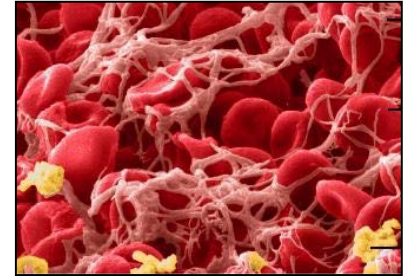


Colloque des Neurosciences DNS
27.11.2019



Antithrombotiques après AVC :

Etudes cliniques, recommandations actuelles

→ et leçons apprises ...

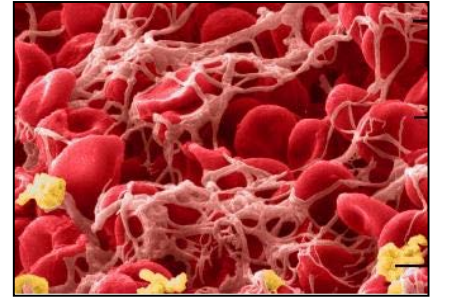


Prof Patrik Michel
Service de Neurologie, DNC





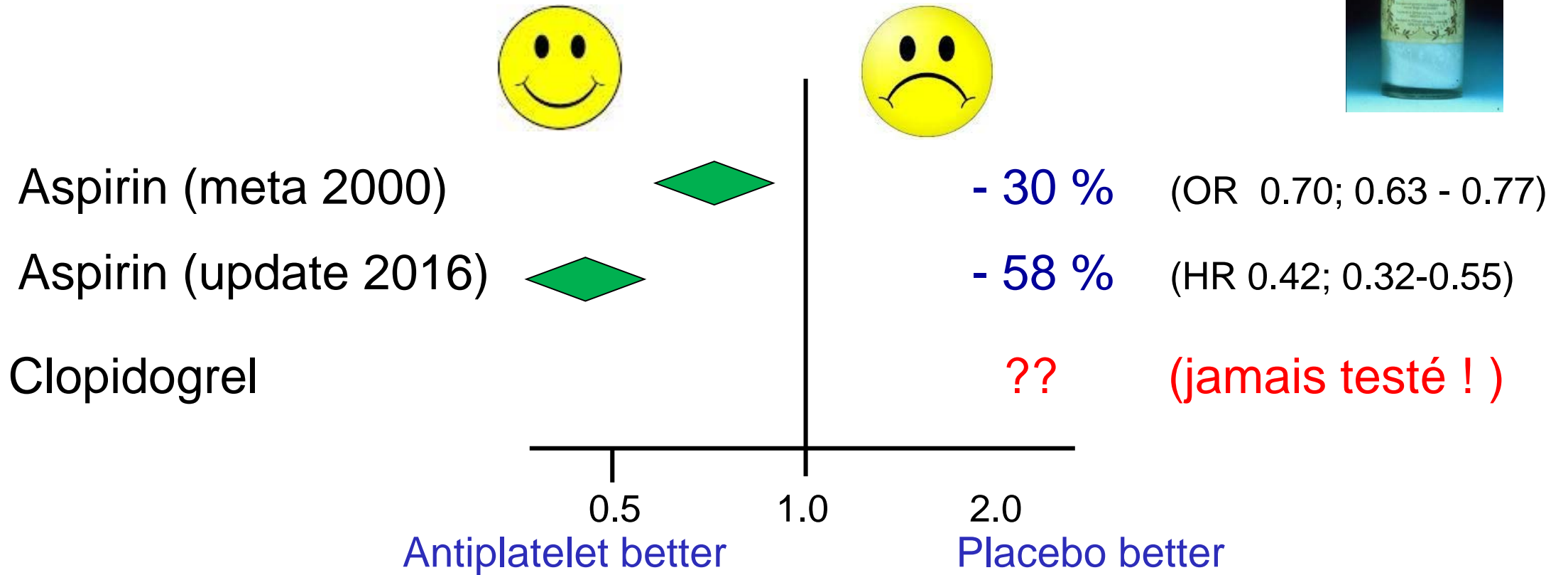
Traitement antithrombotique après AVC / AIT



- **Phase aiguë de l'AVC**
- Long terme : Quel type d'antithrombotique ?
- Antiplaquettaires chroniques après AVC
- Anticoagulants chroniques après AVC
- Antithrombotiques et hémorragie intracérébrale
- Situations particulières
- Futur

AVC aigu et antiplaquettaire

Réduction du risque de récurrence


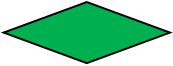

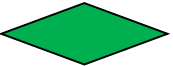


Chen/ IST&CAST: Stroke 2000; Rothwell Lancet 2016

AVC aigu et antiplaquettaire

Réduction du risque de récurrence



Aspirin (meta 2000)				- 30 %	(OR 0.70; 0.63 - 0.77)
Aspirin (update 2016)				- 58 %	(HR 0.42; 0.32-0.55)
Clopidogrel				??	(jamais testé !)

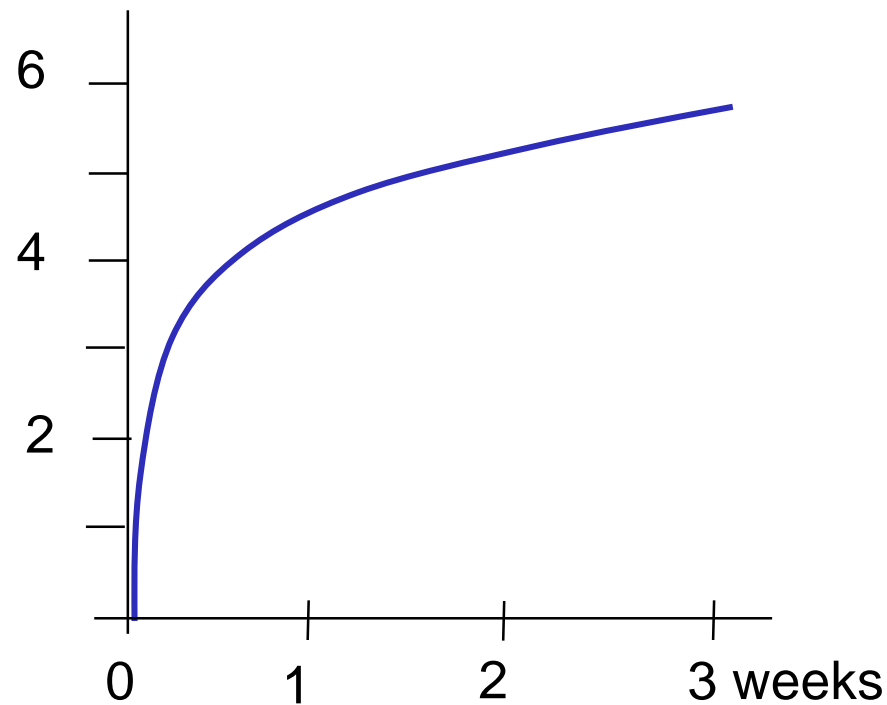
1. Aspirine marche
2. Clopidogrel marche probablement, mais sans preuve pour la phase aiguë

