

# **AVC ischémique : traitement antithrombotique sur mesure**

Sylvain Lanthier MD OD CSPQ

Neurologue, CHUM

Professeur agrégé, UDM

# Objectifs

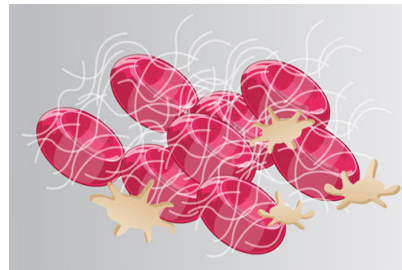
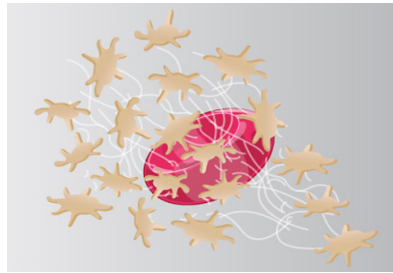
**polythérapie  
antithrombotique**

**2. Variables guidant le traitement antithrombotique**

**3. Traitement antithrombotique optimal dans l'athérosclérose,  
la FA non-  
valvulaire ou la combinaison de ces deux conditions**

# Thrombogénèse

Flux artériel rapide  
(plaquettes activées)



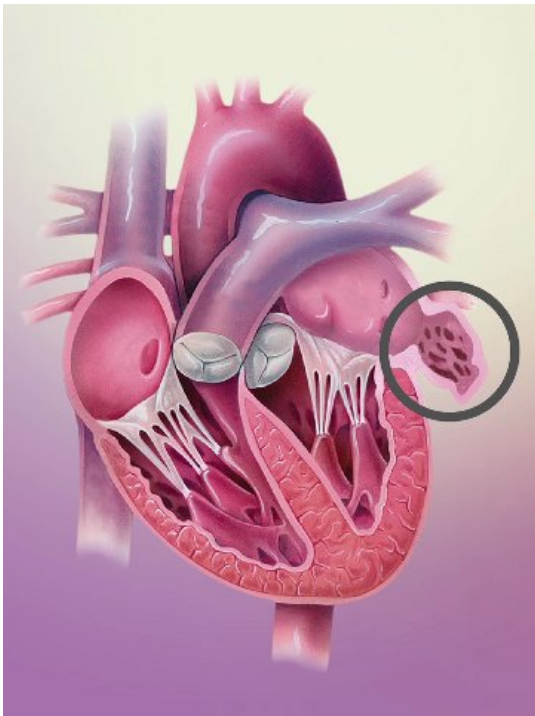
Blessure endothéliale  
Adhésion plaquettaire  
Coagulation : Voie extrinsèque

Flux veineux lent  
(facteurs coag. accumulés)



