

# Différences entre hommes et femmes en prévention et traitement d'AVC

SSVQ

---

Le 23 octobre 2020

Olena Bereznyakova MD, FRCPC



# Conflits d'intérêts

- Aucun

# Objectifs

- Résumer les aspects uniques de l'AVC chez les femmes
- Réviser les résultats des études importantes sur la prévention de l'AVC chez les femmes
- Discuter le plan d'action : comment améliorer l'équité pour les femmes et déterminer la nécessité de nouvelles études

# Une vision d'ensemble

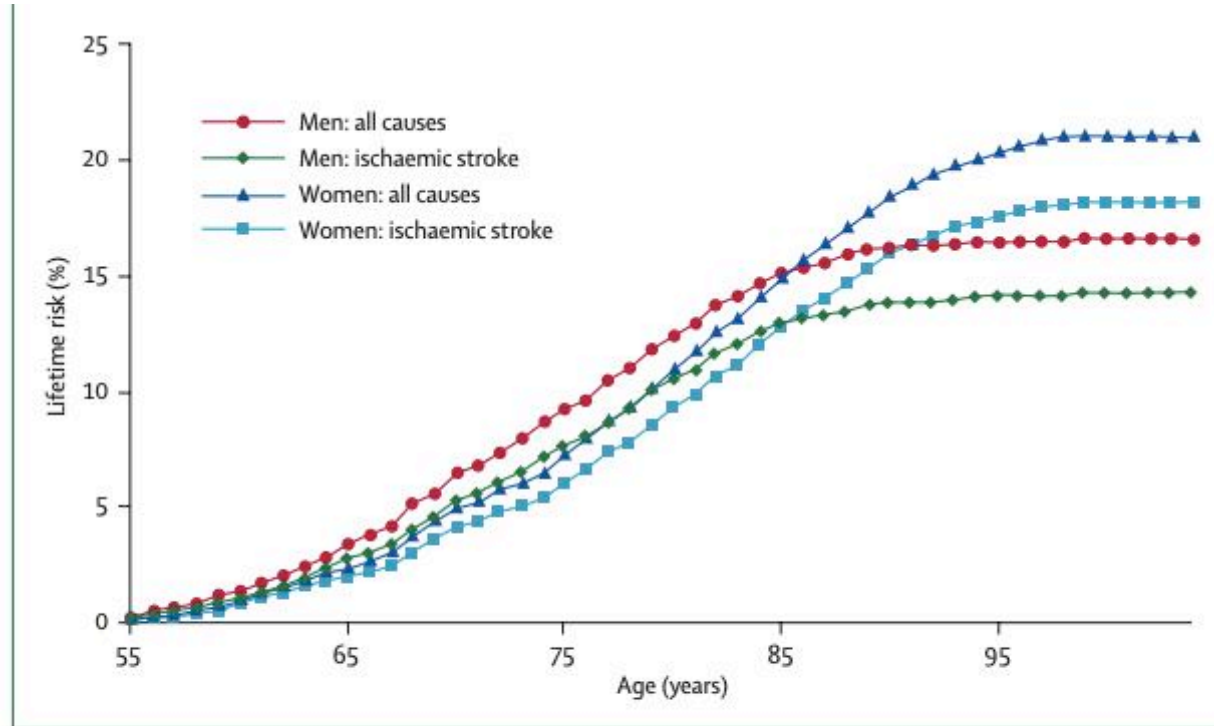
- L'AVC tue un tiers de plus de femmes que d'hommes
- Plus de femmes vivent avec les séquelles de l'AVC
- Les femmes sont 60 % moins susceptibles de retrouver leurs autonomies
- Moins de 50 % des femmes a des programmes de réadaptation
- Les femmes sont moins susceptibles de retourner à la maison



**2018** Stroke Report

Heart&Stroke Foundation

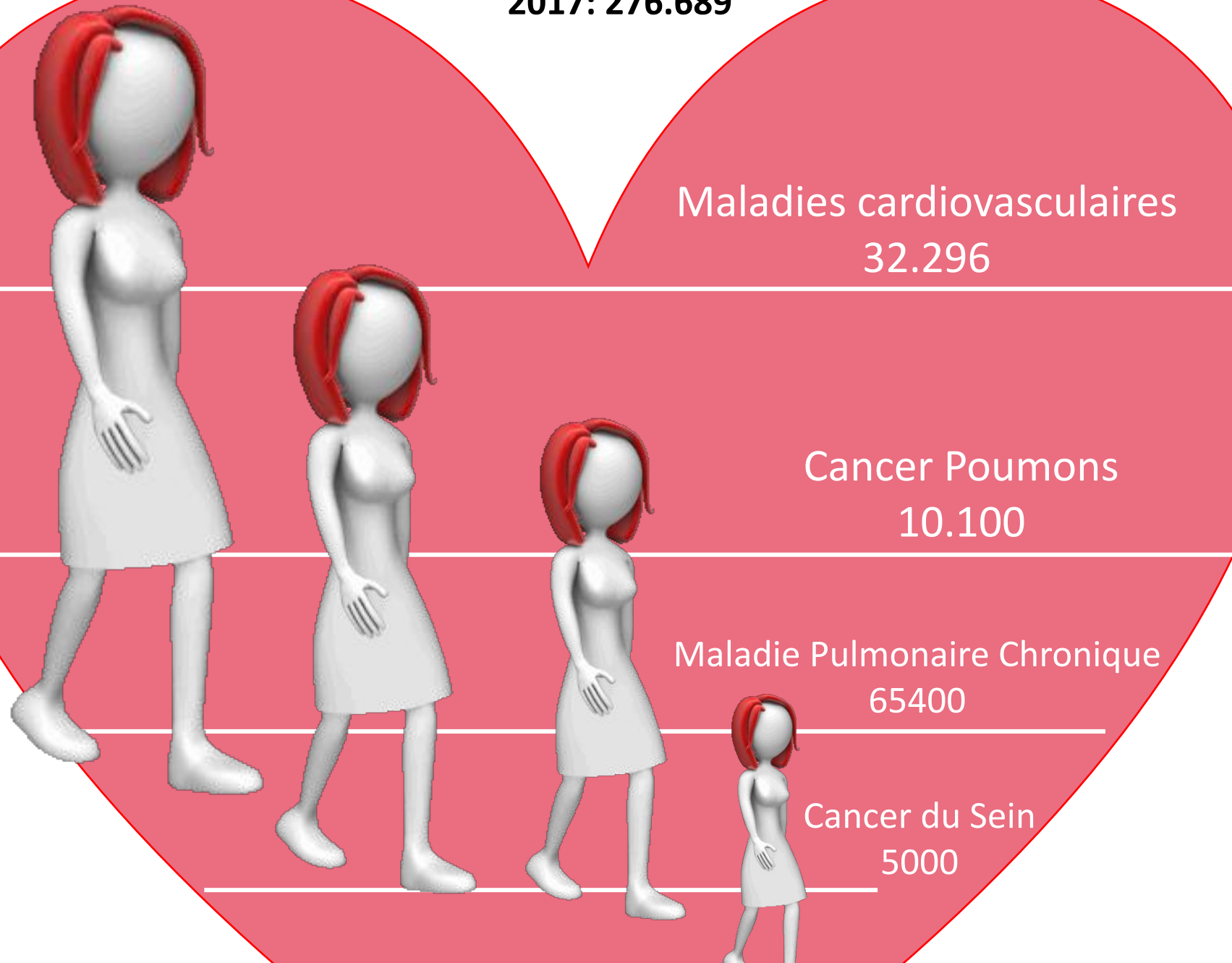
# Épidémiologie



**Figure 1: Lifetime risk of all-cause stroke and ischaemic stroke from age 55 years**

Lifetime risk of first-ever stroke in Framingham Study participants (women and men) who were stroke-free at 55 years old and were followed during their lifespan. Adapted with permission from the American Heart Association.<sup>11</sup>