→ **CHUV**: Traitement initial par Aspirine

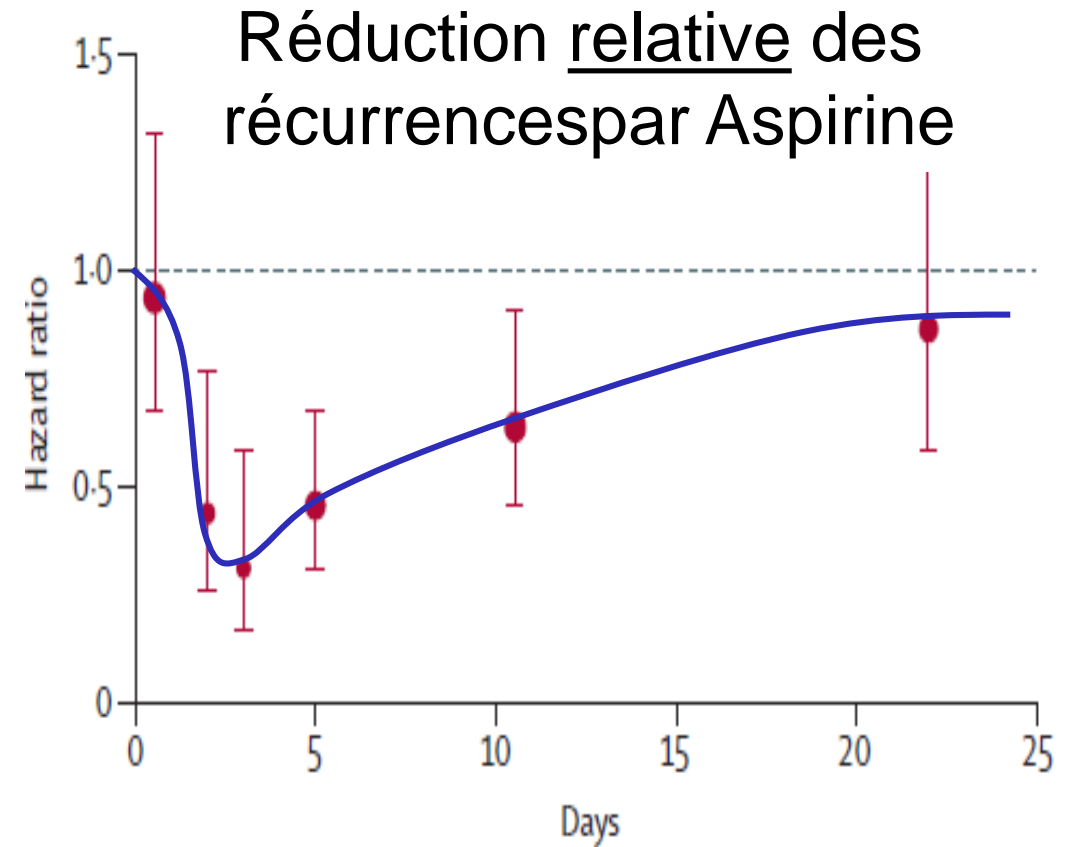
AVC aigu et antiplaquettaire: autres leçons

Réduction du risque de récurrence

Récurrences AVC après AIT



POINT/Johnson NEJM 2017 (Aspirine)

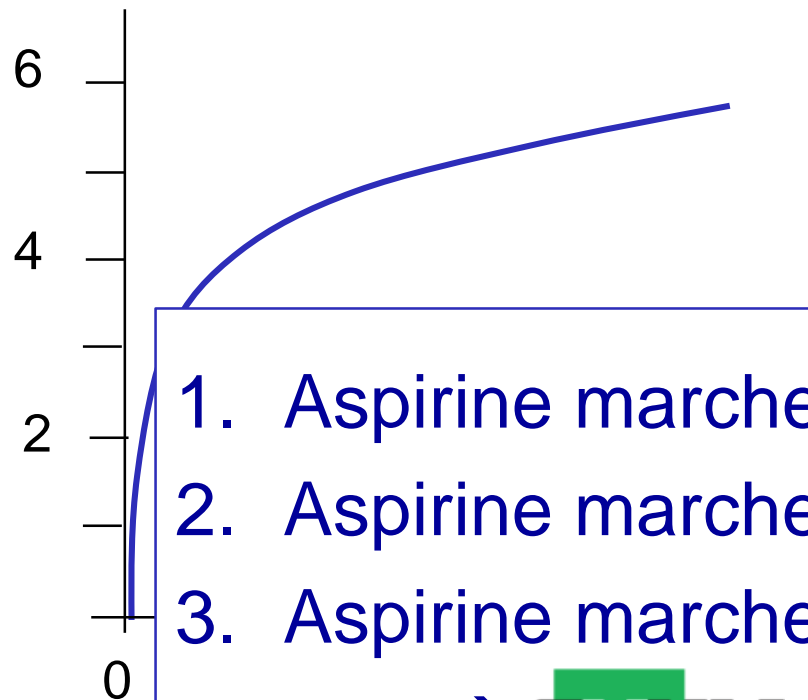


Rothwell Lancet 2016

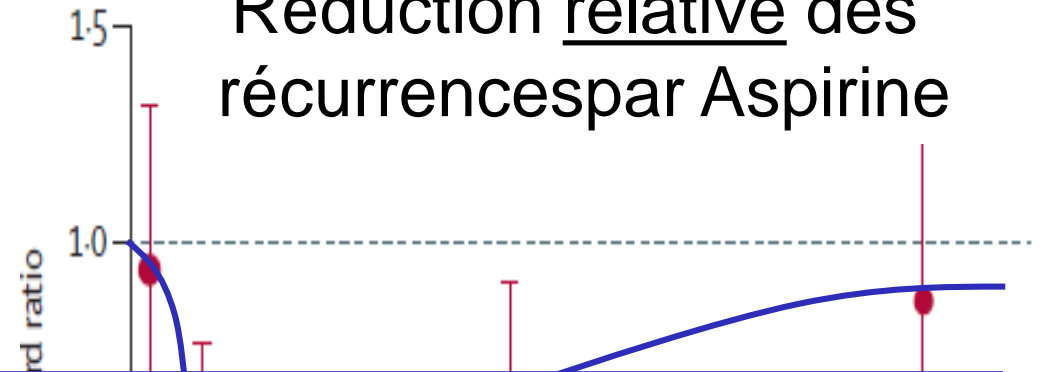
AVC aigu et antiplaquettaire: autres leçons