Blessure endothéliale  
Plaquettes inertes  
Coagulation : Voie extrinsèque

## Thrombogénèse intracardiaque

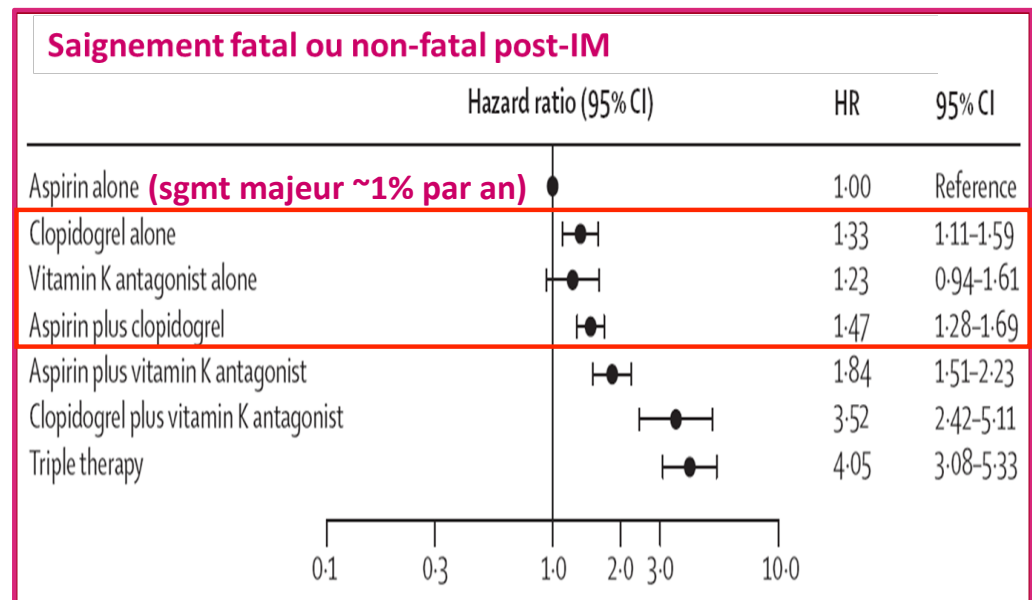


- Action de pompe = activation plaquettaire
- FA NV : Stagnation du sang dans l'appendice auriculaire

# AVC non-cardioembolique (arteriopathies) = antiplaquettaires

(études de prévention secondaire depuis 20 ans)

- **AAS** vs placebo : <sup>1</sup>  
RRR<sub>AVC, IM, décès vasc.</sub> = 13%
- **Clopidogrel** vs AAS : <sup>2</sup>  
NNT = 196  
Haut risque = NNT <196
- **Aggrenox** = Clopidogrel <sup>3</sup>
- **AAS + clopidogrel** vs AAS : <sup>4;5</sup>  
Risque ischémique : NS
- **Warfarin** vs AAS : <sup>6;7</sup>  
Risque ischémique : NS



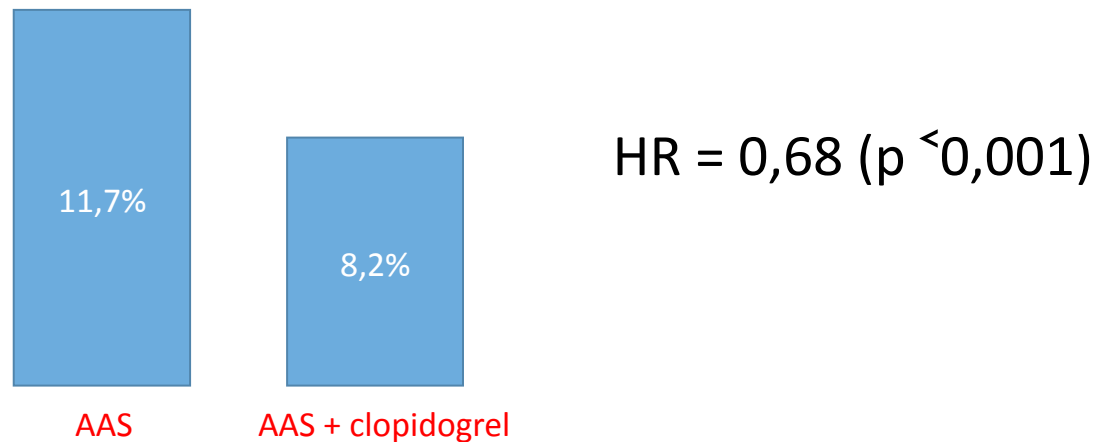
1. Albers GW et al. Neurology 1999  
 2. Caprie: Lancet 1996;348:1329  
 3. Profess: NEJM 2008;359:1238  
 4. MATCH. Lancet 2004;364:331

5. Charisma: NEJM 2006;354:1706  
 6. ESPRIT: Lancet Neurology 2007;6:115  
 7. WASID: NEJM 2005;352:1305  
 6. Sorensen R et al. Lancet 2009;374:1967

## Cas particuliers

### AAS + clopidogrel :

- Bénéfice potentiel dans les sous-groupes à haut risque :  
Étude CHANCE : Post-AVC mineur ou AIT (3 sem.) <sup>1</sup>



Prévention secondaire avec plusieurs FR vasc.