**Le nombre de décès des femmes au Canada  
2017: 276.689**



Maladies  
cardiaques et AVC  
tuent x7 plus de  
femmes que le  
cancer du sein

# Le risque à vie des maladies cérébro-vasculaires vs cancer du sein

## Risque à vie à partir de l'âge de 40 ans

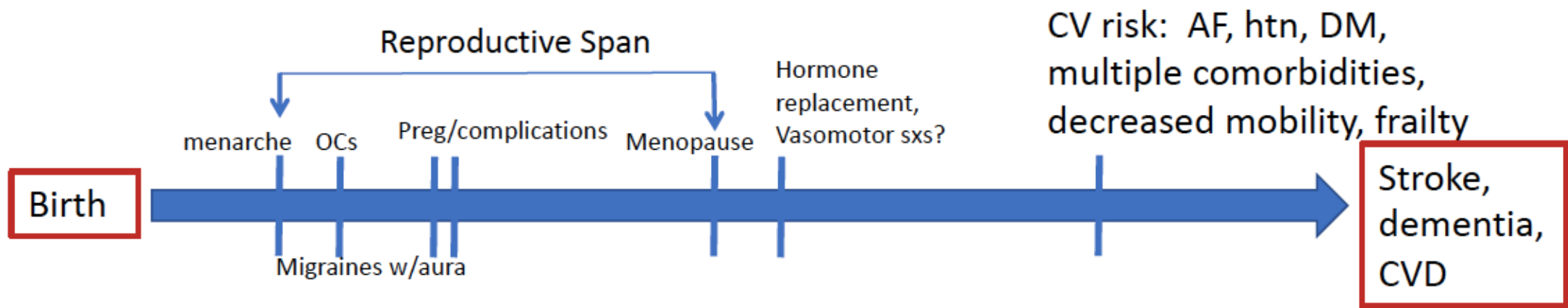
Maladie cardio-vasculaire	1 in 3
MCAS	1 in 4
Insuffisance cardiaque	1 in 5
AVC	1 in 5
Breast Cancer	1 in 38



# Facteurs de risques spécifiques aux femmes

- Grossesse
- Pré-éclampsie
- Diabète gestationnel
- Contraceptifs oraux
- Traitement hormonal de la ménopause et post-ménopause
- Changements hormonaux







# Facteurs de risque plus prévalent chez les femmes

- Migraine avec aura
- FA
- Diabète
- Hypertension
- Dépression
- Stress psychosocial

# Grossesse et ses complications

## Incidence d'AVC



11 par 100000



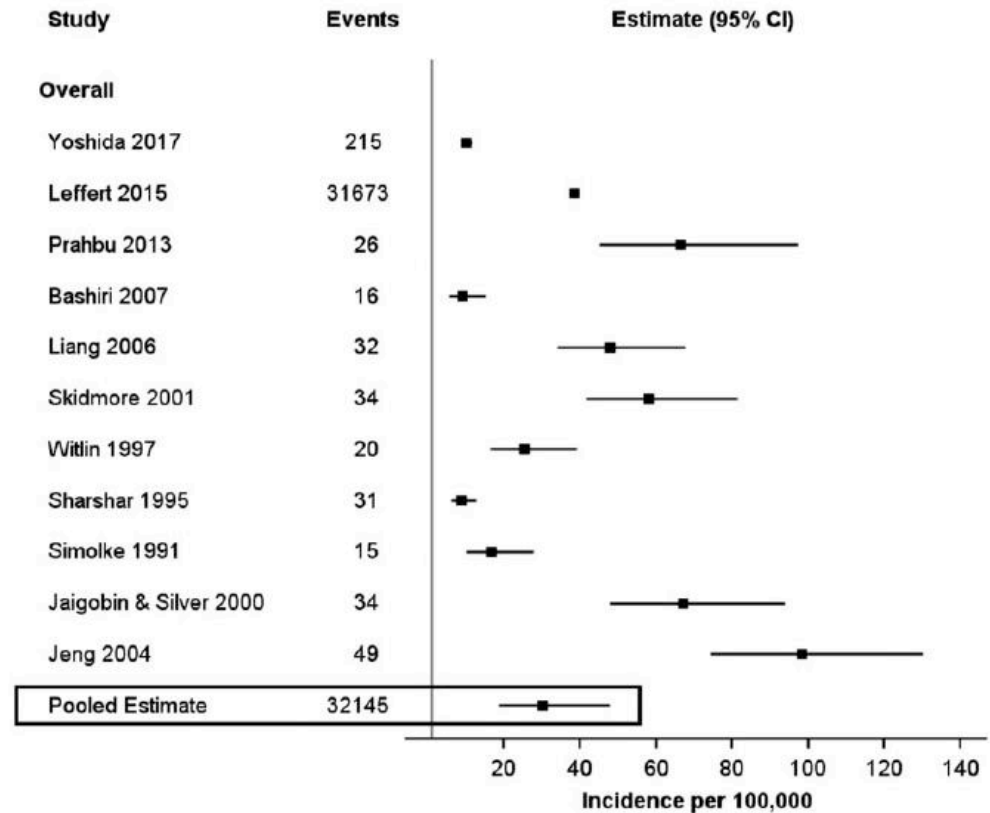
33 par 100000

Risque plus élevé en postpartum (6-12 semaines)

RR en grossesse 0.7 vs 8.7 en post-partum

Pré-éclampsie – facteur de risque majeur de complications cérébro-vasculaires durant les grossesses subséquentes

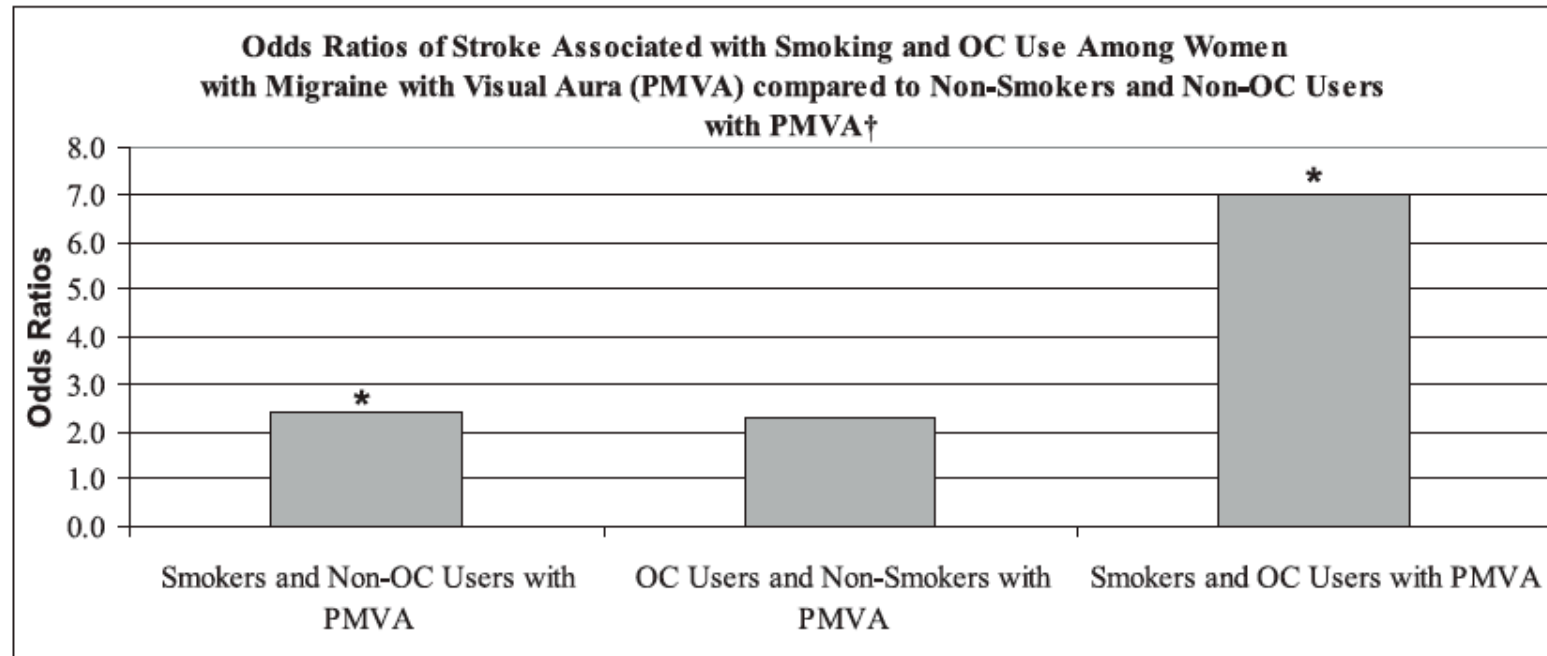
Figure 2. Crude stroke rate during pregnancy and the puerperium. The overall rate is 30.0/100,000 pregnancies.