Réduction du risque de récurrence

Récurrences AVC après AIT



Réduction relative des récurrences par Aspirine



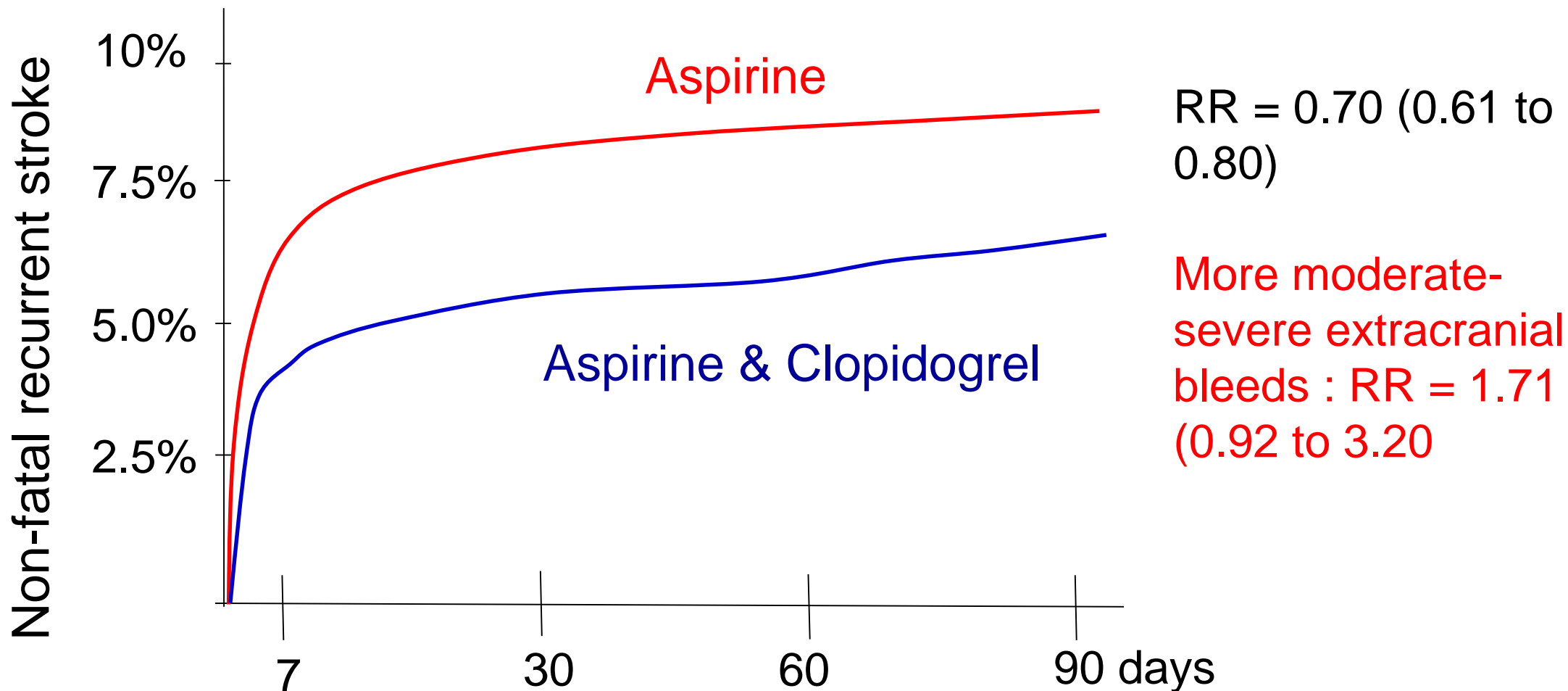
1. Aspirine marche surtout si donné rapidement
2. Aspirine marche pour tous les sous-types d'AVC
3. Aspirine marche avec la bonne dose dans le sang

→ **CHUV**: Loading dose par Aspirine IV

25

AVC aigu: double antiagrégation ?

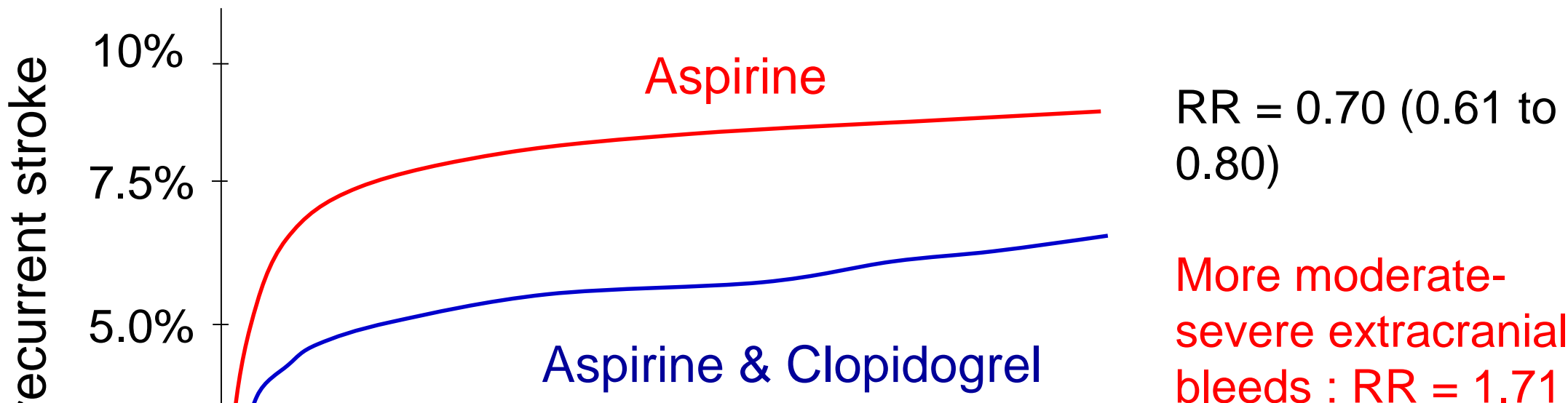
après AVC mineur ou AIT (méta 3 RCT, N=10'447)



Meta-analysis dual: Hao BMJ 2019; long-term duals negative: MATCH/Diener Lancet 2004

AVC aigu: double antiagrégation ?