- Autres indications (e.g., tuteur coronarien)

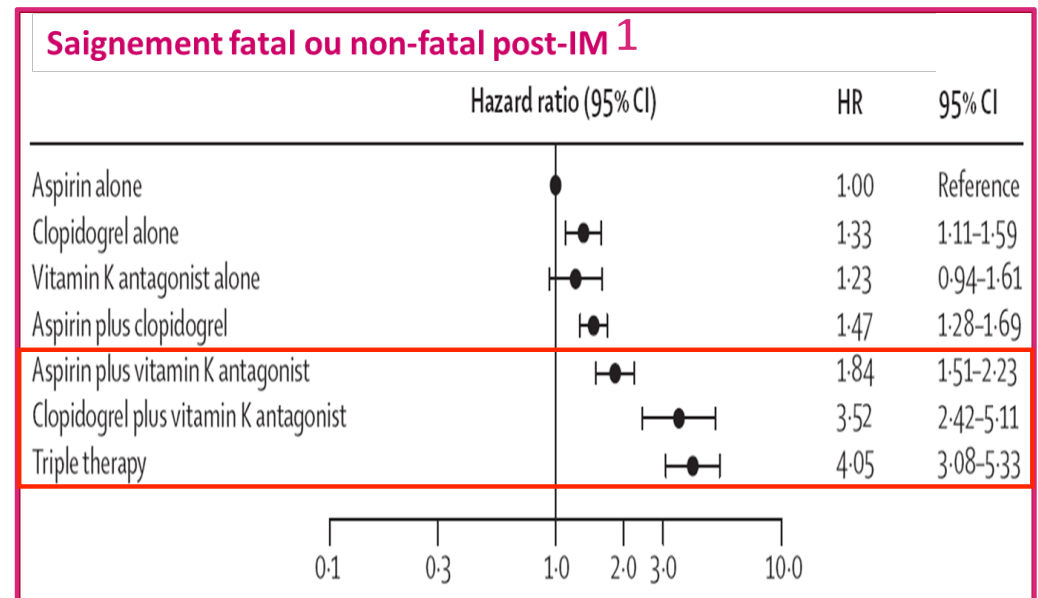
1. Wang Y et al. NEJM  
2013;369:11

## Warfarin :

- Autres indications d'un anticoagulant (ex. : TEV, FA)
  - Warfarin efficace
  - Bénéfice de l'ajout d'un antiplaquettaire n'est pas démontré
  - Risque hémorragique  $\times \geq 2$

