

AVC ischémique : traitement antithrombotique sur mesure

Sylvain Lanthier MD OD CSPQ

Neurologue, CHUM

Professeur agrégé, UDM

Objectifs

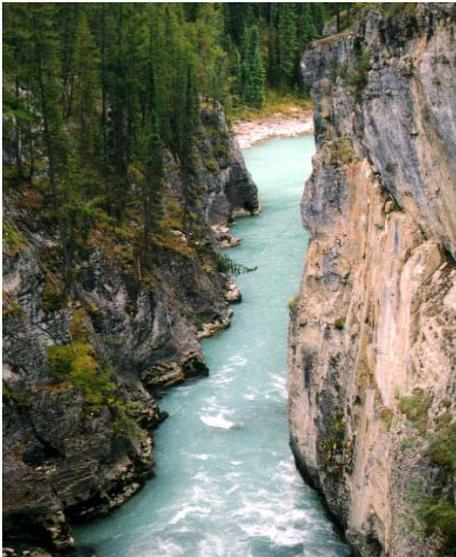
**polythérapie
antithrombotique**

2. Variables guidant le traitement antithrombotique

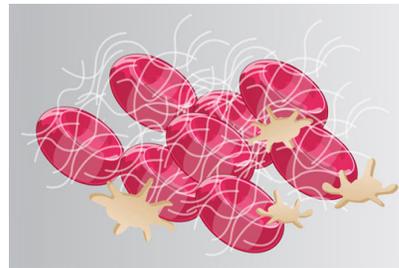
**3. Traitement antithrombotique optimal dans l'athérosclérose,
la FA non-
valvulaire ou la combinaison de ces deux conditions**

Thrombogénèse

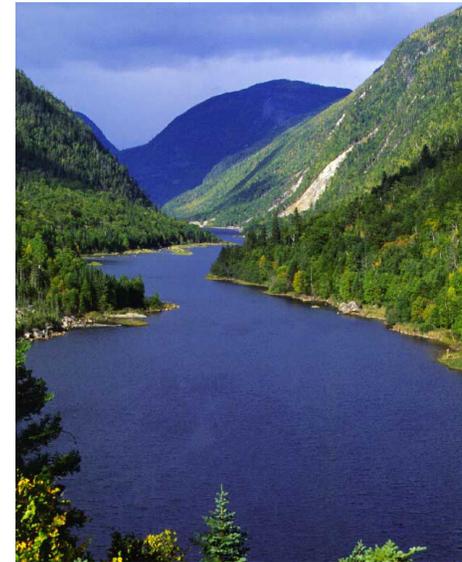
Flux artériel rapide
(plaquettes activées)



Blessure endothéliale
Adhésion plaquettaire
Coagulation : Voie extrinsèque

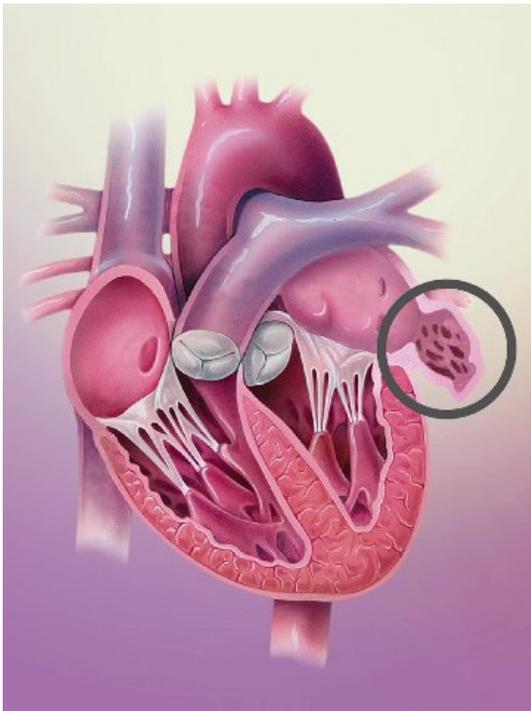


Flux veineux lent
(facteurs coag. accumulés)