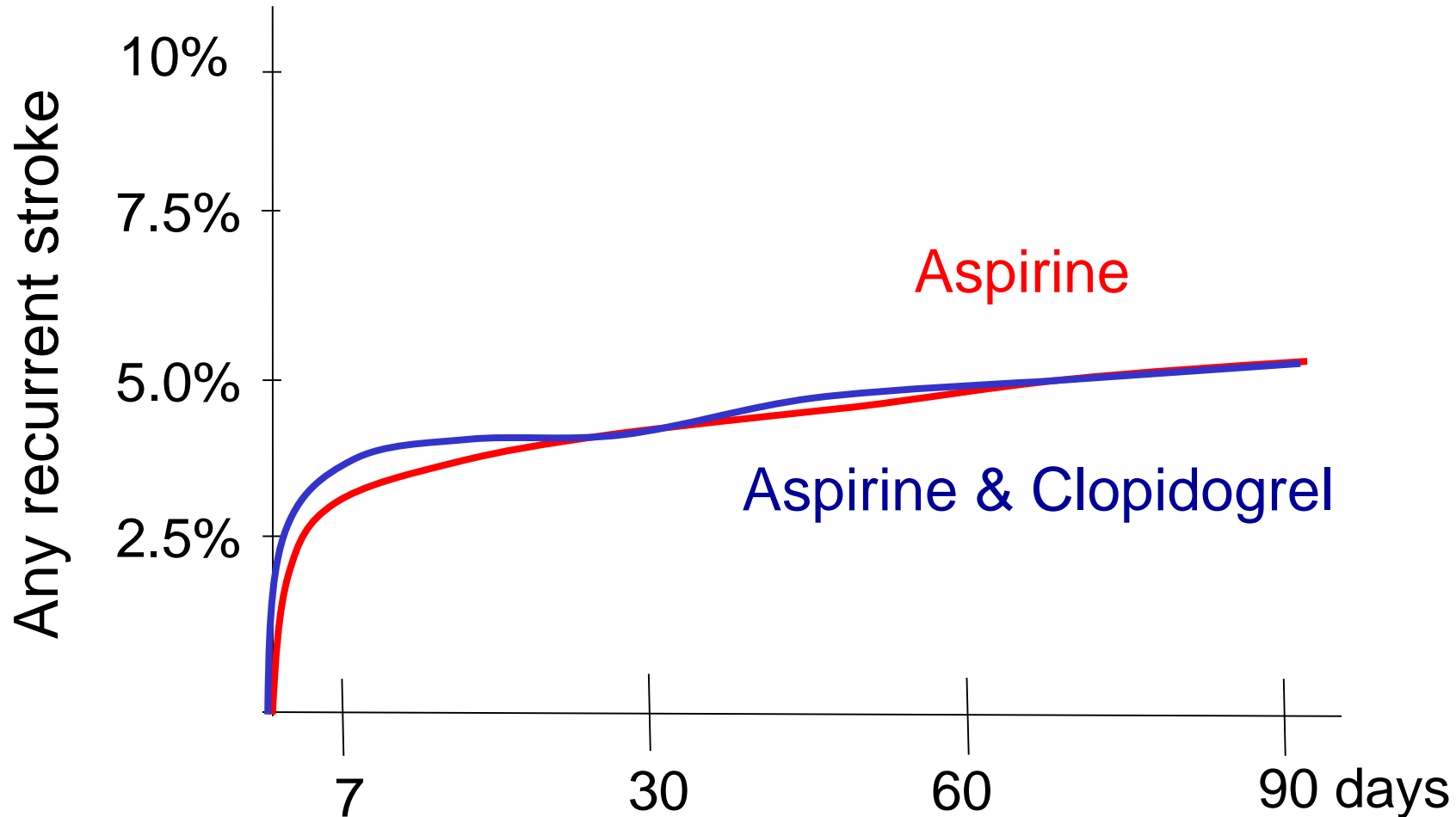
après AVC mineur ou AIT (méta 3 RCT, N=10'447)



- **CHUV** : Si plaques instables / haut risque de récurrence précoce :
- Charge Aspirine & charge clopido aux urgences (+IPP)
 - Retour à la monothérapie après 2 sem. car pas de gain à long terme

AVC aigu: double antiagrégation

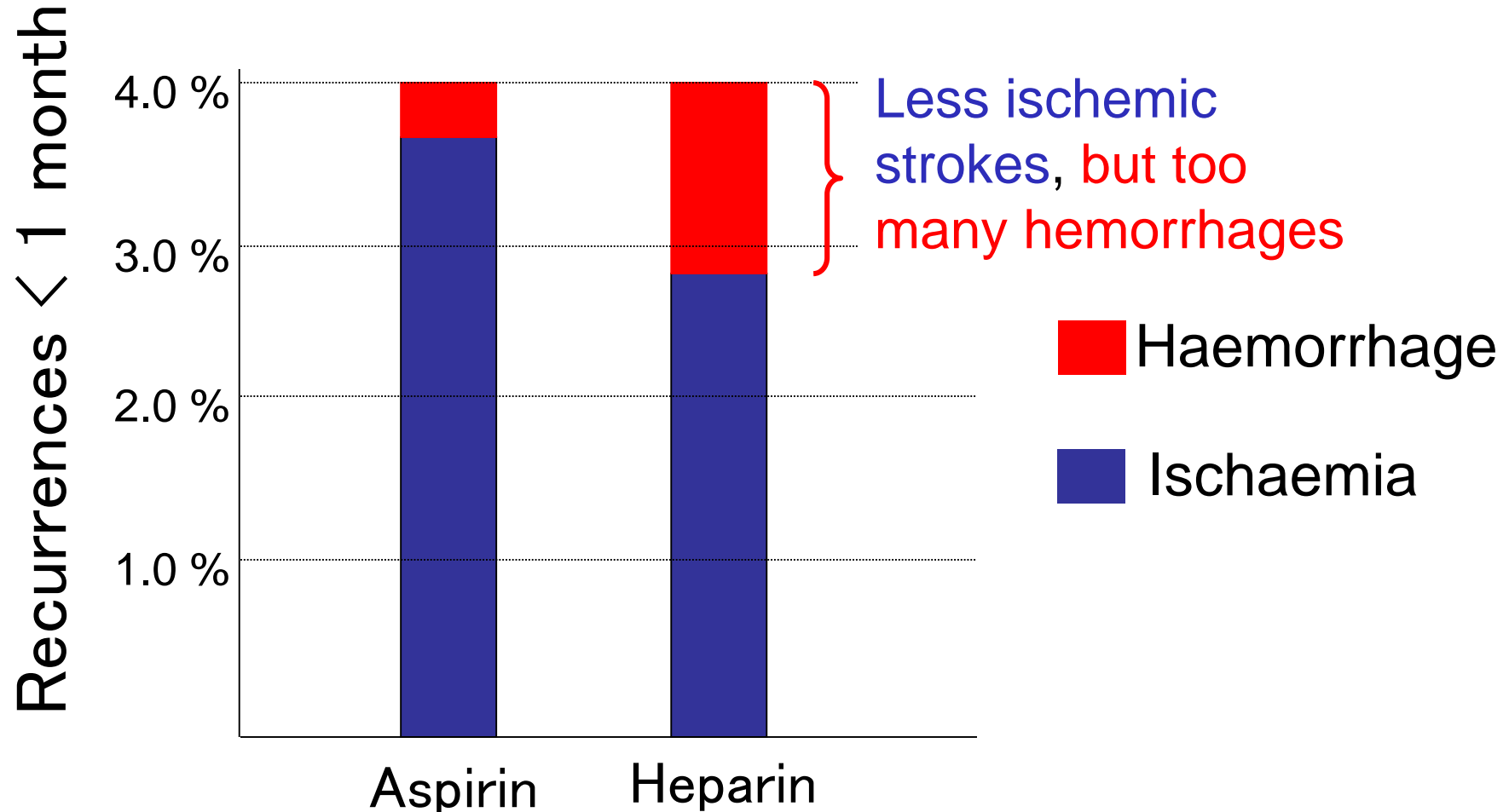
Pourquoi se limiter aux plaques instables ?
(CHANCE, n=481 sans sténose carotidienne)