# Contaceptifs oraux (CO) et thérapie hormonale

- Risque est double avec CO
- Risque moindre avec œstrogénothérapie à une faible dose (<20 mcg), voie transdermale, anneaux vaginaux et DIU

# Migraine et risque d'AVC



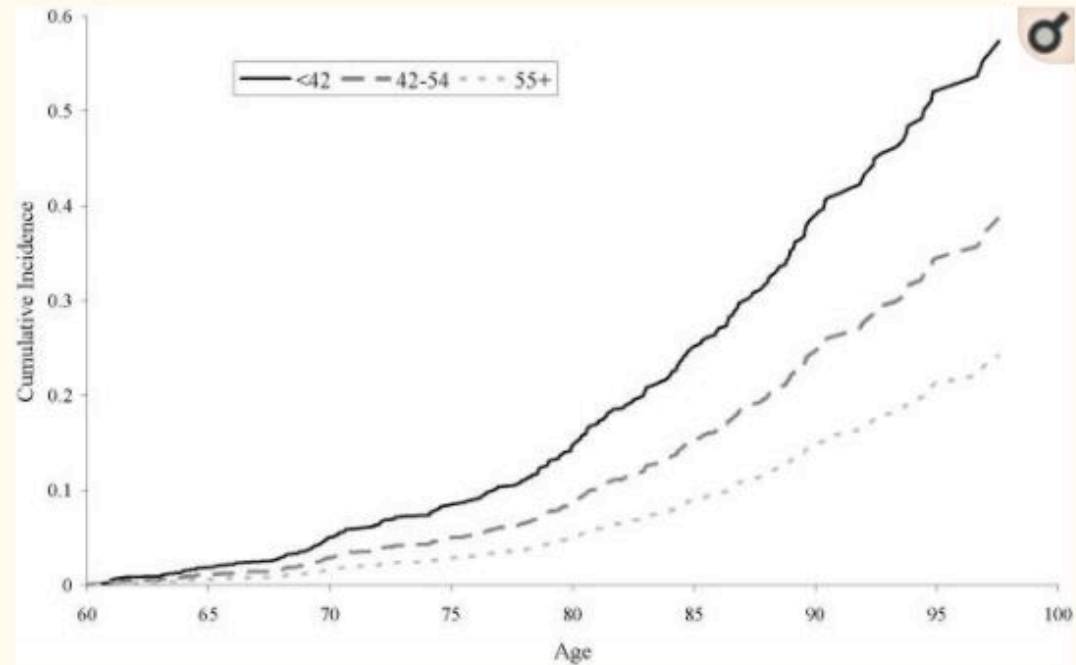
OC indicates oral contraceptive

\*  $p < 0.05$

† Odds ratios adjusted for age, race, geographic region, and study period

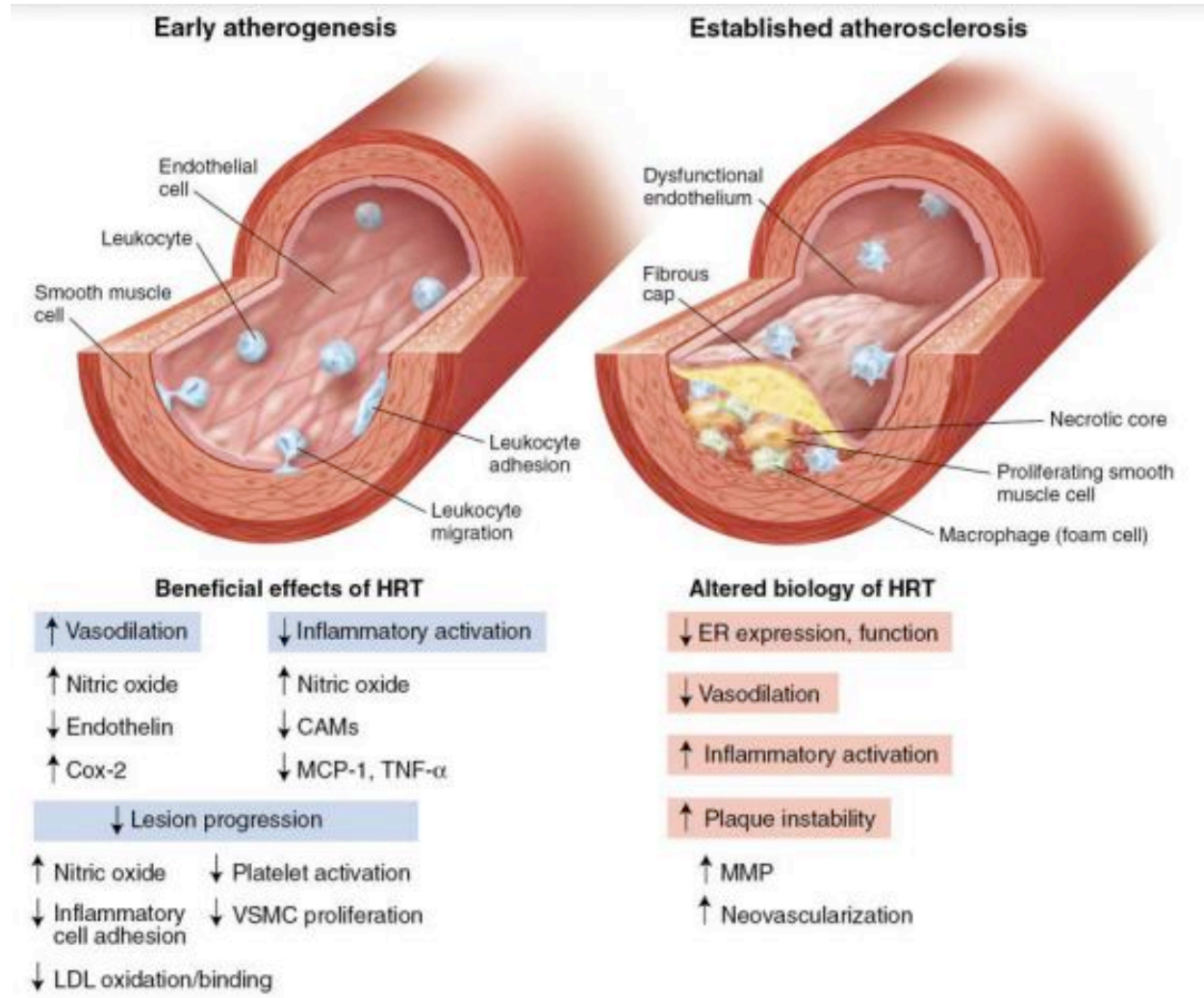
**Figure 3.** ORs for stroke associated with smoking and OC use among women with PMVA compared with nonsmokers and non-OC users with PMVA.