## Inhib. directs oraux (NACO) :

- Aucune étude

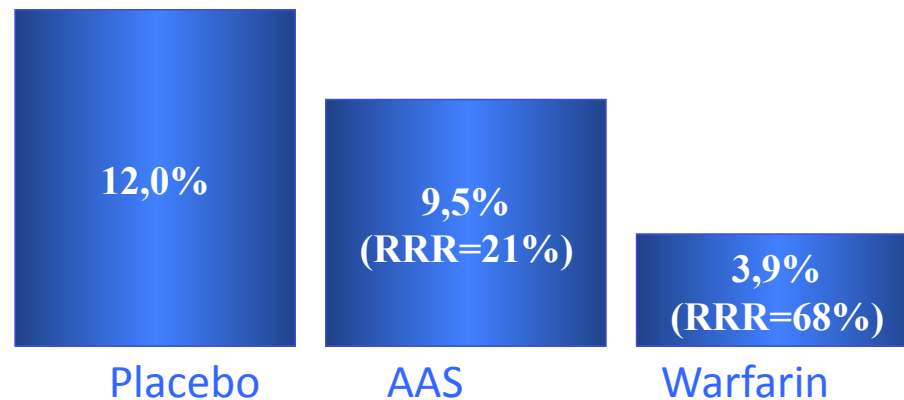


1. Sorensen R et al. Lancet 2009;374:1967

# AVC cardioembolique = anticoagulation

## FA non-valvulaire :

- Risque annuel embolique post-AVC : <sup>1</sup>

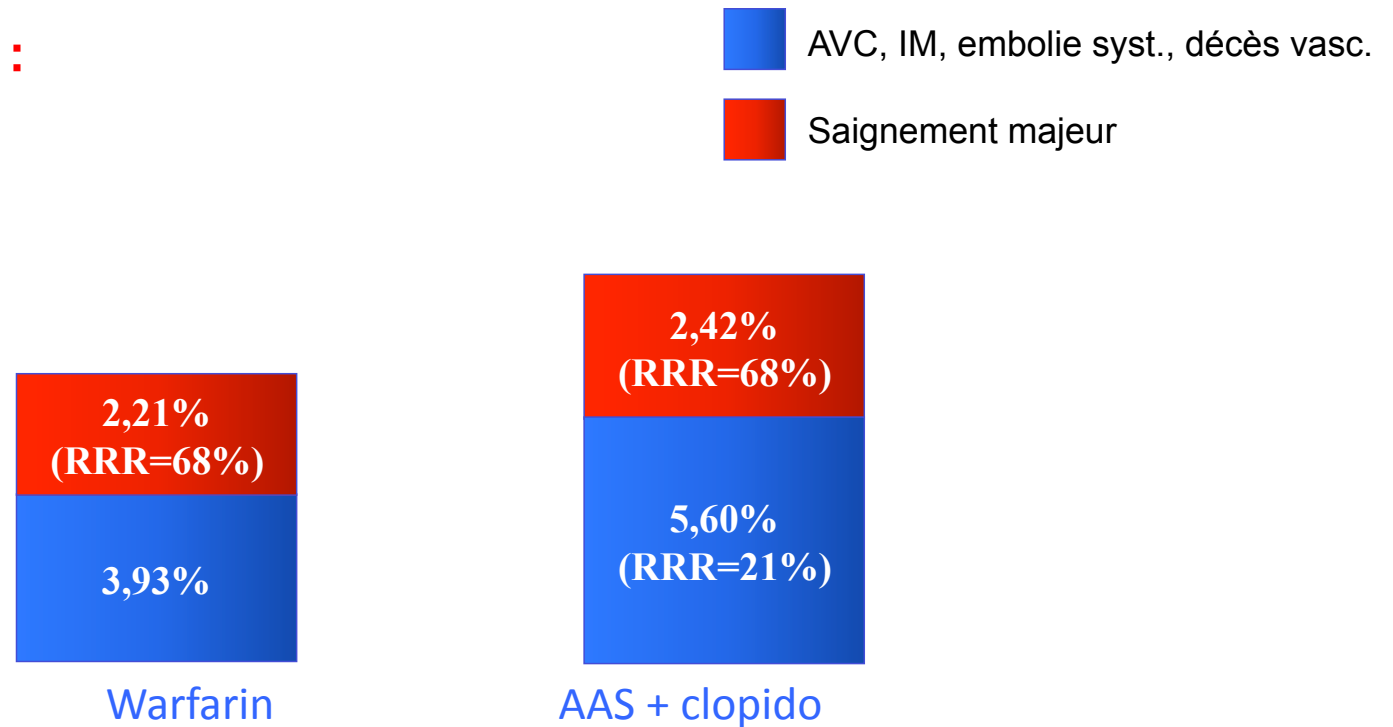


1. Albers GW et al. Chest 2008;133:630S



## FA non-valvulaire :

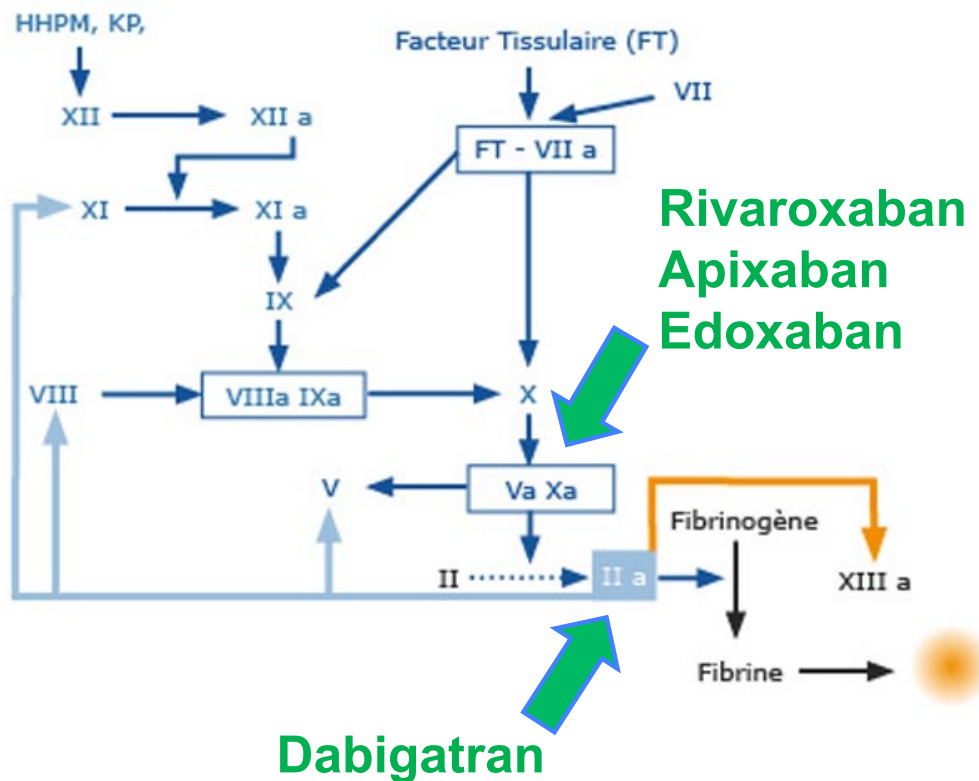
- Risque annuel : 1



- Aucune rationnelle supportant AAS + clopido si le risque hémorragique empêche Warfarin

1. ACTIVE: Lancet 2006;367:1903

## FA non-valvulaire : Inhibiteurs directs oraux (NACO) vs Warfarin



- Inhibiteurs directs d'un seul facteur de la coagulation
- Caractéristiques communes
- Absence d'étude comparative : Choix du NACO guidé sur leurs caractéristiques distinctives

# NACOs vs Warfarin

(*p*-stat <0.05 présentés en rouge et bleu)

	AVC et embolie systémique	AVC ischémique	Mortalité totale	Saignement intracrânien	Saignement majeur
Dabigatran 150 BID	<b>0,66</b>	<b>0,76</b>	<b>0.88</b>	<b>0,40</b>	0,93