CHANCE/carotids Liu Neurology 2015

AVC aigu : anticoagulation précoce ?

→ En général à éviter



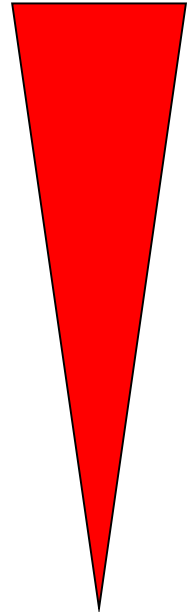
Sandercock Cochrane 2005; IST Lancet 1997; CAST Lancet 1997

AVC aigu : éviter anticoagulation précoce

→ Considérer seulement sur avis spécialisé si

- ◆ Embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde (alternative : filtre veine cave)
- ◆ Valve mécanique
- ◆ Thrombus intracardiaque
- ◆ Thrombus intra-artériel flottant ?
- ◆ Certaines dissection des artères cervicales ?

Poids de l'indication



AVC aigu : prophylaxie TVP / EP

- 1) **Mobiliser** patient selon schéma (12-24h)
- 2) et **compressions pneumatiques** jusqu'au moment où le patient peut se déplacer seul aux toilettes:
- 3) et év. **doses prophylactiques d'HPBM ou héparine s.c.**
si parésie sévère ≥ 1 extrémité et/ou alité $>50\%$
et absence de ...
 - Thrombolyse derniers 12-24 heures
 - Haut risque d'hémorragie (cérébral, systémique)



AVC aigu sous anticoagulation efficace

Stop or Continue ? A pragmatic approach :

- ◆ If anticoagulation was therapeutic at stroke onset
 - Do not reverse anticoagulation
 - Continue anticoagulation if < 50% MCA territory
 - Stop anticoagulation if > 50% MCA territory
- ◆ If not therapeutic at stroke onset
 - Give aspirine and wait for usual period before resuming (see next slides)



Pré-traitement et antithrombotiques

Qui peut recevoir du rtPA ?

Cf.
Carte
verte

Antithrombotic	Thrombolysis limits
Aspirine, clopidogrel, dipyridamole and combinations of these	Thrombolyse OK
Ticagrelor or Prasugrel <u>in combination</u> with others	Don't thrombolyse (monotherapy OK)
AVK, INR, apTT in any situation	INR ≤ 1.7 apTT < 37 sec.
Oral anti-IIa (dabigatran)	Thrombin time ≤ 80 sec. or Hemoclot® ≤ 100 mg/ml: OK after Praxbind 2x2.5
Oral anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)	Anti-Xa ≤ 100 ng/ml (photometric, calibrated)
Heparin, LMWH	Anti-Xa ≤ 0.2 units/ml (photometric, calibrated)