# Ménopause et risque d'AVC



**Figure 1**

Cumulative incidence of ischemic stroke by age and age at natural menopause among women in the Framingham Heart Study (n=1,430).



# *Prévenir AVC chez les femmes: les défis et les obstacles*

**S**ous-représentées

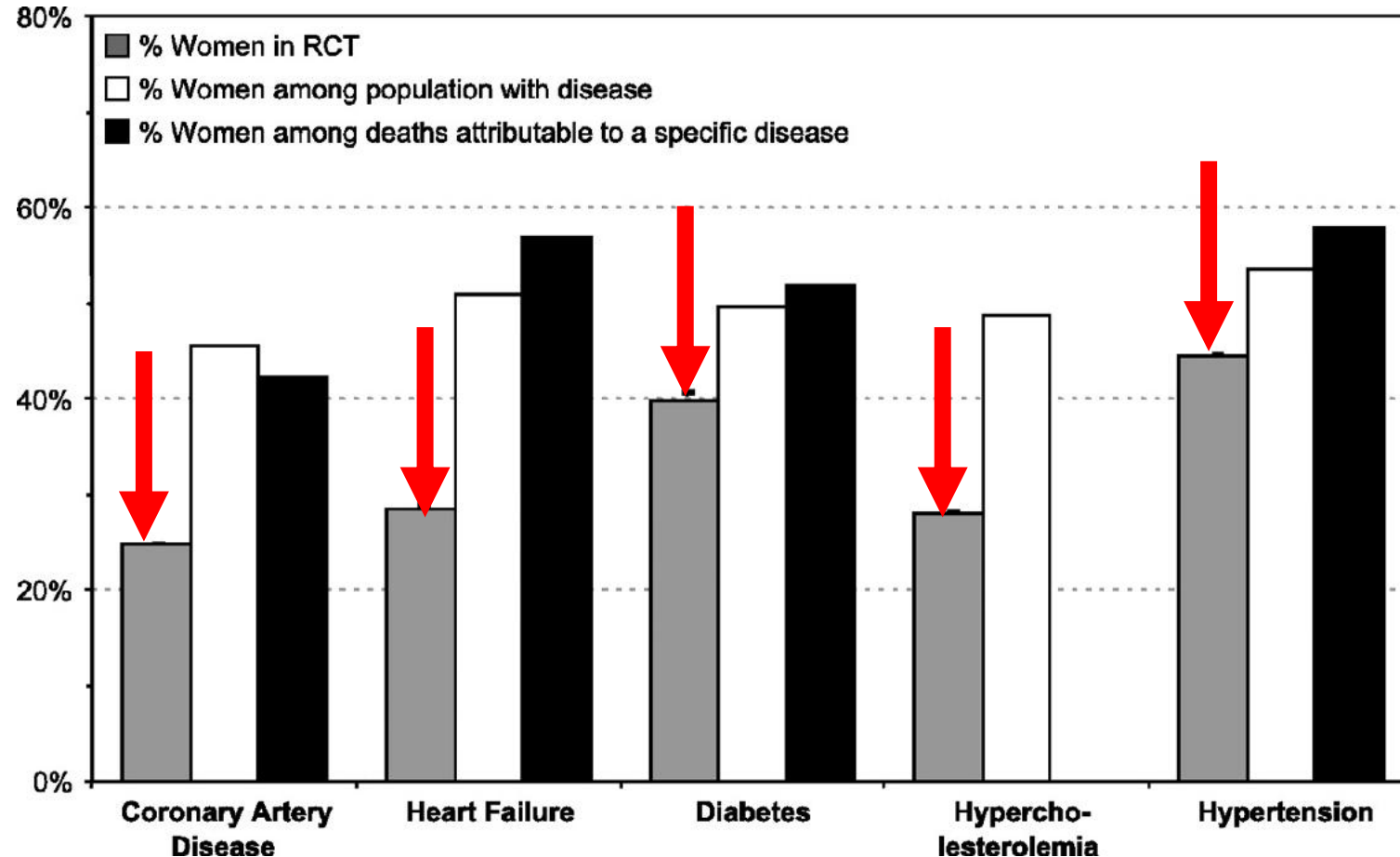
**S**ous-diagnostiquées

**S**ous-traitées



# Sous-représentées

## Études cardiovasculaires



Représentation des femmes:

- 18 % à 1970
- 34 % à 2006

# Études de prévention: antiplaquettaires

**Table 15. Representation of Women in Antiplatelet Trials**

Trial	Total Patients Enrolled (% Women)
ACE <sup>417</sup>	2806 (30)
ESPS-2 <sup>418</sup>	6604 (42)
CAPRIE <sup>419</sup>	15 480 (30)
MATCH <sup>420</sup>	7624 (37)
AAASPS <sup>421</sup>	1824 (53)
ESPRIT <sup>422</sup>	2714 (35)
PRoFESS <sup>423</sup>	20 438 (37)
SPS3 <sup>424</sup>	3021 (37)

AAASPS indicates African American Antiplatelet Stroke Prevention Study; ACE, ASA [acetylsalicylic acid] and Carotid Endarterectomy Trial; CAPRIE, Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events; ESPS-2, European Stroke Prevention Study 2; ESPRIT, European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial; MATCH, Management of Atherosclerosis With Clopidogrel in High-Risk Patients; PRoFESS, Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes; and SPS3, Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes.

# Études sur sténose carotidienne

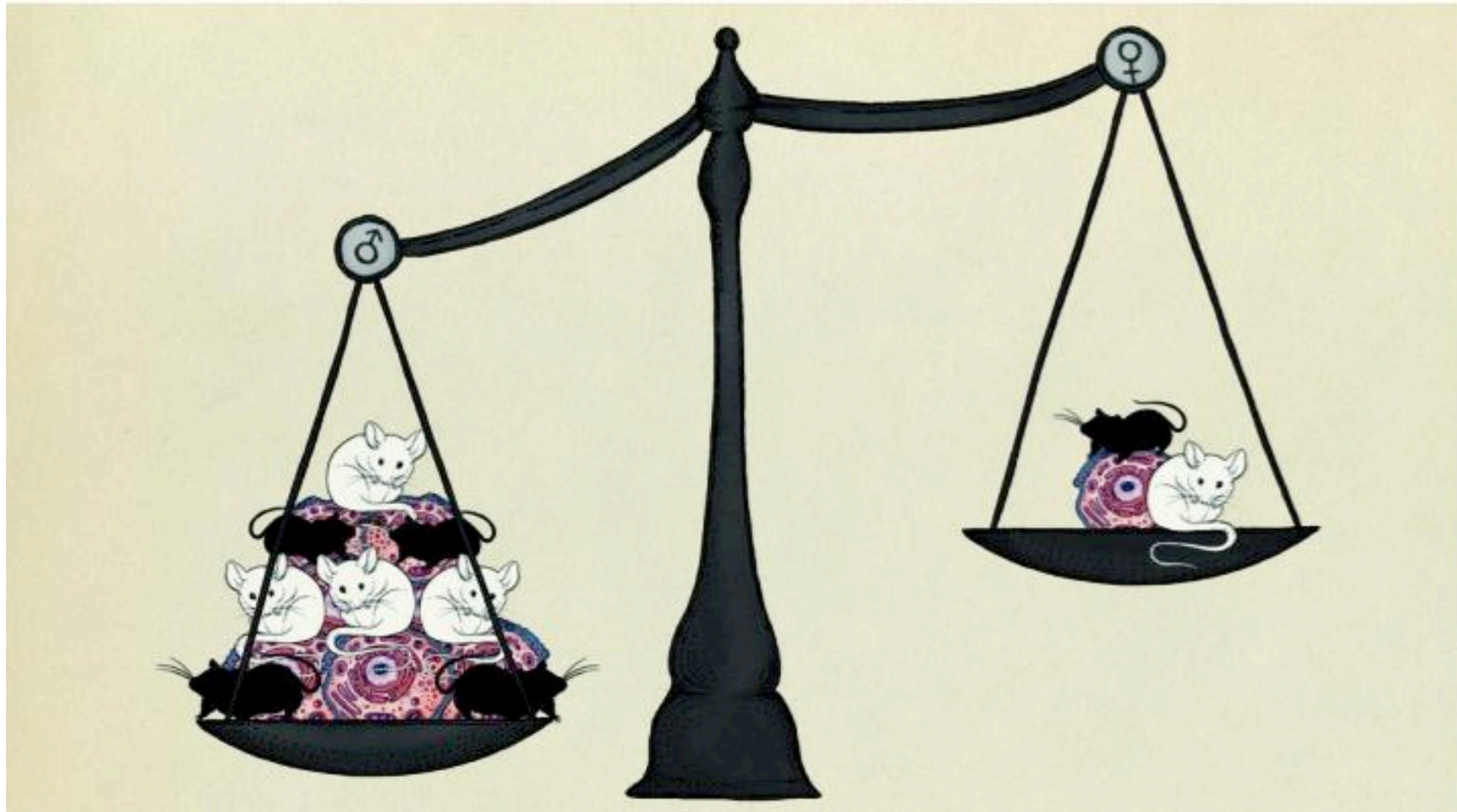
**Table 14. Representation of Women in Carotid Intervention Trials**