Dabigatran 110 BID	0,91	1,11	0.91	<b>0,31</b>	<b>0,80</b>
Apixaban 5 BID	<b>0,79</b>	0,92	<b>0.89</b>	<b>0,42</b>	<b>0,69</b>
Rivaroxaban 20 die	0,88	0,94	0.92	<b>0,67</b>	1,04
Edoxaban 60 die	0,87	1,00	0,92	<b>0.47</b>	<b>0,80</b>
Edoxaban 30 die	<b>1,13</b>	<b>1,41</b>	<b>0,87</b>	<b>0,30</b>	<b>0,47</b>

# Sélection des NACO sur mesure

Risque d'AVC ischémique



**Supériorité  
démontrée**



**Commodité**

## Commodité : acceptable pour faible risque

### High-Dose NOAC vs Warfarin for AF

Outcome	Median Follow-up (yrs)	Event Rate NOAC	Event Rate Warfarin	RR (95% CI)	ARR/ARI	NNT/NNH
1. Stroke/Systemic Embolism	2.2	3.11%	3.79%	0.81 (0.73-0.91)	0.68%	147
2. Hemorrhagic Stroke	2.2	0.44%	0.90%	0.49 (0.38-0.64)	0.46%	219
3. Major Bleeding	2.2	5.26%	6.17%	0.86 (0.73-1.00)	NS	NS
4. Intracranial Hemorrhage	2.2	0.70%	1.45%	0.48 (0.39-0.59)	0.76%	132
5. Gastrointestinal Bleeding	2.2	2.56%	2.02%	1.25 (1.01-1.55)	-0.54%	-185
6. All-cause Mortality	2.2	6.90%	7.68%	0.90 (0.85-0.95)	0.78%	128