AVC/AIT aigue et antithrombotiques



Leçon 1 : Marge étroite entre protection et préjudice



Traitement antithrombotique après AVC / AIT

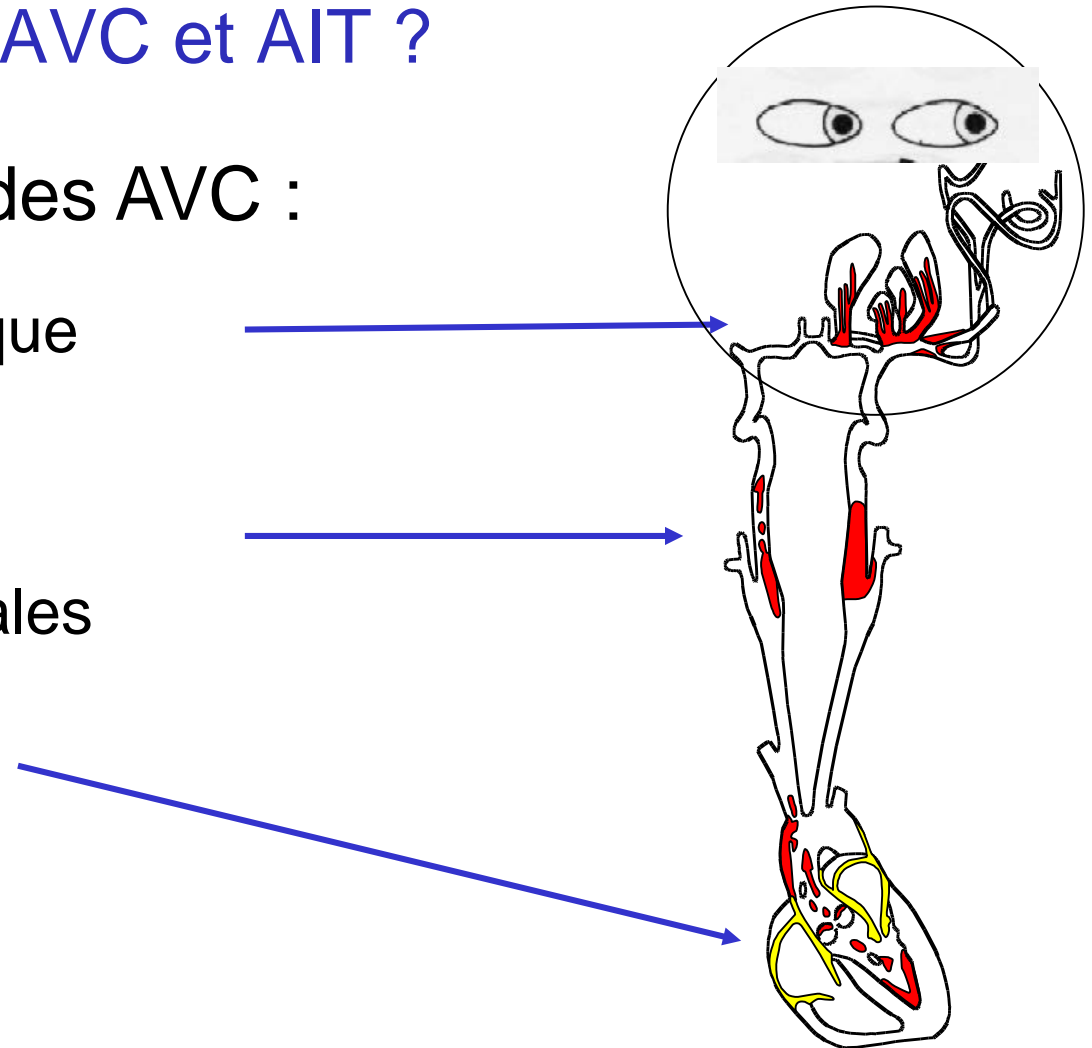


- Phase aiguë de l'AVC
- **Long terme : Quel type d'antithrombotique ?**
- Antiplaquettaires chroniques après AVC
- Anticoagulants chroniques après AVC
- Antithrombotiques et hémorragie intracérébrale
- Situations particulières
- Futur

Antiplaquettaire ou anticoagulation à long term après AVC et AIT ?

4 mécanismes principaux des AVC :

- Infarctus micro-angiopathique (« lacune »)
- Sténose/athéromatose des artères cervico-cérébrales
- Cardio-embolique
- Source indéterminée



Antiplaquettaire ou anticoagulation à long term après AVC et AIT ?



- ◆ Anticoagulation : pour source cardiaque majeure
 - FA, valves méc., FE ↓↓, thrombus cardiaque
- ◆ Antiplaquettaires : pour tous les autres, i.e.
 - AVC microangiopathique
 - AVC sur athérosclérose et
 - AVC d'origine indéterminée

Anticoaguler AVC cryptogénique sans source ♥ ?

Etudes randomisées

Anticoagulation

Warfarin (WARSS)

Warfarin (ESPRIT)

Rivaroxaban (NAVIGATE-ESUS)

Dabigatran (RESPECT-ESUS)



Hazard Ratio recurrence

1.13 (0.92-1.38) Bleeding=

1.02 (0.77-1.35) ↑Bleeding

1.07 (0.87-1.33) ↑Bleeding

0.85 (0.69-1.03) ↑Bleeding

0.5
Anticoagulation better

1.0

2

Aspirin better

Warfarin: Mohr/WARSS NEJM 2001; Alga/ESPRIT Lancet Neurology 2007

Rivaroxaban: Hart/NAVIGATE-ESUS NEJM 2018; Dabigatran: Diener/RESPECT-ESUS NEJM 2019;

Apixaban ongoing : ATTICUS-ESUS

Anticoaguler AVC cryptogénique sans source ♥ ?

Etudes randomisées

Anticoagulation



Warfarin (WARSS)



Hazard Ratio recurrence

1.13 (0.92-1.38) Bleeding=

→ Il n'y a en principe pas d'indication pour une anticoagulation chronique après un AVC sans source cardiaque

→ **Leçon 2** : Des mécanismes spécifiques d'AVC répondent à des stratégies spécifiques

Warfarin: Mohr/WARSS NEJM 2001; Alga/ESPRIT Lancet Neurology 2007

Rivaroxaban: Hart/NAVIGATE-ESUS NEJM 2018; Dabigatran: Diener/RESPECT-ESUS NEJM 2019;

Apixaban ongoing : ATTICUS-ESUS



Checkliste

Prédicteurs probables de la FA



Cliniques : > 62 ans

- ◆ Lésions emboliques multi-territoires (simultanés ou âge variable)
- ◆ Peu ou pas d'athérosclérose
- ◆ Palpitations

ECG : P > 120 ms; PR \geq 200 ms

- ◆ Composante négative de l'onde P en V1 > 1 mm²
- ◆ QRS \geq 120 ms
- ◆ Extrasystoles atriales

Echocardiio :

CHUV : AVC/AIT embolique sans source certaine:
→ Considérer un monitoring prolongé
si \geq 2 de ces facteurs présents

Et si un score pourrait prédire la FA avant le prochain AVC ?

HAVOC-score

AF-ESUS-score

Predictor	Score
Age ≥ 75	2
Hypertension	2
Valve Disease	3
Peripheral Vascular Disease	2
Obesity	1
Congestive Heart Failure	2
Coronary Artery Disease	3

Covariate	Points
Age	
60 to 70 years	3
> 70 to 80 years	3
Subcortical infarct	- 2
Non-stenotic carotid plaque either side	- 3

→ Scores actuels pour la prédiction de la FA nous disent

- Qui nécessite un monitoring prolongé et qui pas
- Mais pas qui nécessite une anticoagulation à l'aveugle

Score ≥ 10 → 25% AF risk

Score ≤ 4 → 2% AF risk

Score ≤ 0 → 2% AF risk

Et si un score pourrait prédire la FA avant le prochain AVC ?

HAVOC-score

Predictor	Score
Age ≥ 75	2
Hypertension	2
Valve Disease	2
Peripheral Vascular Disease	1
Obesity	1
Congestive Heart Failure	4
Coronary Artery Disease	2

AF-ESUS-score

Covariate	Points
Age	
60 to 70 years	3
> 70 to 80 years	3
> 80 years	3
Hypertension	2
Left ventricular hypertrophy	- 1
Left atrial diameter > 40mm	2
Left ventricular ejection fraction <35%	- 3
Any supraventr. extrasystolies (12 lead ECGs)	1
Subcortical infarct	- 2
Non-stenotic carotid plaque either side	- 3