Blessure endothéliale
Plaquettes inertes
Coagulation : Voie extrinsèque

Thrombogénèse intracardiaque

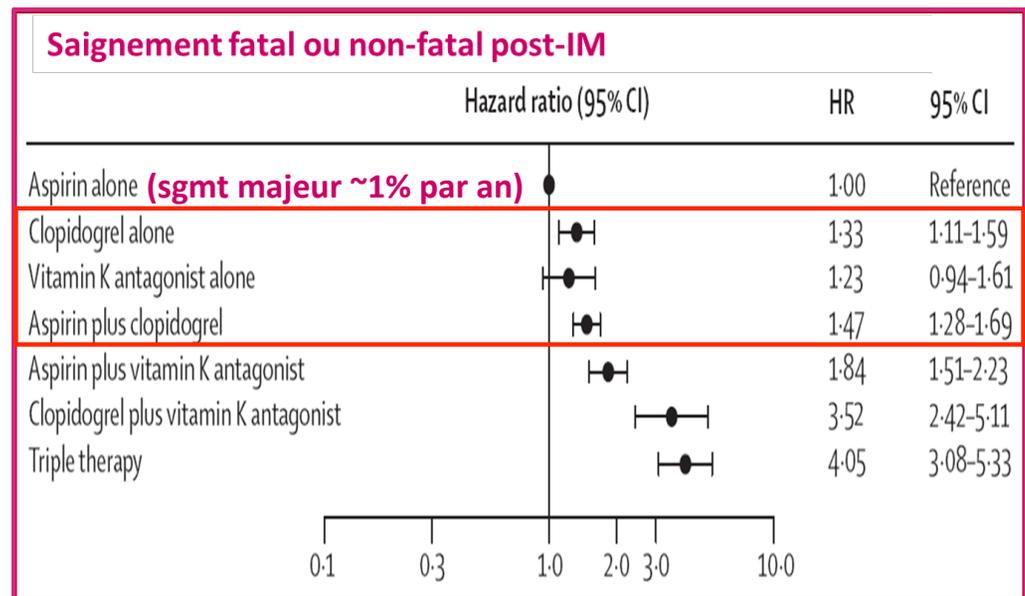


- Action de pompe = activation plaquettaire
- FA NV : Stagnation du sang dans l'appendice auriculaire

AVC non-cardioembolique (arteriopathies) = antiplaquettaires

(études de prévention secondaire depuis 20 ans)

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



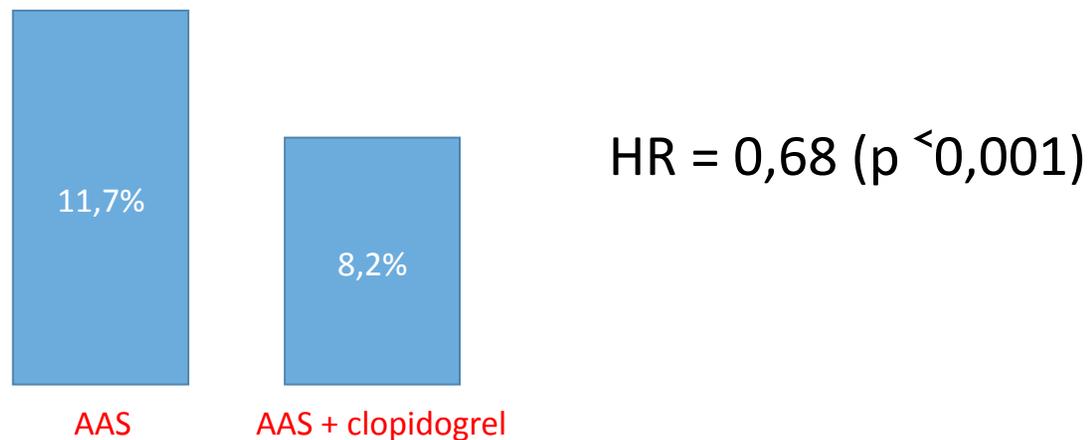
1. Albers GW et al. Neurology 1999
 2. Caprie: Lancet 1996;348:1329
 3. Profess: NEJM 2008;359:1238
 4. MATCH. Lancet 2004;364:331

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.)¹



Prévention secondaire avec plusieurs FR vasc.

