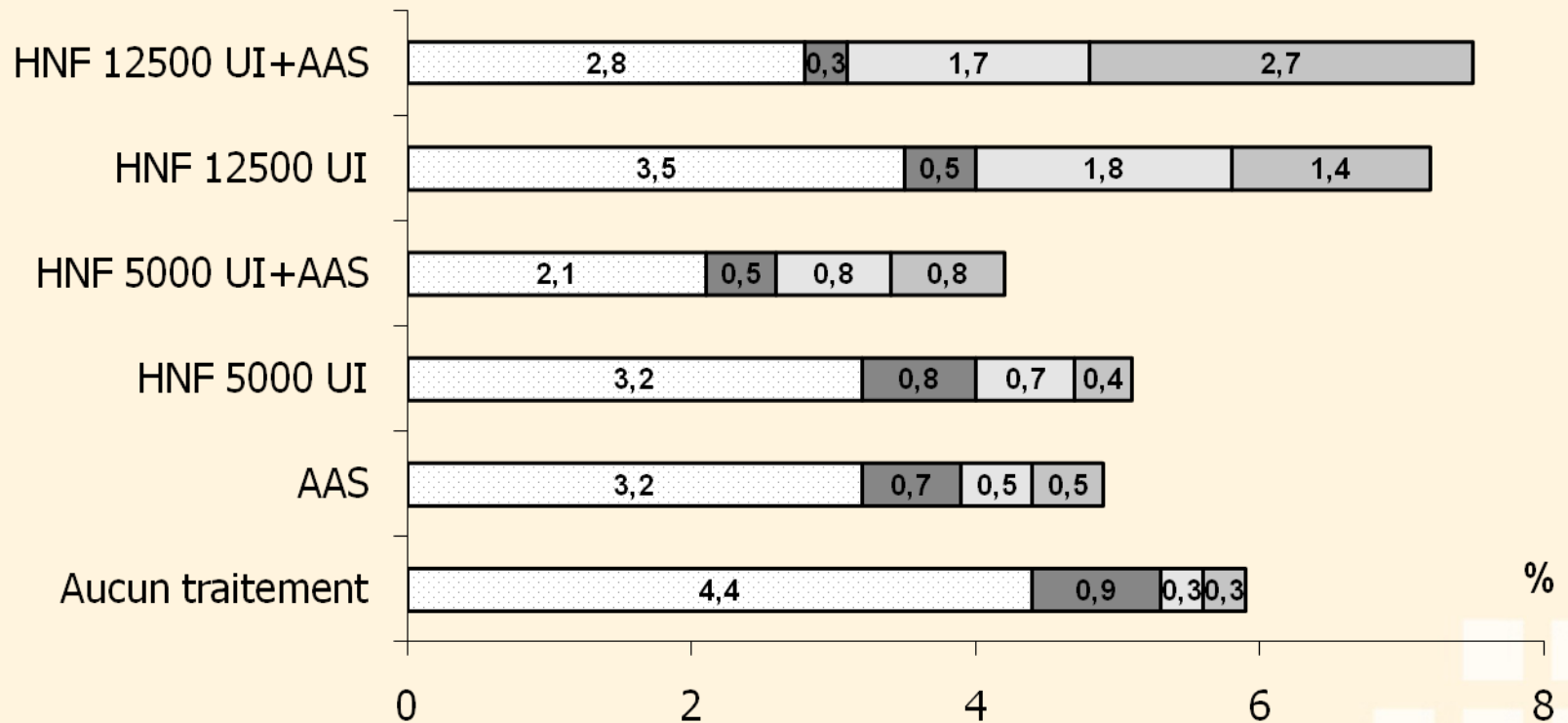
N = 41.325 patients, 8 essais

Aspirine 160 à 300 mg, débutée dans les 48h (98% des données)

	OR (IC 95%)	NEE / 1000
<b>Sous traitement</b>		
- Récidive AVC ischémique	0.77 (0.69 – 0.87)	7
- Hémorragie intra-crânienne	1.23 (1.00 – 1.50)	- 2
- Hémorragie extra-crânienne	1.68 (1.34 – 2.09)	- 4
- <i>Thrombose veineuse</i>	0.78 (0.36 – 1.67)	-
- <i>Embolie pulmonaire</i>	0.71 (0.53 – 0.96)	1
<b>Fin du suivi (&gt; 1 mois)</b>		
- Décès ou dépendance	0.94 (0.91 – 0.98)	13
- Récupération complète	1.06 (1.01 – 1.11)	10

# International Stroke Trial (IST)

□ Récidive IC   ■ Embolie pulmonaire   □ Hémorragie intracérébrales   □ Hémorragies systémiques



Taux de récurrence d'IC et d'embolie pulmonaire et risques du traitement par héparine et aspirine dans l'étude IST (The International Stroke Trial Collaborative Group, 1997 Lancet;349:1569-81.)