### Low-Dose NOAC vs Warfarin for AF

Outcome	Median Follow-up (yrs)	Event Rate NOAC	Event Rate Warfarin	RR (95% CI)	ARR/ARI	NNT/NNH
1. Stroke/Systemic Embolism	2.2	4.26%	4.10%	1.03 (0.84-1.27)	NS	NS
2. Ischemic Stroke	2.2	3.77%	2.89%	1.28 (1.02-1.60)	-0.88%	-113
3. Myocardial Infarction	2.2	1.95%	1.56%	1.25 (1.04-1.50)	-0.39%	-255
4. Intracranial Hemorrhage	2.2	0.52%	1.68%	0.31 (0.24-0.41)	1.16%	86
5. All-cause Mortality	2.2	9.07%	10.15%	0.89 (0.83-0.96)	1.09%	92

Ruff CT et al. Lancet 2013;383:955

ARR = Absolute Risk Reduction (if a positive result)

CI = confidence interval

NOAC = new oral anticoagulant

NNH = Number Needed to Harm (if a negative result)

NS = not statistically significant

## Sélection des NACOs sur mesure

### Autres variables

- Âge
- Insuffisance rénale
- Maladie coronarienne athérosclérotique
- Risque de saignement
- Intolérance digestive
- Coût

## Insuffisance rénale

NACO	Critères de réduction posologique
Apixaban	Deux des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Âge <math>\geq</math> 80 ans</li><li>- Poids <math>\leq</math> 60 kg</li><li>- Taux de créatinine sérique <math>\geq</math> 133 <math>\mu</math>mol/L (1,5 mg/dL)</li></ul>
Dabigatran	Âge $>$ 80 ans ou âge $>$ 75 ans et facteurs de risque d'hémorragie ou d'interactions médicamenteuses
Rivaroxaban	FGRe $<$ 50 mL/min

- **Risque embolique**  $\uparrow$  : Bénéfice inchangé selon la FGR
- **Risque hémorragique**  $\uparrow$  : Moins d'augmentation avec apixaban