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

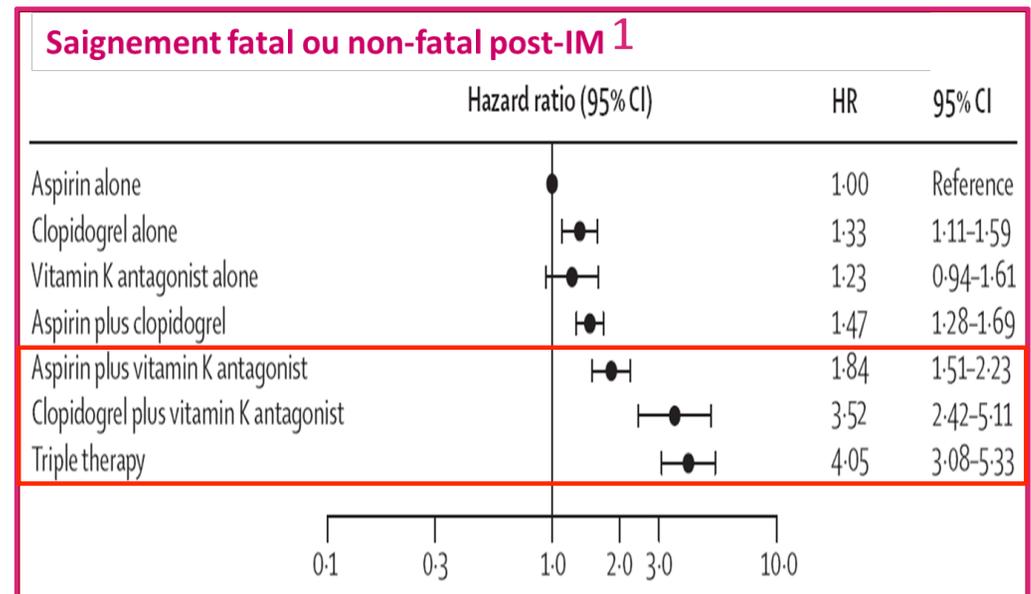
1. Wang Y et al. NEJM
2013;369:11

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

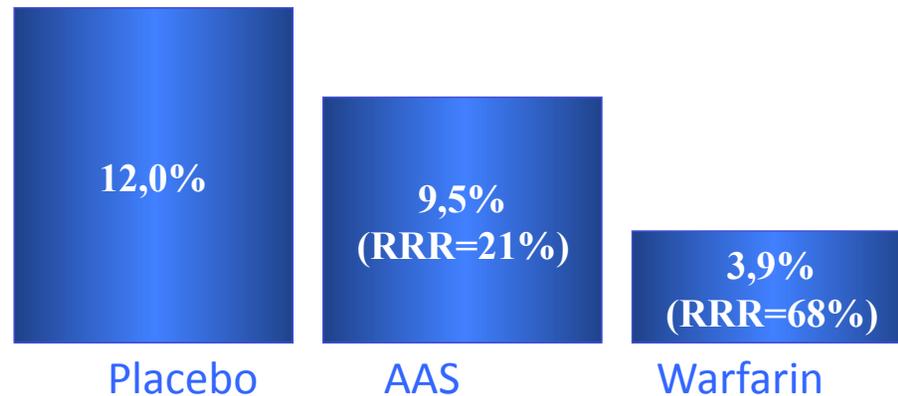


1. Sorensen R et al. Lancet 2009;374:1967

AVC cardioembolique = anticoagulation

FA non-valvulaire :