# Anticoagulants à la phase aiguë et cardiopathie emboligène

Pas de bénéfice sur le risque de récurrence d'AVC (i+h) à 7-14 jours  
 Pas de bénéfice sur le risque de décès ou handicap

Revue de 7 études (4624 patients)	OR (IC 95%)	NEE / 1000
<b>Sous traitement</b>		
- Récidive AVC ischémique (3.0% vs 4.9%)	0.68 (0.44-1.06)	53
- Récidive AVC (i+h) (14 jours)	1.18 (0.74-1.88)	-
- Hémorragie intra-crânienne (2.5% vs 0.7%)	2.84 (1.19-7.01)	-55
- Embolie pulmonaire	0.94 (0.44-2.00)	-
<b>Fin du suivi (&gt;3 mois)</b>		
- Décès ou dépendance (73.5% vs 73.8%)	1.01 (0.82-1.24)	-

## Recommandations

- ACCP (Chest 2008)
  - Pour les patients avec AIC aigu, nous suggérons aux cliniciens de NE PAS utiliser d'anticoagulant à forte-dose par voie IV ou SC : héparine, héparine de bas poids moléculaire ou héparinoïdes (Grade 1B)
- ESO (Cerebrovasc Dis 2008)
  - L'administration précoce d'HNF, d'HBPM ou d'héparinoïdes n'est pas recommandée dans le traitement des patients avec un AIC (Grade I, Niveau A)
- AHA/ASA (Stroke 2007)
  - L'anticoagulation en urgence dans le but de prévenir les récurrences précoces d'AIC, de limiter les dommages neurologiques ou d'améliorer l'évolution après AIC aigu n'est pas recommandée dans le traitement des patients avec AIC aigu (Grade III, Niveau d'évidence A)

## Recommandations

- ACCP (Chest 2008)
  - Pour les patients avec AIC qui ne reçoivent pas de thrombolyse, nous recommandons un traitement précoce par l'aspirine, 150 à 325 mg/jour (Niveau A)
- ESO (Cerebrovasc Dis 2008)
  - Il est recommandé d'administrer l'aspirine (dose de charge : 160 - 325 mg) dans les 48 heures après AIC (Grade I, niveau A)
- AHA/ASA (Stroke 2007)
  - L'administration orale d'aspirine (dose initiale de 325 mg) dans les 24 à 48 heures après l'apparition d'un AIC est recommandée chez la plupart des patients (Grade I, niveau d'évidence A)

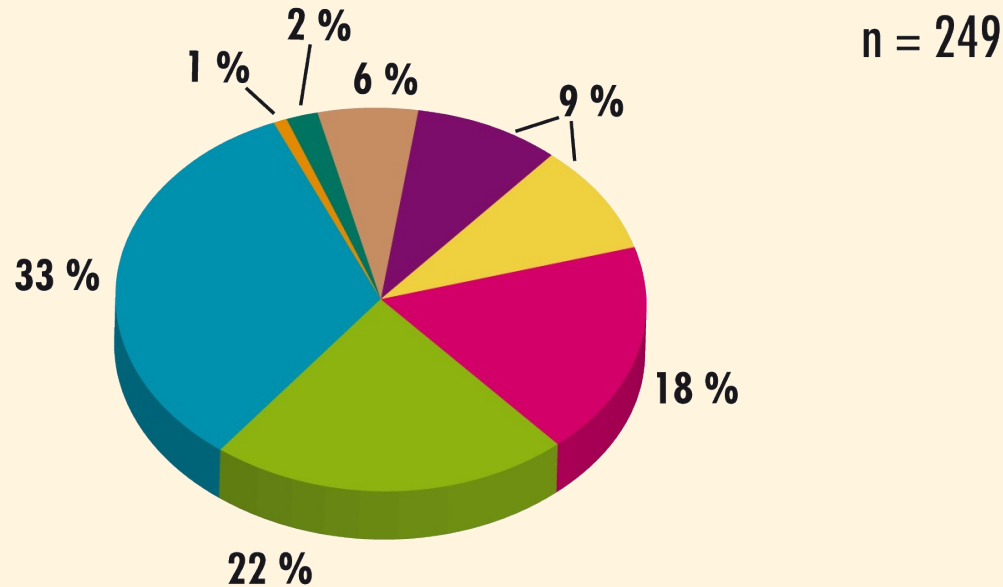
# Question 2

(une seule réponse souhaitée)

✓ **Quelle attitude préconisez-vous à la phase aiguë vis-à-vis des antithrombotiques, s'il existait une transformation hémorragique non symptomatique ?**

- Pas de changement du traitement initial
- Arrêt aspirine et relais clopidogrel
- Clopidogrel + aspirine
- Introduction AVK à J1 avec maintien de l'aspirine
- Introduction AVK à J1 avec arrêt de l'aspirine
- Substitution de l'aspirine par une HBPM/HNF à dose curative
- Substitution de l'aspirine par une HBPM à dose préventive
- Association aspirine + HBPM à dose préventive
- Association aspirine + HBPM/HNF à dose curative
- Arrêt des antithrombotiques

# Quelle attitude préconisez-vous à la phase aiguë vis-à-vis des antithrombotiques, s'il existait une transformation hémorragique non symptomatique ?