Score $\geq 10 \rightarrow 25\%$ AF risk

Score $\leq 4 \rightarrow 2\%$ AF risk

Score $\leq 0 \rightarrow 2\%$ AF risk



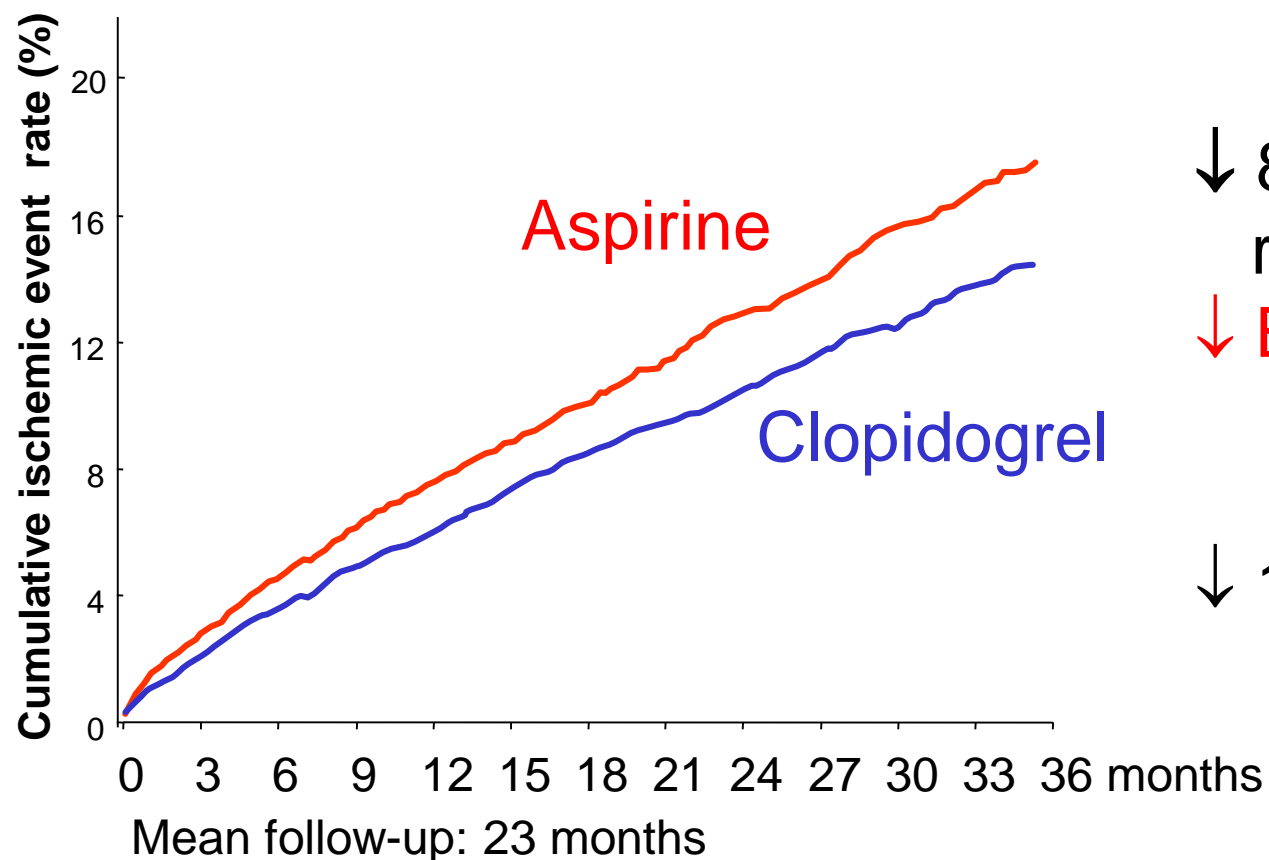
Traitement antithrombotique après AVC / AIT



- Phase aiguë de l'AVC
- Long terme : Quel type d'antithrombotique ?
- **Antiplaquettaires chroniques après AVC**
- Anticoagulants chroniques après AVC
- Antithrombotiques et hémorragie intracérébrale
- Situations particulières
- Futur

Prévention secondaire après éven. ischémique

Aspirine vs. Clopidogrel (CAPRIE, N=19'185)



↓ 8.7%* Réduction du risk d'événements

↓ Bleedings

↓ 12.0%* stroke (meta thienopyridines)

ASA vs. placebo: Antithrombotic Trialists Collaboration, BMJ 2002 and Algra JNNP 1996 and 1999;