Trial	Total Patients (% Women)
NASCET <sup>409</sup>	663 (32)
NASCET moderate <sup>410</sup>	2303 (29)
ECST <sup>411</sup>	3035 (28)
ACAS <sup>412</sup>	1662 (34)
ACST <sup>413</sup>	3120 (35)
EVA-3S <sup>414</sup>	520 (25)
SPACE <sup>415</sup>	1207 (28)
CREST <sup>416</sup>	2522 (35)

# Études sur NOAC

Reference	Study name	Place	Total patients (n)	Prior Event	Index Tx (n)	Other Tx (n)	Reduced dose	Mean age	Males	Previo MI
<a href="#">Easton et al. [2012]</a>	ARISTOTLE	Worldwide	3436	IS:28%, TIA:53%, IS+TIA: 9% Unknown: 10%	APX 5 mg (1694)	WRF (1742)	7% <b>(APX 2.5 mg)</b>	70.1	63%	17.0%
<a href="#">Diener et al. [2010]</a>	RE-LY	Worldwide	3623	IS:54.1% TIA: 37.3% IS+TIA: 8.6%	DBG 150 mg (1233) DBG 110 mg (1195)	WRF (1195)	N/A	70.5	62.9%	N/A
<a href="#">Hankey et al. [2012]</a>	ROCKET AF	Worldwide	7468	IS: 65.7% TIA: 34.3%	RVX 20 mg (3754)	WRF (3714)	N/A	71.0	61%	15.1%
<a href="#">Tanahashi et al. [2013]</a>	J-ROCKET AF	Japan	813	N/A	RVX 15 mg (408)	WRF (405)	19.9% <b>(RVX 10 mg)</b>	70.3	82.6%	6.4%

# NIH to balance sex in cell and animal studies



Clayton, Collins Nature 2014

# Sous-diagnostiquées et Sous-investiguées

- Les femmes ont plus de chance de se présenter avec symptômes non spécifiques et plus fréquemment sont mal-diagnostiquées
- Les femmes ont moins de chance d'avoir le bilan AVC complet

Tarnutzer et al. Neurology 2017

Smith et al. Neurology 2005

# Sous-traitées

- Les femmes ont 50 % de plus de chances de se présenter à l'hôpital dans les premières 2h 30 min après le début de Sx de AVC
- Elles ont de 10-15 % de moins de chances de recevoir rtPA

# Gender Difference in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease and Outcomes Following the Survival of Acute Coronary Syndrome

**Table 1** Baseline characteristics, in-hospital management and outcomes.

Variable	Level	Women n (%) n=2,676	Men n (%) n=6,607	Overall n (%) N=9,283	P-value
Age (yr), mean (SD)		67 (14)	64 (13)	65 (13)	<0.0001
Grace Risk Score (Fox), median (IQR)		108 (85, 130)	103 (84, 124)	105 (84, 126)	<0.0001
Indigenous (Aboriginal/TSI)		258 (10)	384 (6)	642 (7)	<0.0001
Prior myocardial infarction		678 (25)	2,024 (31)	2,702 (29)	<0.0001
Discharge therapies	OR	300 (11)	1,410 (17)	1,710 (18)	-
Aspirin		2,350 (88)	6,134 (93)	8,484 (91)	<0.0001
Second antiplatelet (clopidogrel/ticagrelor/prasugrel)		1,768 (66)	4,932 (75)	6,700 (72)	<0.0001
Beta blocker		1,953 (73)	5,213 (79)	7,166 (77)	<0.0001
ACE/ARB		1,881 (70)	4,847 (73)	6,728 (72)	0.0212
Statin/other lipid lowering therapy		2,362 (88)	6,211 (94)	8,573 (92)	<0.0001
≥75% of indicated medications		2,505 (94)	6,277 (95)	8,782 (95)	0.0025
Referral to cardiac rehabilitation		1,599 (60)	4,626 (70)	6,225 (67)	<0.0001



# Clinical impact of sex on carotid revascularization



Kirsten D. Dansey, MD,<sup>a</sup> Alexander B. Pothof, MD,<sup>b</sup> Sara L. Zettervall, MD,<sup>a</sup> Nicholas J. Swerdlow, MD,<sup>a</sup>  
 Patric Liang, MD,<sup>a</sup> Joseph R. Schneider, MD,<sup>c</sup> Brian W. Nolan, MD,<sup>d</sup> and Marc L. Schermerhorn, MD, FACS,<sup>a</sup>  
 Boston, Mass; Utrecht, The Netherlands; Chicago, Ill; and Portland, Me