■ Arrêt des antithrombotiques

■ Substitution de l'aspirine par une HBPM à dose préventive

■ Association aspirine + HBPM à dose préventive

■ Substitution de l'aspirine par une HBPM/HNF à dose curative

■ Pas de changement du traitement initial

■ Association aspirine + HBPM/HNF à dose curative

■ Introduction AVK à J1 avec arrêt de l'aspirine

■ Arrêt aspirine et relais clopidogrel

■ Introduction AVK à J1 avec maintien de l'aspirine (0%)

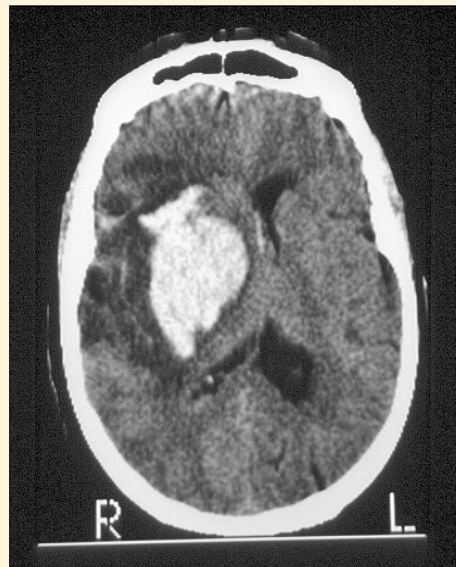
■ Clopidogrel + aspirine (0 %)



# Transformation hémorragique de l'infarctus cérébral

- Complication fréquente, le plus souvent asymptomatique
- Taux variables selon l'outil diagnostique utilisé et le délai

<i>Fisher, 1951</i>	Autopsie	-	53%	
<i>Hornig, 1979</i>	Scanner	M 1	43%	gravité clinique, taille IC
<i>Okada, 1989</i>	Scanner	M 1	41%	âge, HTA, taille IC
<i>Hornig, 1993</i>	IRM	M 1	69%	taille IC
<i>Alexandrov, 1997</i>	Scanner	J5	13%	
<i>Parciaroni, 2008</i>	Scanner	J5	9%	



# Transformation hémorragique de l'infarctus cérébral

**Table 3. Results of Multivariate Analysis**

	OR	95% CI
Predictors of adverse outcome (dead or disability)		
Age	1.07	1.05 to 1.09
History of diabetes	2.10	1.38 to 3.19
High NIHSS	1.35	1.30 to 1.41
Atherosclerosis	1.84	1.15 to 2.93
First-ever stroke	0.50	0.31 to 0.79
Parenchymal hematoma	15.29	2.35 to 99.35
Predictors of HT		
Large lesion	4.57	2.83 to 7.39
Cardioembolism	2.36	1.44 to 3.68
Low platelet count	1.01	1.01 to 1.08
Predictors of PH		
Large lesion	12.20	5.58 to 26.67
Cardioembolism	5.25	2.27 to 12.14
Other cause	6.77	1.75 to 26.18
High levels of blood glucose	1.01	1.00 to 1.01
Treatment with thrombolysis	3.54	1.04 to 11.95

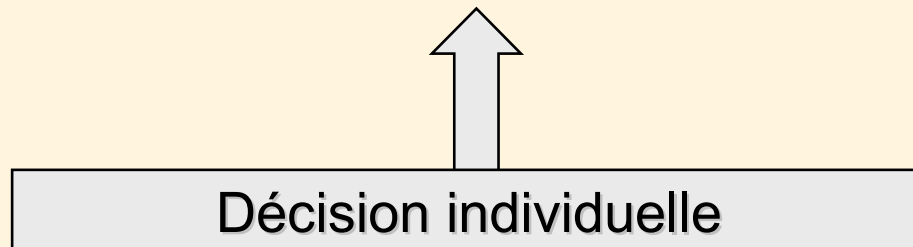
OR indicates odds ratio; CI, interval confidence.

# En pratique...

## Anticoagulants à la phase aiguë de l'IC et fibrillation auriculaire

Patient jeune  
AIT/IC mineur  
Lésion absente/limitée  
  
PA stable

Patient âgé  
IC sévère  
Lésion étendue  
Transformation hémorragique  
HTA mal contrôlée

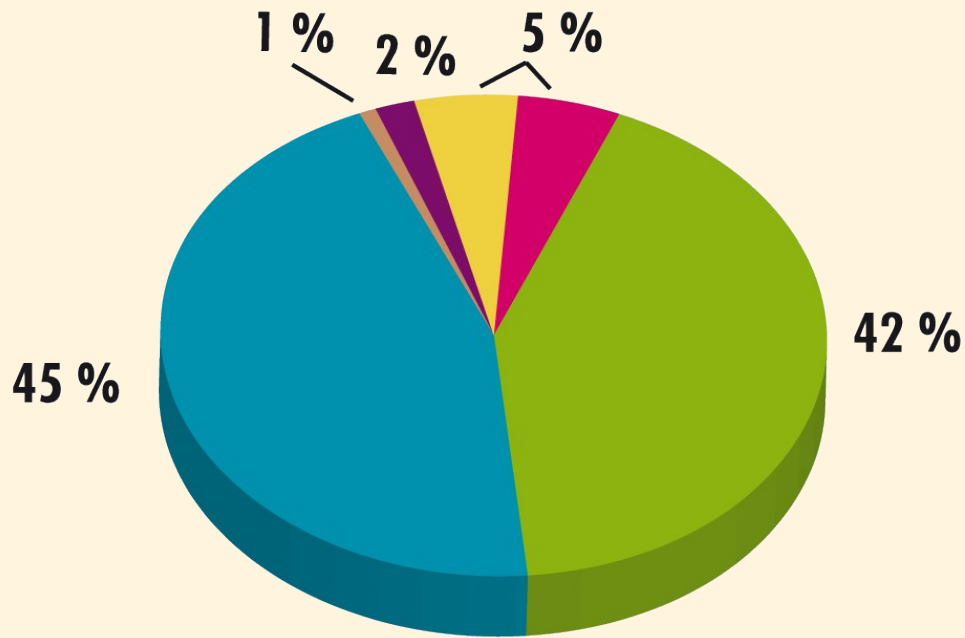


# Question 3

(une seule réponse souhaitée)