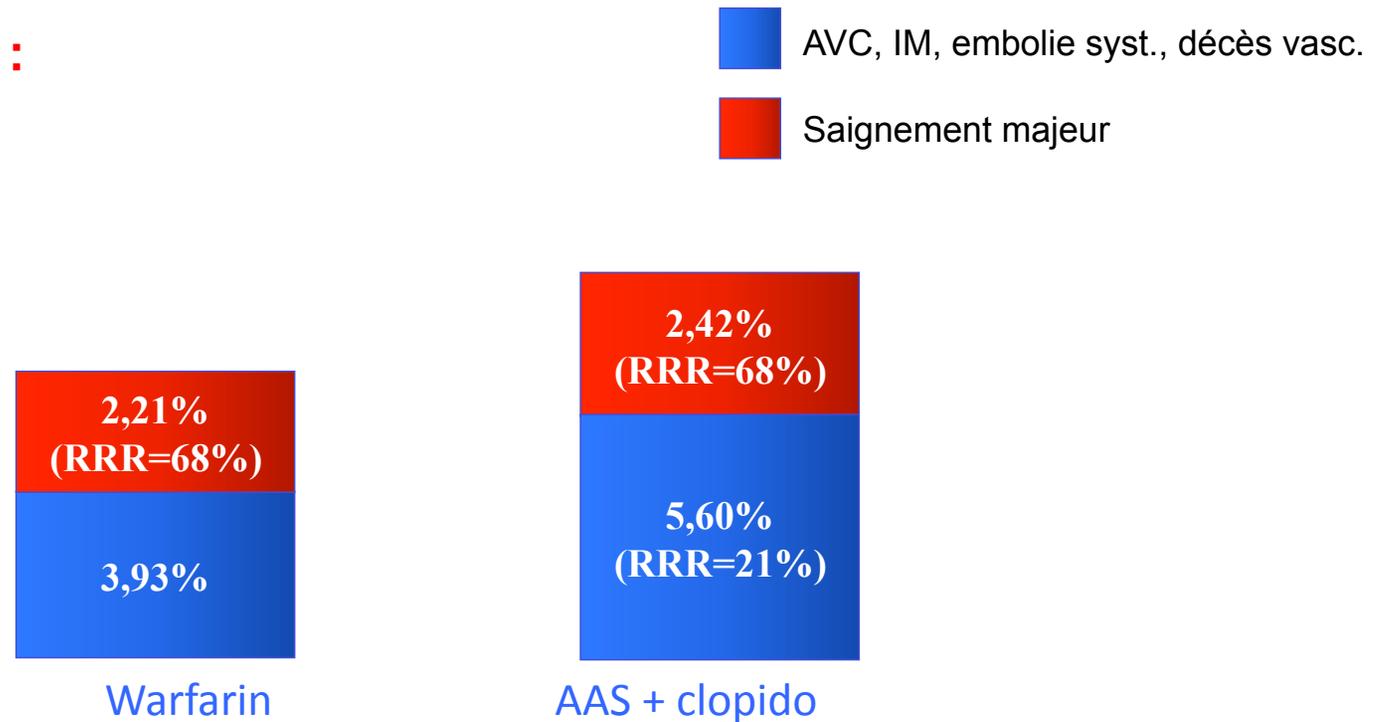
- Risque annuel embolique post-AVC : ¹



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

FA non-valvulaire :

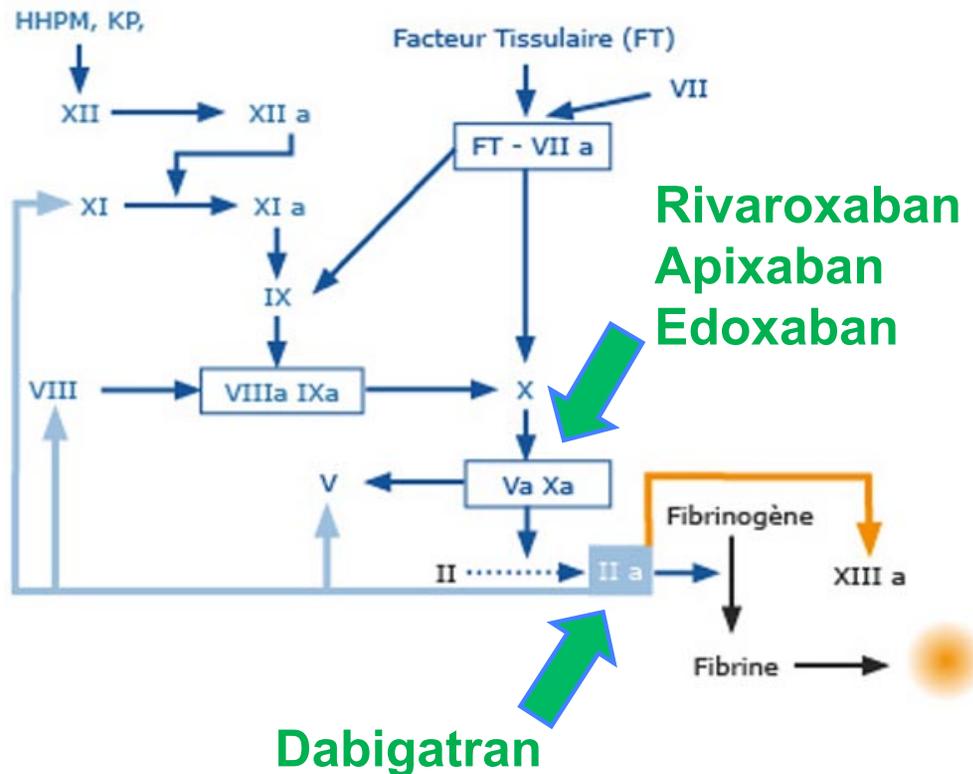
- Risque annuel : 1



- 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	0,66	0,76	0.88	0,40	0,93
Dabigatran 110 BID	0,91	1,11	0.91	0,31	0,80
Apixaban 5 BID	0,79	0,92	0.89	0,42	0,69
Rivaroxaban 20 die	0,88	0,94	0.92	0,67	1,04
Edoxaban 60 die	0,87	1,00	0,92	0.47	0,80
Edoxaban 30 die	1,13	1,41	0,87	0,30	0,47