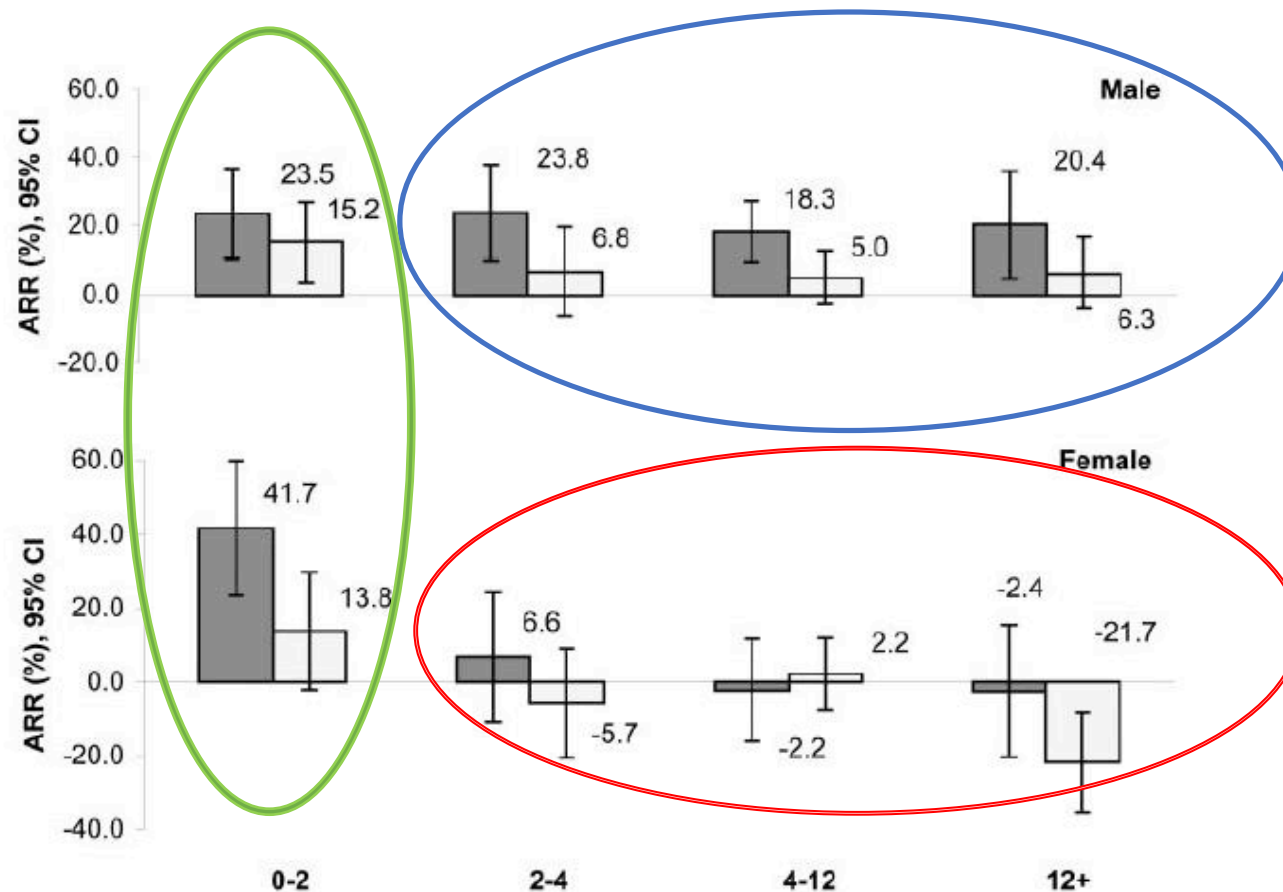
	CEA asymptomatic			CEA symptomatic			CAS asymptomatic			CAS symptomatic		
Preoperative medication												
Antiplatelet	87.10%	89.00%	<b>&lt;.001</b>	88.10%	89.80%	<b>&lt;.001</b>	94.10%	94.40%	.6	94.60%	94.40%	.80
Dual antiplatelet	—	—		—	—		69.60%	70.90%	.27	69.10%	72.70%	<b>.008</b>
Statin	78.70%	81.90%	<b>&lt;.001</b>	79.90%	82.80%	<b>&lt;.001</b>	80.80%	82.90%	<b>.028</b>	80.30%	83.60%	<b>.003</b>
Discharge medications												
Antiplatelet	95.20%	96.00%	<b>&lt;.001</b>	95.90%	96.60%	<b>.007</b>	98.70%	99.00%	.17	98.60%	98.60%	.97
Dual antiplatelet	—	—		—	—		88.00%	88.50%	.54	86.70%	89.00%	<b>.02</b>
Statin	83.60%	86.30%	<b>&lt;.001</b>	86.80%	89.60%	<b>&lt;.001</b>	84.90%	86.90%	<b>.02</b>	85.40%	89.20%	<b>&lt;.001</b>
CEA, Carotid endarterectomy. P value < .05 are listed in bold.												

# Les femmes et la sténose carotidienne

*La zone de controverse et les opportunités manquées*

# Sex Difference in the Effect of Time From Symptoms to Surgery on Benefit From Carotid Endarterectomy for Transient Ischemic Attack and Nondisabling Stroke

P.M. Rothwell, PhD; M. Eliasziw, PhD; S.A. Gutnikov, DPhil; C.P. Warlow, MD; H.J.M. Barnett, MD



**Figure 4.** The absolute reduction with surgery in the 5-year risk of each of the 3 main trial outcomes in patients with 50% to 69% stenosis (light bars) and  $\geq 70\%$  stenosis without near-occlusion (dark bars) stratified by the time from last symptomatic event to randomization and sex. The numbers adjacent to the bars indicate the exact absolute risk reduction (ARR).

# The Risk and Benefit of Endarterectomy in Women With Symptomatic Internal Carotid Artery Disease

Sonia Alamowitch, MD; Michael Eliasziw, PhD; Henry J.M. Barnett, MD;  
for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)  
and the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Groups

## Sténose sévère

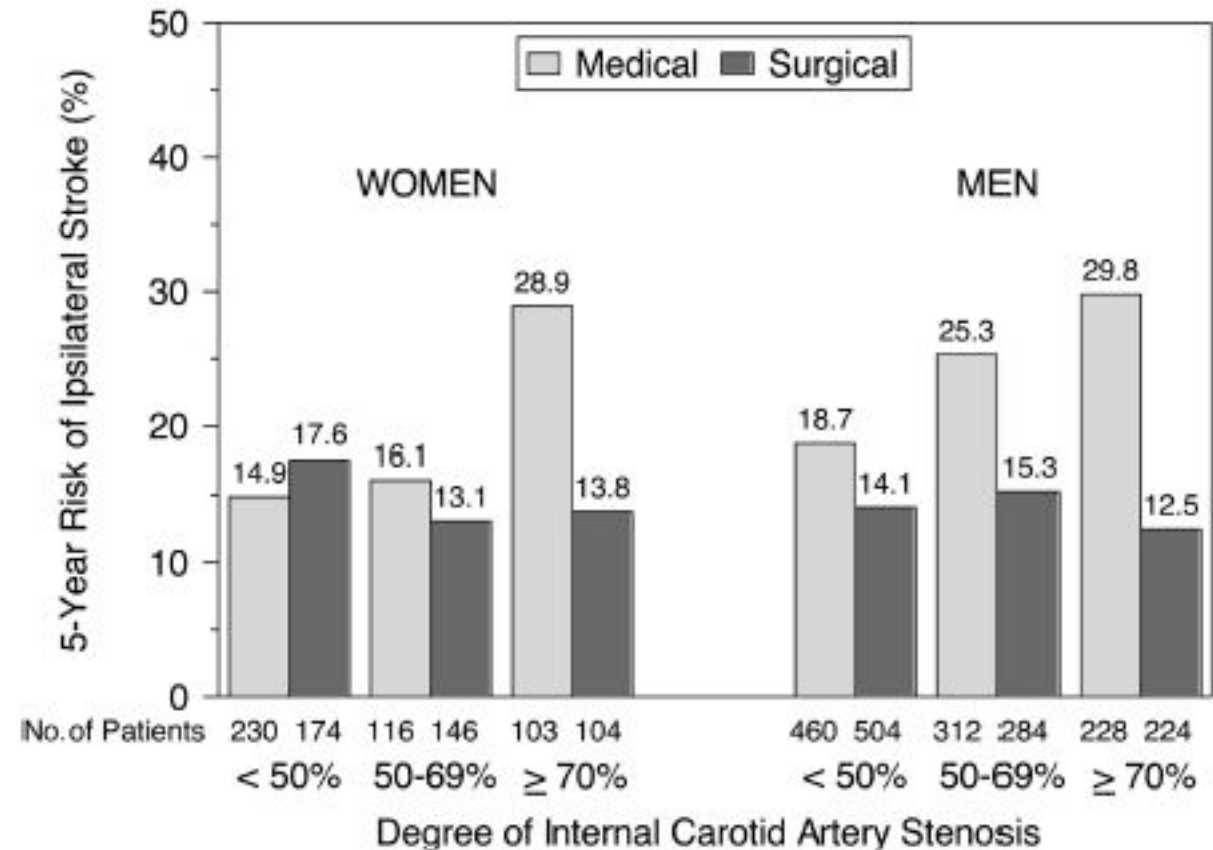
Femmes: NNT 7

Hommes: NNT 6

## Sténose modérée

Femmes: NNT 33

Hommes: NNT 10



# Risques périopératoires

## *Données contradictoires*

### ESCT and NASCET post hoc analysis

- La tendance d'avoir un risque élevé d'AVC ou un décès à 30 jours chez les femmes
- 8,7 % femmes vs 6,8 % hommes

*Rothwell et al. Lancet 2004*

### NASCET and ACE pooled analysis

Le risque combiné périopératoire à 30 jours plus haut chez les femmes (2.3 % vs 0,8 %;  $p=0,002$ )