- **Quelle attitude au long cours préconisez-vous alors vis-à-vis des antithrombotiques ?**
  1. Arrêt aspirine et relais clopidogrel
  2. Clopidogrel + aspirine
  3. Aspirine + clopidogrel + AVK
  4. Aspirine + dipyridamole
  5. AVK + aspirine
  6. AVK + clopidogrel
  7. AVK seuls

# Quelle attitude au long cours préconisez-vous alors vis-à-vis des antithrombotiques ?



AVK + aspirine

AVK seul

AVK + clopidogrel

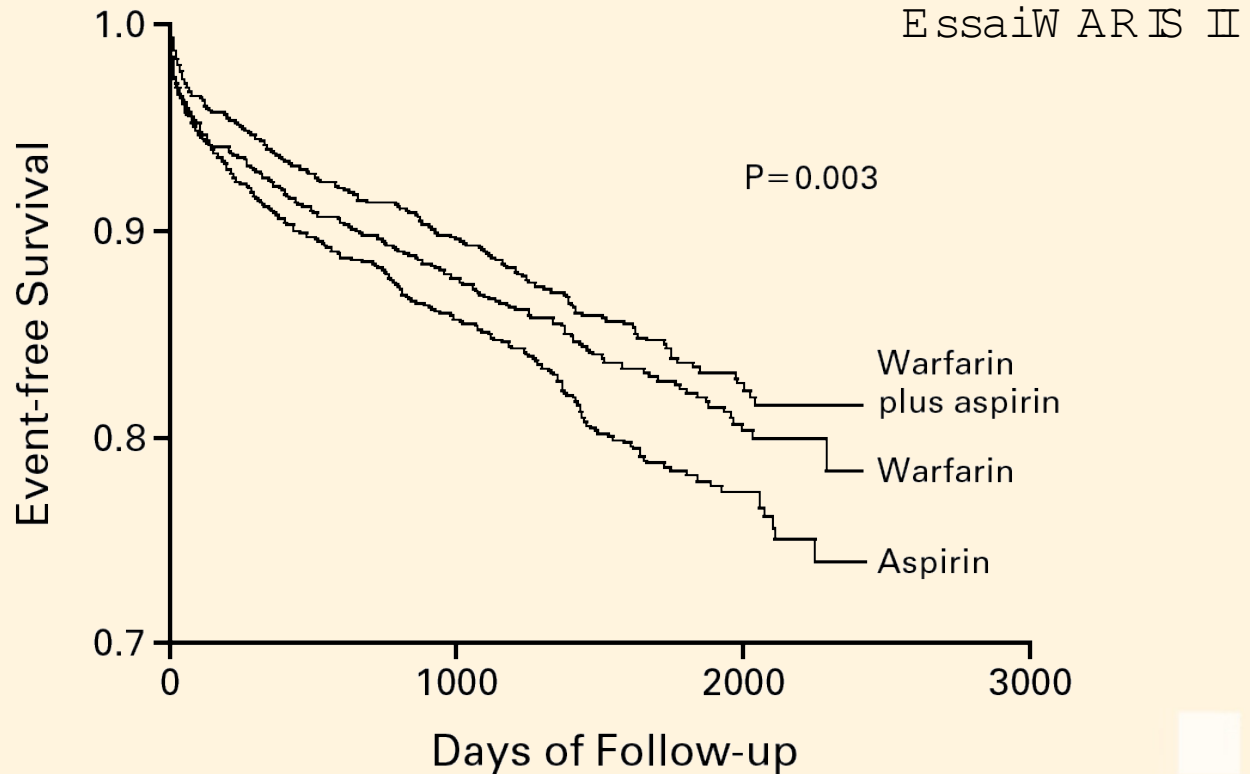
Clopidogrel + aspirine

Arrêt aspirine et relais clopidogrel

Aspirine + clopidogrel + AVK

Aspirine + dipyridamole (0 %)