## Maladie coronarienne

### Résultats globaux :

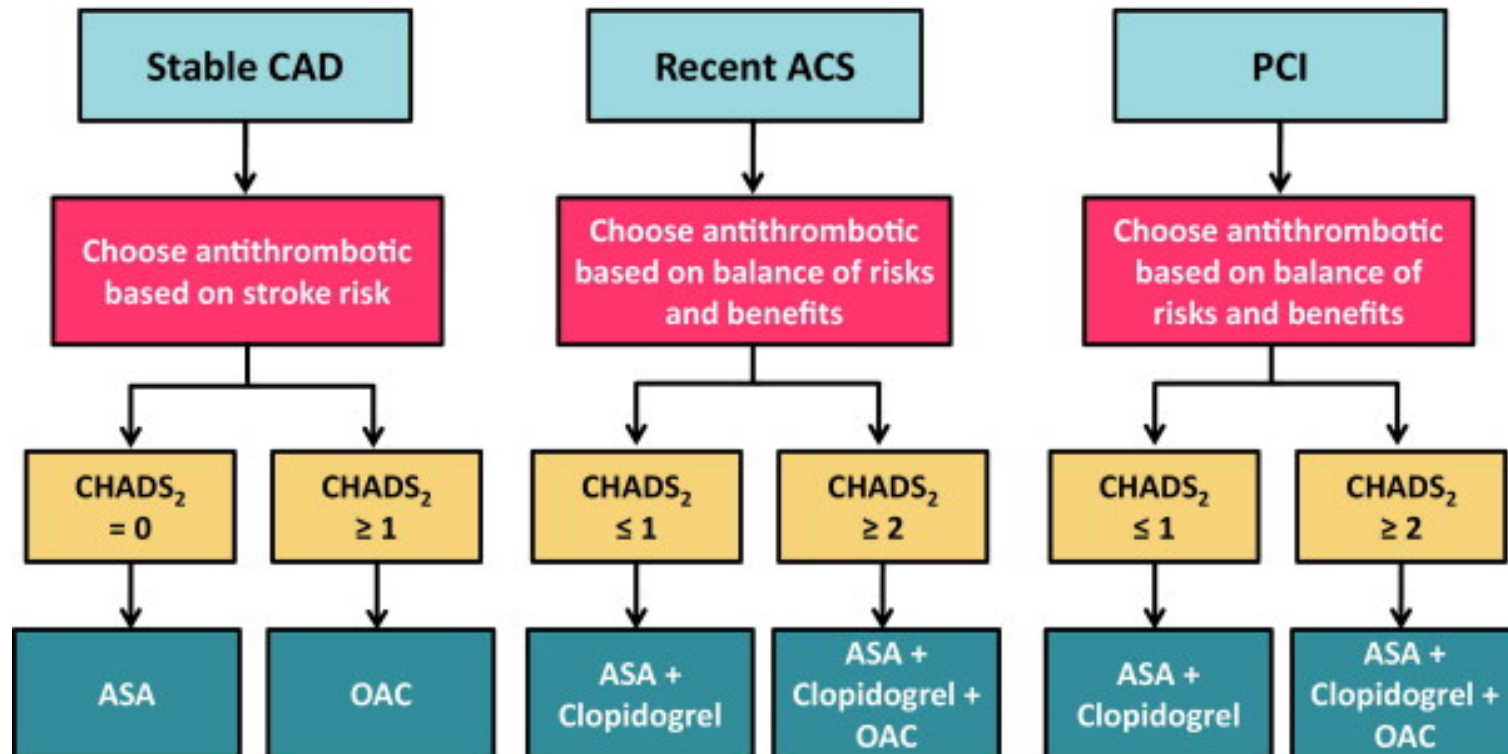
- Dabigatran 150 mg bid : Signal défavorable dans RE-LY et méta-analyses (mais pas dans l'analyse de registre non-RCT du FDA)
- Apixaban : RR=0.88;  $p=0.37$
- Rivaroxaban : RR=0.81;  $p=0.12$

**Options optimales chez le coronarien instable :** Apixaban ou rivaroxaban

**FA NV et athérosclérose cervico-encéphalique :** Même conclusion ?



## Antithrombotic Management of AF/AFL in CAD



## Risque hémorragique

	AVC et embolie systémique	AVC ischémique	Mortalité totale	Saignement intracrânien	Saignement majeur
Dabigatran 150 BID	<b>0,66</b>	<b>0,76</b>	<b>0.88</b>	<b>0,40</b>	0,93
Dabigatran 110 BID	0,91	1,11	0.91	<b>0,31</b>	<b>0,80</b>
Apixaban 5 BID	<b>0,79</b>	0,92	<b>0.89</b>	<b>0,42</b>	<b>0,69</b>
Rivaroxaban 20 die	0,88	0,94	0.92	<b>0,67</b>	1,04
Edoxaban 60 die	0,87	1,00	0,92	<b>0.47</b>	<b>0,80</b>
Edoxaban 30 die	<b>1,13</b>	<b>1,41</b>	<b>0,87</b>	<b>0,30</b>	<b>0,47</b>



# AVC cardioembolique = anticoagulation

## Autres conditions cardiaques = Warfarin

- FA et valve mécanique : Thrombose de valves
- FA et valvulopathie rhumatismale : Aucune étude
- Autres cardiopathies emboligènes : Aucune étude

# Conclusion

## Indications

- AVC non-cardioembolique = antiplaquettaire monothérapie
- FA NV = NACO
- Autres cardiopathies emboligènes = Warfarin

## Utilisation concomitante de plusieurs agents antithrombotiques

- Augmentation démontrée du risque hémorragique
- Bénéfice généralement non-démontré