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">- Âge \geq 80 ans- Poids \leq 60 kg- Taux de créatinine sérique \geq 133 $\mu\text{mol/L}$ (1,5 mg/dL)
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

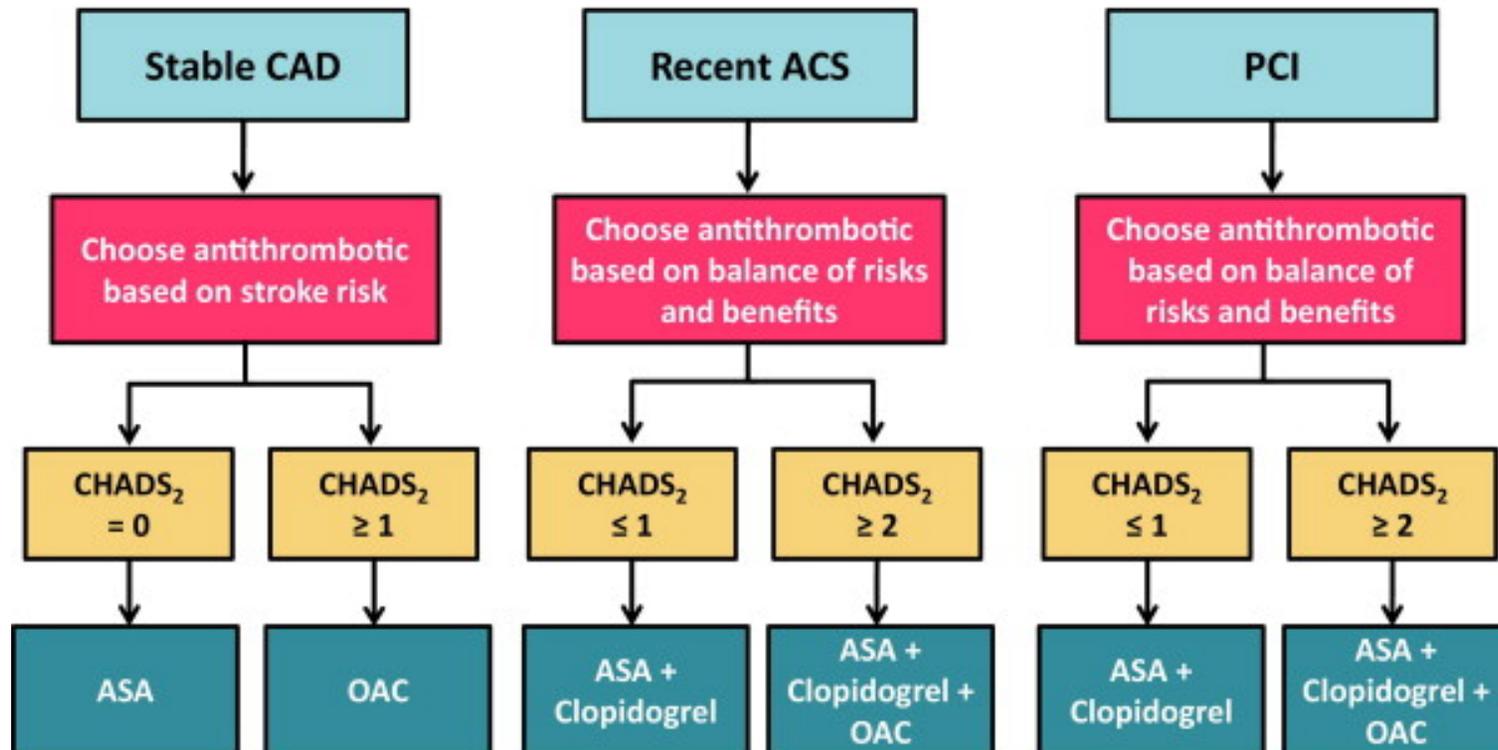
Résultats globaux :

- 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	0,66	0,76	0.88	0,40	0,93
Dabigatran 110 BID	0,91	1,11	0.91	0,31	0,80
Apixaban 5 BID	0,79	0,92	0.89	0,42	0,69
Rivaroxaban 20 die	0,88	0,94	0.92	0,67	1,04
Edoxaban 60 die	0,87	1,00	0,92	0.47	0,80
Edoxaban 30 die	1,13	1,41	0,87	0,30	0,47



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