# AVK seuls ou combinaison AVK + aspirine chez le coronarien stable ?

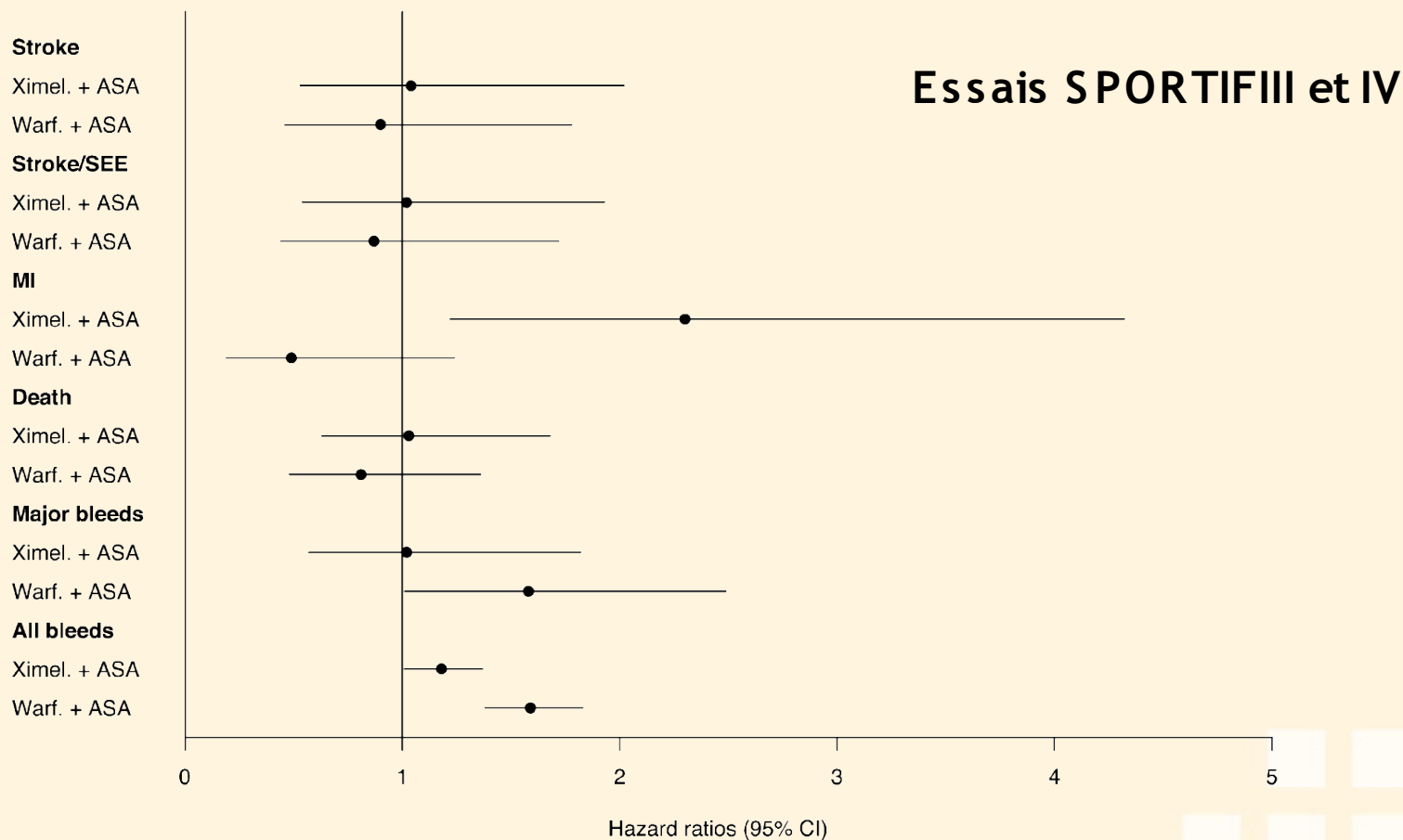


**Figure 1.** Event-free Survival Curves for the Composite End Point of Death, Nonfatal Reinfarction, and Thromboembolic Stroke.

## Hémorragies selon les groupes de traitement dans l'essai WARIS II

	Aspirine 160 mg	Warfarine INR 2.8-4.2	Aspirine 75 mg +warfarine 2-2.5
Hémorragies majeures non fatales	0.17%	0.68%	0.57%
		(P < 0.001)	
Hémorragies mineures	0.84%	2.14%	2.70%
			(P < 0.05)

# AVK seuls ou combinaison AVK + aspirine chez le coronarien stable ?



Major events occurring when aspirin is given in association with warfarin and ximelagatran. *AMI*, Acute MI; *ASA*, aspirin; *SEE*, systemic embolic event; *Warf*, warfarin; *Ximel*, ximelagatran.



## Facteurs de risque d'hémorragie sous traitement par AVK

Facteurs de risque	Hazard Ratio	p
Association à l'aspirine	2.01	<0.001
Insuffisance rénale ou hépatique	1.93	0.002
Diabète	1.44	0.015
Insuffisance cardiaque	1.43	0.01
Age	1.05	<0.0001