*Alamowitch et al. Stroke 2004*

### CREST subgroup analysis\*

Aucune différence au niveau des risques périprocéduraux chez les femmes symptomatiques  
(femmes 6.1 % vs hommes 4 %)

*Howard et al. Lancet Neurol. 2011*

# Études asymptomatiques: ACAS et ACST

		Number of observed events	Estimated event rate at 5 years	Relative reduction due to surgery	95 % CI
Men	CEA	18	4.1 %	0.66	0.46-0.82
	Medical	38	12.1%		
Women	CEA	15	7.3 %	0.17	0.96-0.65
	Medical	14	8.7%		

# CREST

## Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis

Thomas G. Brott, M.D., Robert W. Hobson, II, M.D., George Howard, Dr.P.H., Gary S. Roubin, M.D., Ph.D., Wayne M. Clark, M.D., William Brooks, M.D., Ariane Mackey, M.D., Michael D. Hill, M.D., Pierre P. Leimgruber, M.D., Alice J. Sheffet, Ph.D., Virginia J. Howard, Ph.D., Wesley S. Moore, M.D., et al., for the CREST Investigators\*

- Patients symptomatiques et asymptomatiques avec sténose carotidienne >50%
- Critère primaire composite: AVC, IDM, décès à 30 jours ou AVC ipsilatéral à 4 ans

CAS vs CEA	Hazard Ratio, 95% CI	P-Value
7.2 vs 6.8%	HR = 1.1 95% CI: 0.8–1.5	0.51

# Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis

Thomas G. Brott, M.D., Robert W. Hobson, II, M.D., George Howard, Dr.P.H., Gary S. Roubin, M.D., Ph.D., Wayne M. Clark, M.D., William Brooks, M.D., Ariane Mackey, M.D., Michael D. Hill, M.D., Pierre P. Leimgruber, M.D., Alice J. Sheffet, Ph.D., Virginia J. Howard, Ph.D., Wesley S. Moore, M.D., et al., for the CREST Investigators\*

	CAS vs. CEA	Hazard Ratio 95% CI	P-Value
Stroke	4.1 vs. 2.3%	HR = 1.79; 95% CI: 1.14–2.82	0.01
MI	1.1 vs. 2.3%	HR = 0.50; 95% CI: 0.26–0.94	0.03



# CREST analyse de sous-groupes

Composite primaire 30 jours

	Stent (CAS)	Endartérectomie (CEA)	HR
Hommes	4.3%	4.9%	0.9
Femmes	6.8%	3.8%	1.84

Aucune différence à l'issue de 4 ans!

# Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data



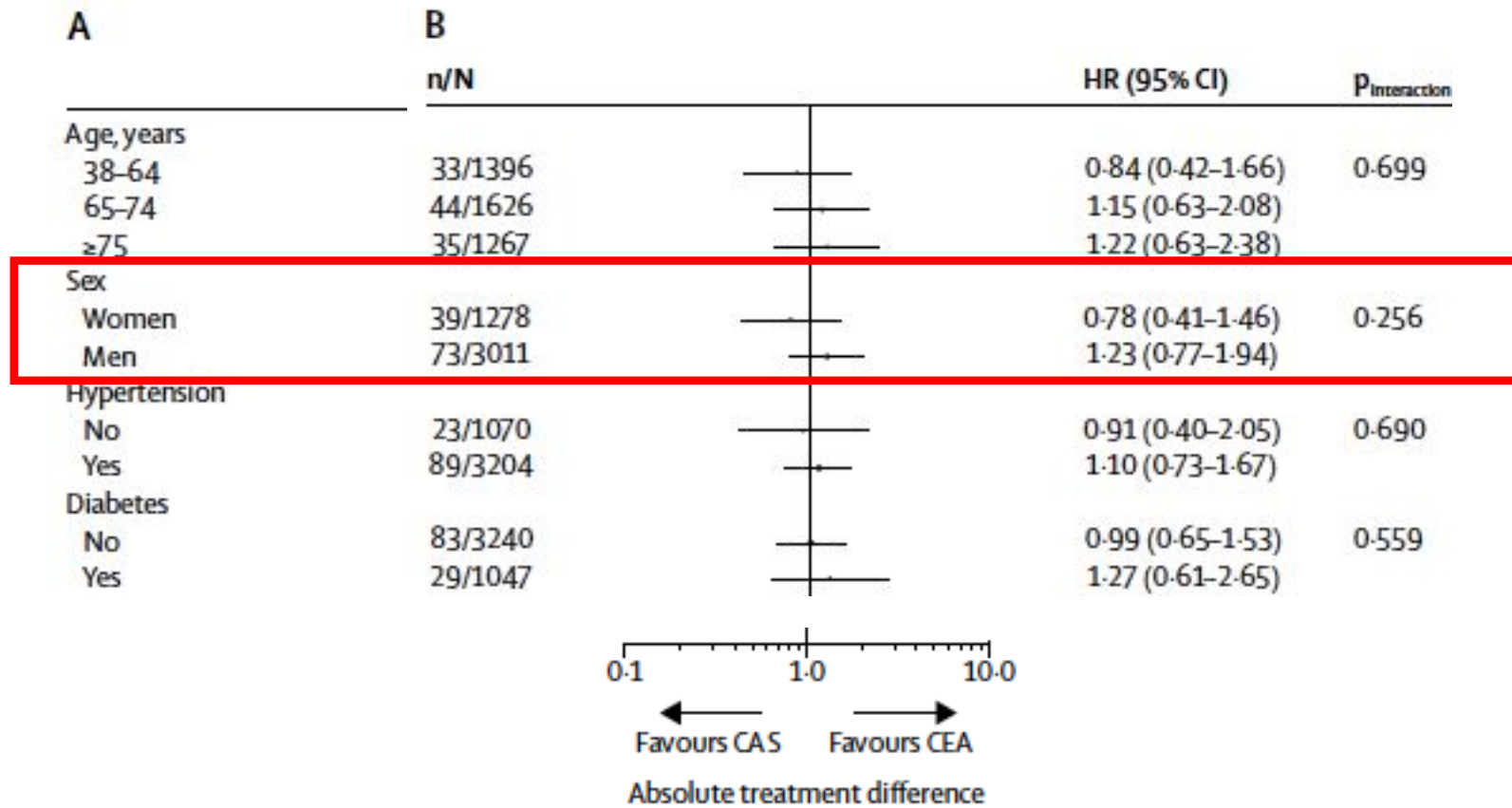
Thomas G Brott\*, David Calvet\*, George Howard, John Gregson, Ale Algra, Jean-Pierre Becquemin, Gert J de Borst, Richard Bulbulia, Hans-Henning Eckstein, Gustav Fraedrich, Jacoba P Greving, Alison Halliday, Jeroen Hendrikse, Olav Jansen, Jenifer H Voeks, Peter A Ringlebt, Jean-Louis Mas†, Martin M Brown†, Leo H Bonati†, on behalf of the Carotid Stenosis Trialists' Collaboration

All events (CEA, n=2361; CAS, n=2393)					Periprocedural events (within 120 days) (CEA, n=2361; CAS, n=2393)				Postprocedural events (after 120 days) (CEA, n=2168; CAS, n=2121)				
Events	Risk at 5 years	Absolute risk difference at 5 years	Hazard ratio (CAS vs CEA)		Events	Risk at 120 days	Absolute risk difference at 120 days	Hazard ratio (CAS vs CEA)	Events	Risk at 5 years	Absolute risk difference at 5 years	Hazard ratio (CAS vs CEA)	Annual event rate per person-years
<b>Any stroke or death within 120 days and ipsilateral stroke afterwards</b>													
CEA	184 (7.8%)	8.3% (7.2 to 9.6)	3.0% (1.2 to 4.8)	1.45 (1.20 to 1.75)	129 (5.5%)	5.5% (4.7 to 6.5)	3.2% (1.7 to 4.7)	1.61 (1.29 to 2.01)	55 (2.5%)	3.1% (2.3 to 4.1)	0.1% (-1.2 to 1.3)	1.06 (0.73 to 1.54)	0.60% (0.46 to 0.79)
CAS	263 (11.0%)	11.4% (10.1 to 12.8)	..	..	206 (8.6%)	8.7% (7.6 to 9.9)	..	..	57 (2.7%)	3.2% (2.3 to 4.2)	..	..	0.64% (0.49 to 0.83)

# Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data



Thomas G Brott\*, David Calvet\*, George Howard, John Gregson, Ale Algra, Jean-Pierre Becquemin, Gert J de Borst, Richard Bulbulia, Hans-Henning Eckstein, Gustav Fraedrich, Jacoba P Greving, Alison Halliday, Jeroen Hendrikse, Olav Jansen, Jenifer H Voeks, Peter A Ringleb†, Jean-Louis Mas†, Martin M Brown†, Leo H Bonati†, on behalf of the Carotid Stenosis Trialists' Collaboration



# Différences en anatomie

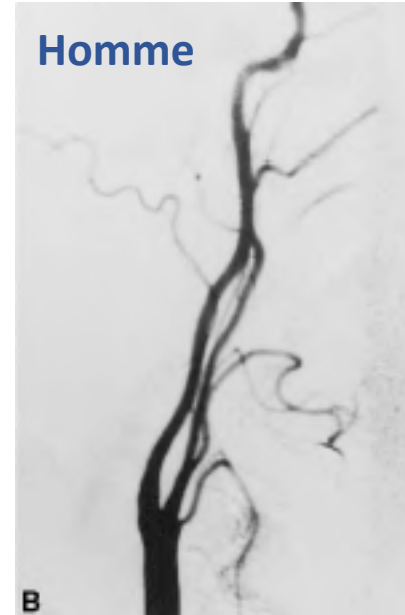
## Plaque

- La plaque est « moins fragile » chez les femmes
- < athéromateuse (22% vs 44%)
- > muscle lisse (38 vs 24%)
- < macrophages (14% vs 21%)

Hellings 2007

## Carotide

- La sténose est souvent surestimée chez les femmes



Schulz, Rothwell Stroke 2001

*Il y a eu d'appels pour les études chez les femmes avec sténose carotidienne*

## CLINICAL TRIALS FOCUSED ON WOMEN

On the basis of the findings described above, a carotid stenosis trial focused on women is worthy of serious consideration. A trial in which all the participants are women will circumvent the longstanding lack of representation of women in carotid trials. Further, since women

*Londono, Chatuverdi Stroke Vasc Neurology 2016*


it is unlikely that changes will occur soon. Time is ripe for a separate women's carotid trial since they were unrepresented in earlier trials contributing to current limited knowledge in the field.

*De Rango et al Consensus document, Neurology 2013*

# WOMen With CARotid Disease collaboration group (WOW CAD)

## BMJ Open Benefit of carotid revascularisation for women with symptomatic carotid stenosis: protocol for a systematic review

---

Olena Bereznyakova,<sup>1</sup> Brian Dewar,<sup>2</sup> Dar Dowlatshahi,<sup>1</sup> Virginia Howard,<sup>3</sup>  
Candyce Hamel ,<sup>4</sup> Sophia Gocan,<sup>1</sup> Mark Fedyk,<sup>5</sup> Michel Shamy<sup>4</sup>

- Une méta-analyse sur données individuelles de tous les essais cliniques randomisés sur la sténose symptomatique qui incluent les femmes est en cours.

# Stratification de risques cérébro-vasculaires en clinique



Évaluation de risques  
cardio-vasculaires

Hx familiale  
Facteurs de risque  
modifiables



Évaluation de facteurs  
des risques spécifiques  
aux femmes

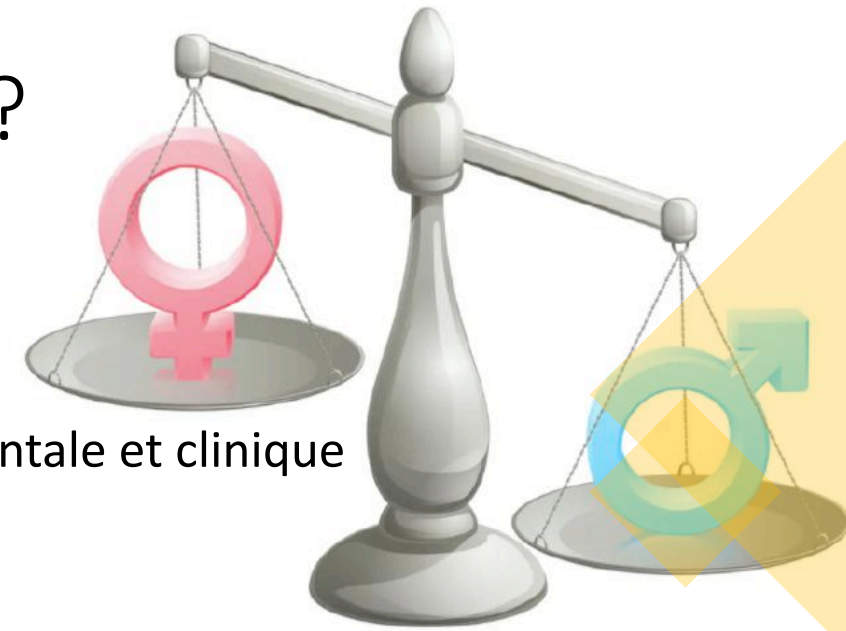
Âge de ménarche et de  
ménopause  
Grossesse et ses complications  
TH et état ménopause



Approche personnalisée

Médecine personnalisée

# Comment faire mieux dans la recherche?



1. Équité entre les hommes et les femmes dans la recherche fondamentale et clinique
2. Études pragmatiques incluant les patients plus âgés
3. Considérer les défis socio-économiques
4. Établir les directives claires sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et l'analyse sexospécifique et les mettre en conditions obligatoires préalables à l'étude des demandes d'approbation et financement
5. Études propres aux femmes pourraient être nécessaires en cas d'incertitude clinique et en condition que la participation ne les retiendra pas de traitements prouvés efficaces



# Sensibilisation de la population

- Seulement 60 % des femmes savent ce qu'est un AVC
- 36 % d'entre elles ne connaissent aucun des signes VITE de l'AVC, alors que seulement 8 % les connaissent tous

## Apprenez les signes de l'AVC

- V**isage Est-il affaissé?
- I**ncapacité Pouvez-vous lever les deux bras normalement?
- T**rouble de la parole Trouble de prononciation?
- E**xtrême urgence Composez le 9-1-1.

Apprenez à reconnaître les signes. Plus **VITE** vous réagissez, plus **VITE** vous sauvez la personne.

# CHATELAIN

RECIPES FOOD HOROSCOPE

## More Women Die Than Men How To Lower Your Risk

Getting enough sleep?  
says Dr. Danielle Martin  
by Dr. Danielle Martin Update

# THE IRISH TIMES

Mon, Oct 19, 2020

## Women urged to look out for signs of heart disease and stroke

Irish Heart Foundation says six times more women die of conditions than breast cancer

Tue, Aug 25, 2015, 15:19 Updated: Tue, Aug 25, 2015, 15:30

Rachel Flaherty

Video

Images



omes

Toronto election  
ard

get rebates from  
 Trudeau says

iving in the suburbs,  
e building more of

bounces back to win  
yoral race, 10 months  
sted as Ontario PC leader

SX drops over 200 points,  
arnings, geopolitical  
h

Chaque année  
**plus de 8.6 millions**  
des **femmes sont tuées**  
par AVC dans le monde

Ce n'est pas une robe rouge,

C'est une

**ALERTE ROUGE**