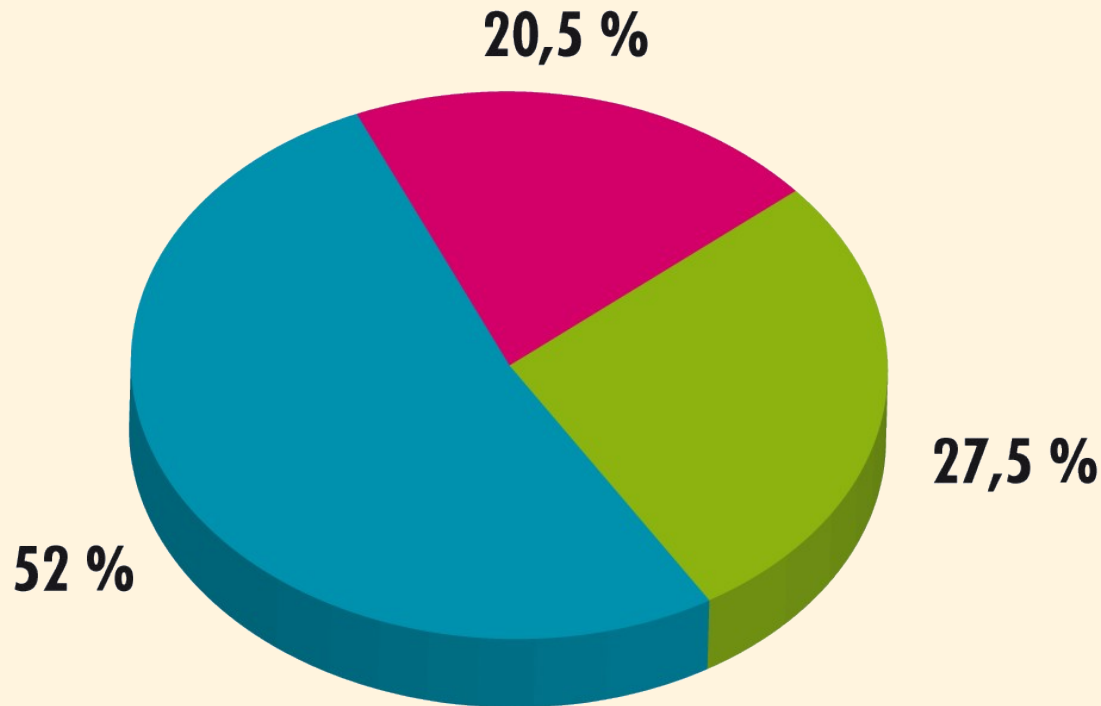
# Question 4

(une seule réponse souhaitée)

- **En sachant qu'il n'y avait pas initialement de transformation hémorragique, à quel moment l'introduisez-vous ?**
  1. après 48 h
  2. après 72 h
  3. après une semaine

En sachant qu'il n'y avait pas initialement de transformation hémorragique, à quel moment l'introduisez-vous ?

n = 247



■ Après 48 h    ■ Après 72 h    ■ Après une semaine

# Recommandations

- **ESO (Cerebrovasc Dis 2008)**
  - After TIA or minor stroke, one could start immediately, but after major stroke with significant infarction upon neuroimaging (e.g. above a third of the MCA territory) one should wait for some (e.g. 4) weeks. However, this decision has to be individualized
- **ACCP (Chest 2008)**
  - Adequate data are not available to address the issue of when to begin oral anticoagulation following a cardioembolic stroke. In the European Atrial Fibrillation Trial, patients with recent stroke or TIA and atrial fibrillation were treated with oral anticoagulation. In about half of the patients, anticoagulation was initiated within 2 weeks after symptom onset. No increase in brain hemorrhage was apparent in patients treated early vs later. In general, we recommend initiation of oral anticoagulation therapy within 2 weeks of a cardioembolic stroke ; however, for patients with large infarcts or other risk factors for hemorrhage, additional delays may be appropriate

# Recommandations

- **AHA/ASA (Stroke 2006)**

- Il n'existe pas de données pour régler la question de savoir quand initier un traitement anticoagulant par voie orale chez les patients avec une FA après un AVC ou un AIT. Dans l'EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) le traitement anticoagulant oral était initié dans les 14 jours après l'apparition des symptômes chez la moitié des malades. Dans cet essai, les patients avaient un AVC ou un AIT mineur avec une FA. En général, nous recommandons l'initiation du traitement dans les 2 semaines suivant un AVC ou un AIT ; cependant, pour les patients avec une zone infarctée importante, ou une hypertension artérielle non contrôlée, un délai supplémentaire devrait être approprié

# Question 5

(une seule réponse souhaitée)

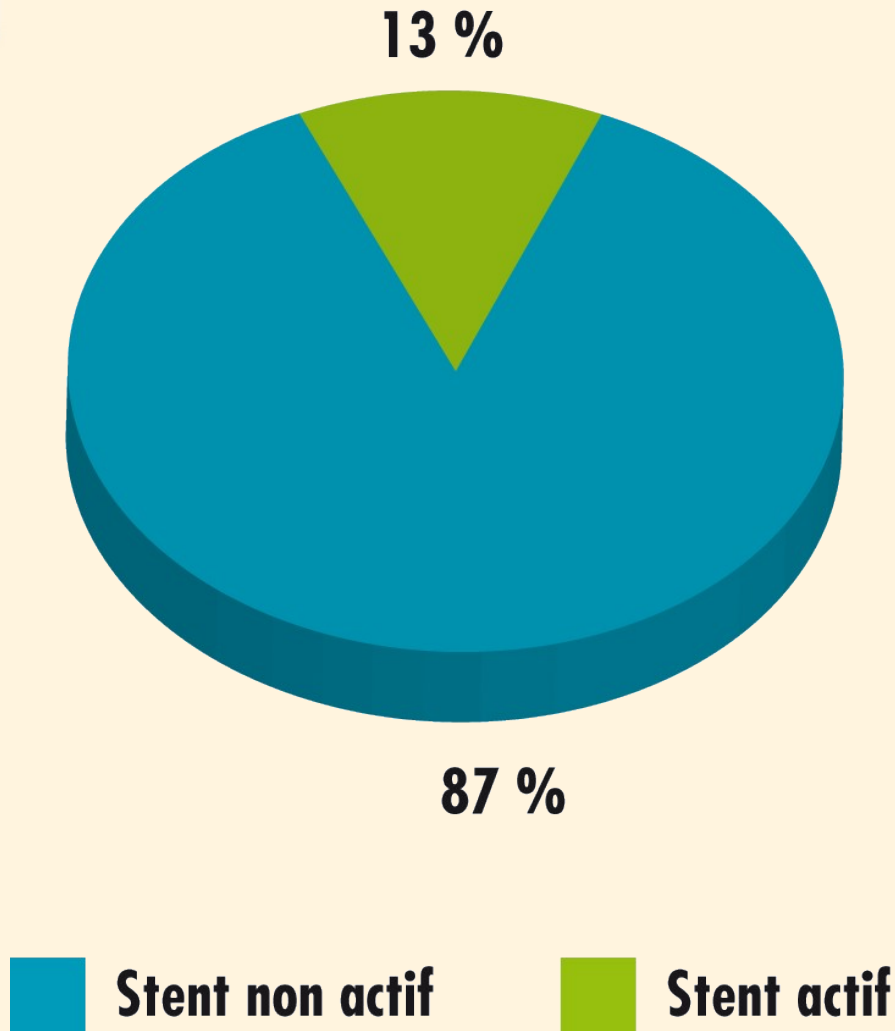
- Le patient traité par AVK a un syndrome coronarien aigu. Un stent doit être posé.

**Lequel ?**

1. Stent actif
2. Stent non actif

**Le patient traité par AVK a un syndrome coronarien aigu. Un stent doit être posé. Lequel ?**

n = 246

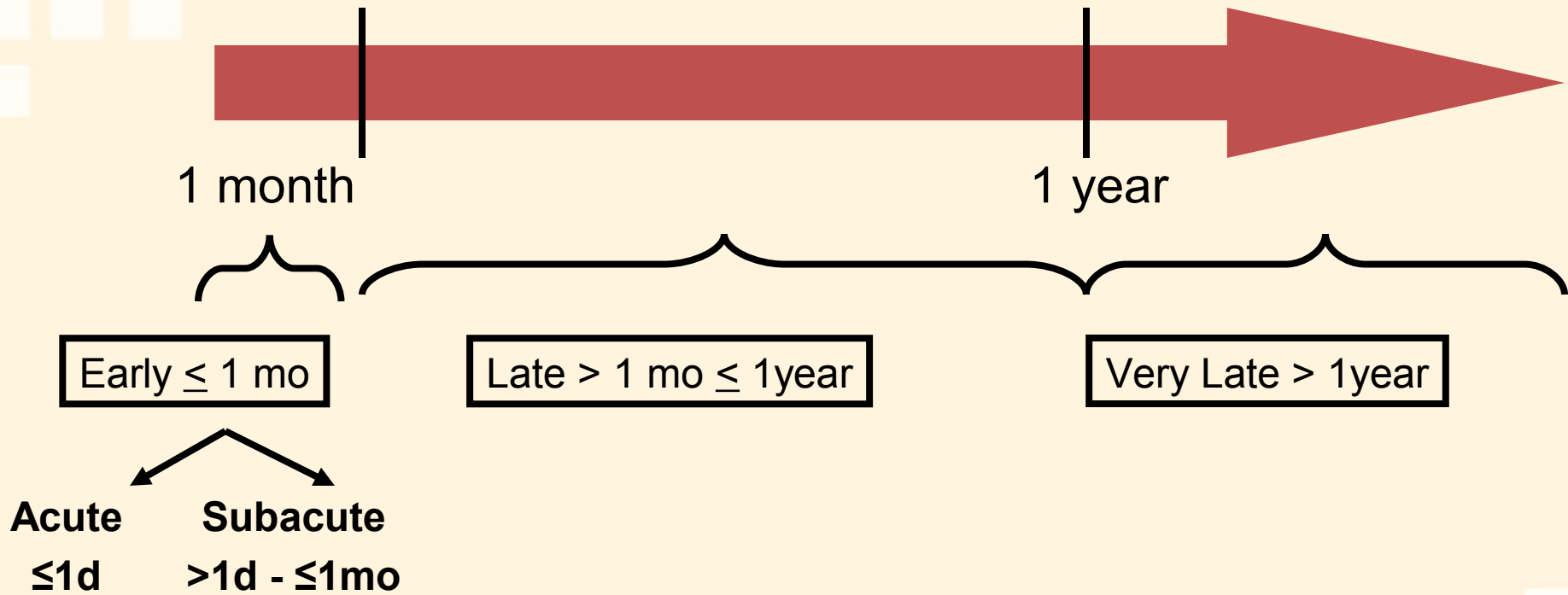


# Historique de la cardiologie interventionnelle

	Thrombose		Resténose clinique = TLR	Resténose angiographique
Angioplastie au ballonnet (1977)	5-10% (aigue)		20-30%	≈ 45 %
Stent nu (1987)	↓ ≤2% (sub-aigue)	?	↓ 15-20%	↓ ≈ 30%
Stent actif (2003)	≤2% (sub-aigue)	??	↓ 5-10%	↓ ≤ 10%



# Différents moments de survenue d'une thrombose de stent



0 day	to 1 day	Acute stent thrombosis
>1 day	to 1 month	Subacute stent thrombosis
>1 month	to 1 year	Late stent thrombosis
	> 1 year	Very late stent thrombosis

# Facteurs de choix d'un stent actif

1. **Lésion à haut risque de resténose** (lésion longue, vaisseau de petit calibre, occlusion coronaire chronique, diabétique...)
2. Possibilité d'obtenir une **hypo-aggrégation par bithérapie efficace au long cours** pendant au moins un an (compliance du patient au traitement, sujet bon répondeur au clopidogrel, absence d'intervention extra-cardiaque, de gestes invasifs nécessaires dans les mois prochains, nécessité formelle d'un traitement par AVK au long cours, absence de pathologie potentiellement hémorragique (ulcère gastrique, cancer vésical...))
  - Pas de consensus définitif à l'heure actuelle
  - Pas de différence de mortalité entre stents nus et stents actifs.  
(L'avantage du stent actif réside uniquement dans la réduction drastique du risque de nécessité d'une nouvelle procédure pour survenue d'une resténose)

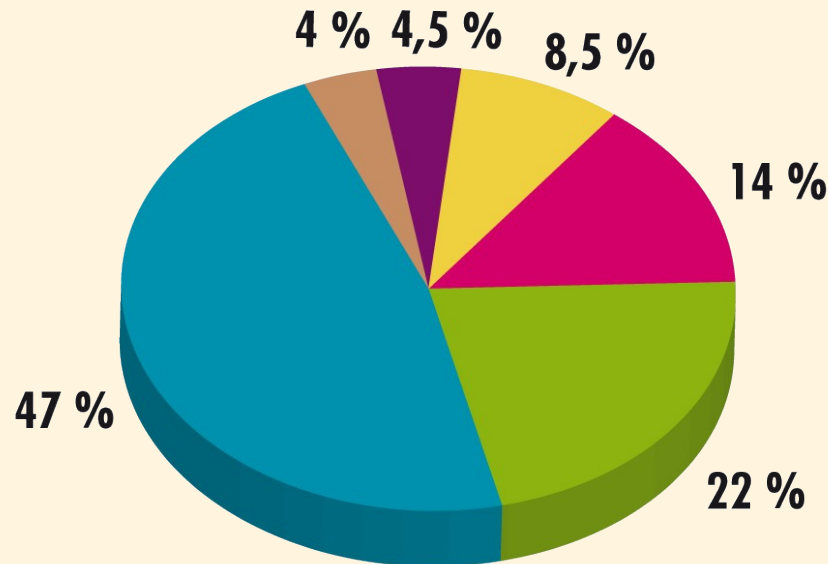
# Question 6

(une seule réponse souhaitée)

- **On a choisi de poser un stent non actif, quelle est votre stratégie thérapeutique les 15 premiers jours ?**
  1. Aspirine + clopidogrel + AVK
  2. Aspirine + AVK
  3. Clopidogrel + AVK
  4. Aspirine + clopidogrel + arrêt AVK
  5. Aspirine + clopidogrel + arrêt AVK + HBPM à dose curative
  6. Aspirine + clopidogrel + arrêt AVK + HBPM à dose préventive

# On a choisi de poser un stent non actif, quelle est votre stratégie thérapeutique les 15 premiers jours ?

n = 247



- Aspirine + clopidogrel + AVK
- Aspirine + clopidogrel + arrêt AVK + HBPM à dose curative
- Aspirine + AVK
- Aspirine + clopidogrel + arrêt AVK + HBPM à dose préventive
- Aspirine + clopidogrel + arrêt AVK
- Clopidogrel + AVK

**Table 8** Recommendations for clopidogrel as adjunctive medication for PCI

Indication	Initiation and duration	Classes of recommendations and levels of evidence	Randomized studies for levels A or B
Pre-treatment of planned PCI in stable CAD	Loading dose of 300 mg at least 6 h before PCI, ideally the day before	I C	—
Pre-treatment for primary PCI in STEMI or immediate PCI in NSTEMI-ACS or ad hoc PCI in stable CAD	Loading dose of 600 mg, immediately after first medical contact, if clinically justifiable	I C	—
After all bare metal stent procedures	3-4 weeks	I A	CLASSICS TOPPS Bad Krozingen
After vascular brachytherapy	12 months	I C	—
After drug-eluting stents	6-12 months	I C	—
After NSTEMI-ACS	Prolonged for 9-12 months	I B	CURE

*Task Force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. EHJ 2005;26:804-47*

Among patients undergoing PCI with strong consideration of concomitant stent placement, a BMS should be considered to minimize the duration of triple therapy—typically 4 weeks, followed by VKA plus aspirin.<sup>63</sup>

## Conclusion

- Un traitement anticoagulant à dose curative (HBPM, AVK) ne doit généralement pas être commencé après un accident vasculaire ischémique d'origine cardioembolique avant la fin de la première semaine