ASA vs clopidogrel: CAPRIE Steering Committee, Lancet 1996

Meta-analysis thienopyridines: Hankey Stroke 2000

Antiplaquettaire chroniques après AVC / AIT non-cardioembolique

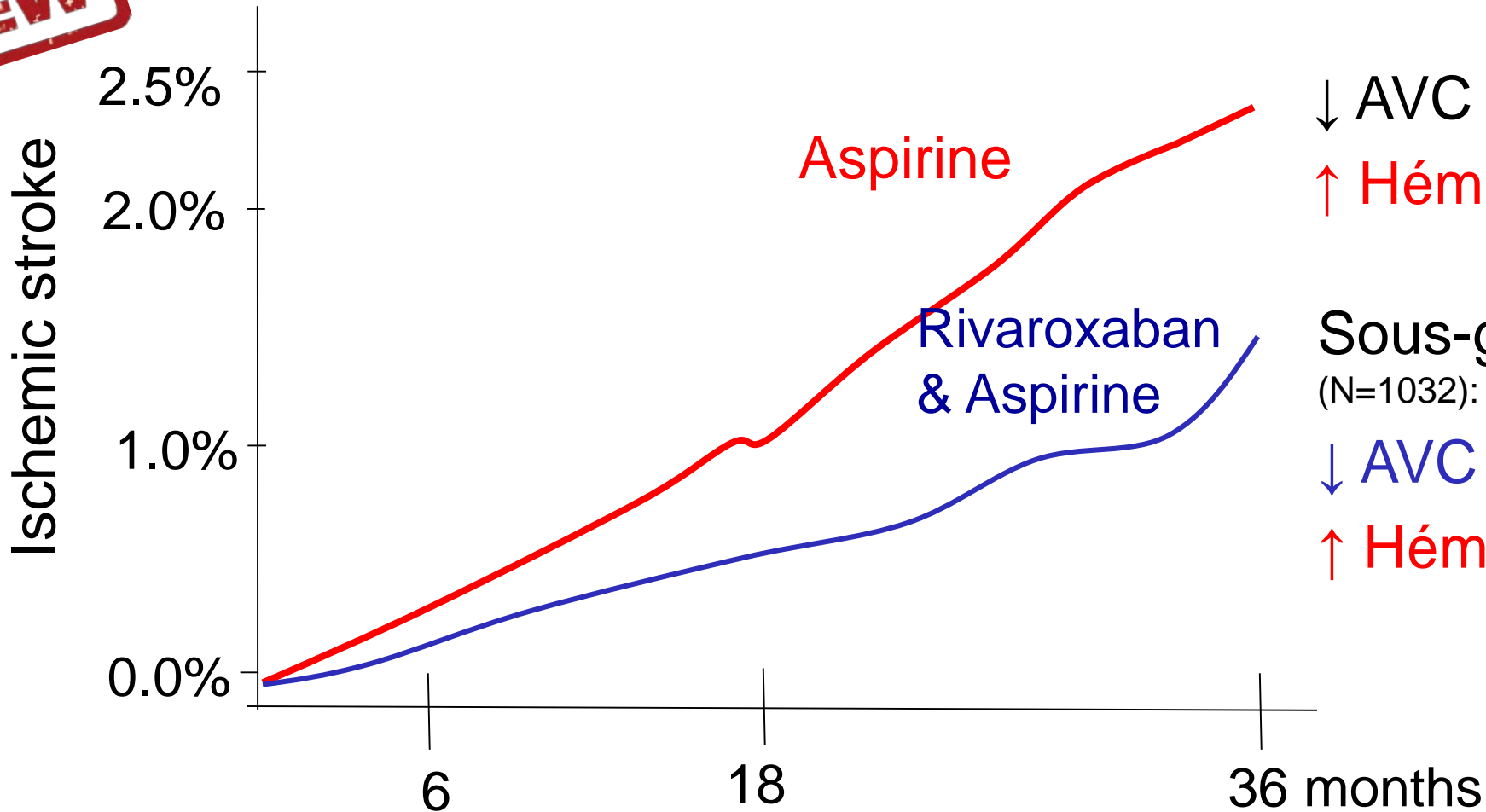


- ◆ Clopidogrel 75 mg / jour = premier choix
- ◆ Aspirine cardio ® 100mg / jour = alternative
surtout si très bas risque de récurrence (pas de facteurs de risque significatifs, pas d'athérosclérose)
- ◆ Double antiagrégation: pas de bénéfice, ↑ risque hémorrh.
- ◆ Alternatives ?

CAPRIE, MATCH, CHARISMA

Aspirine plus low dose rivaroxaban (2 x 2.5mg) chez patients avec coronaropathie ou AOIM

NEW



↓ AVC (HR = 0.58*)

↑ Hém. majeures (HR = 1.70*)

Sous-groupe antéc. AVC
(N=1032):

↓ AVC récurrent (HR 0.42*)

↑ Hém. Majeures (HR 3.79*)

Aspirine plus low dose rivaroxaban (2 x 2.5mg) chez patients avec coronaropathie ou AOIM

- Pas testé/indiqué spécifiquement pour pat. cérébrovasculaires
- Risque hémorragique ↑
- NNT : ~145'000 Fr pour éviter 1 événement vasculaire par an

Leçon 3 : Plus le ttt antithrombotique est agressif, plus ça saigne
(« No pain, no gain »)

→ **CHUV**: C'est une option après AVC/AIT si coronaropathie ou AOIM et surtout si ischémique récidivante et autres facteurs de risque +++

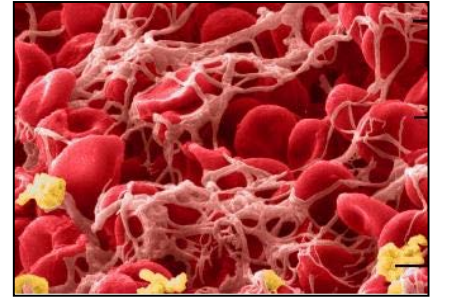
6

18

36 months



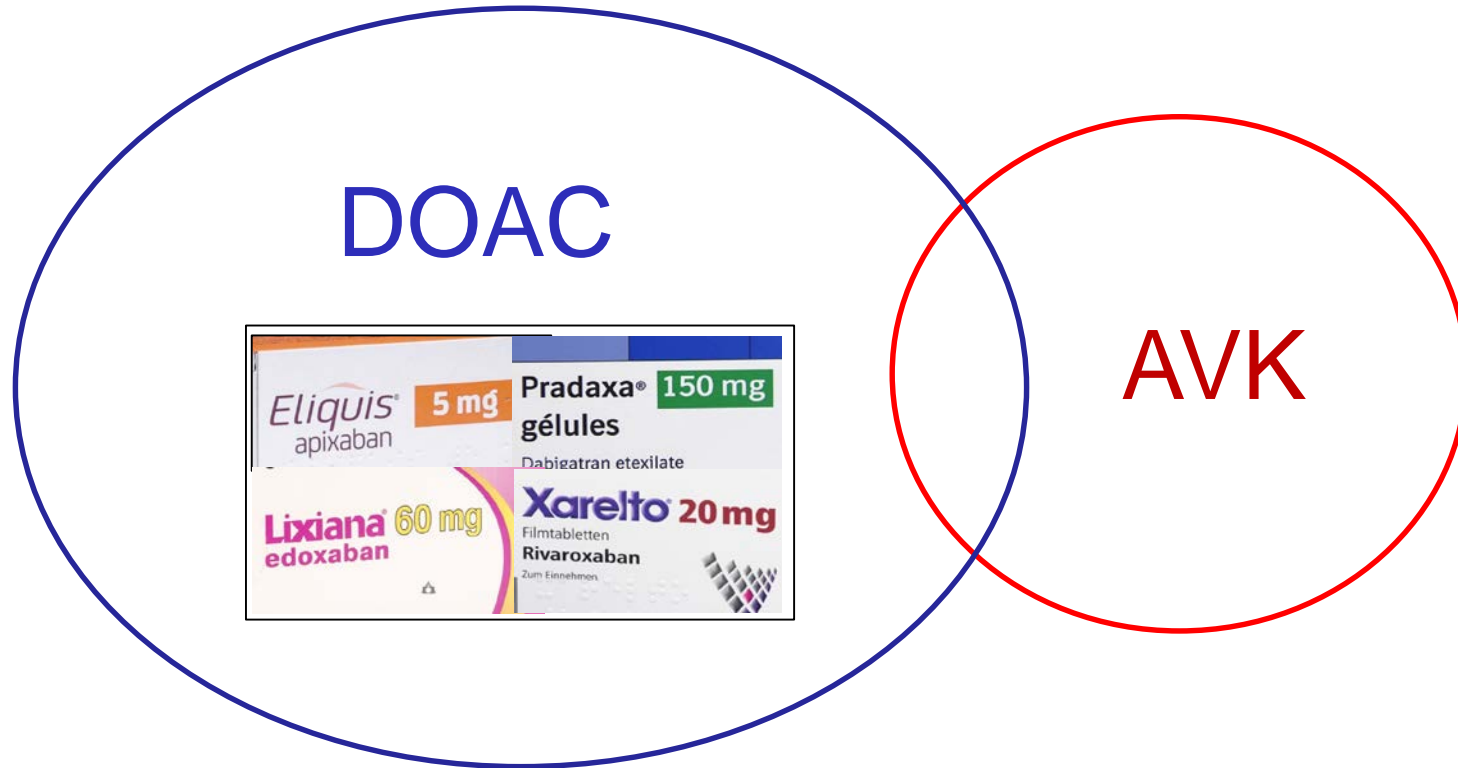
Traitement antithrombotique après AVC / AIT



- Phase aiguë de l'AVC
- Long terme : Quel type d'antithrombotique ?
- Antiplaquettaires chroniques après AVC
- **Anticoagulants chroniques après AVC**
- Antithrombotiques et hémorragie intracérébrale
- Situations particulières
- Futur

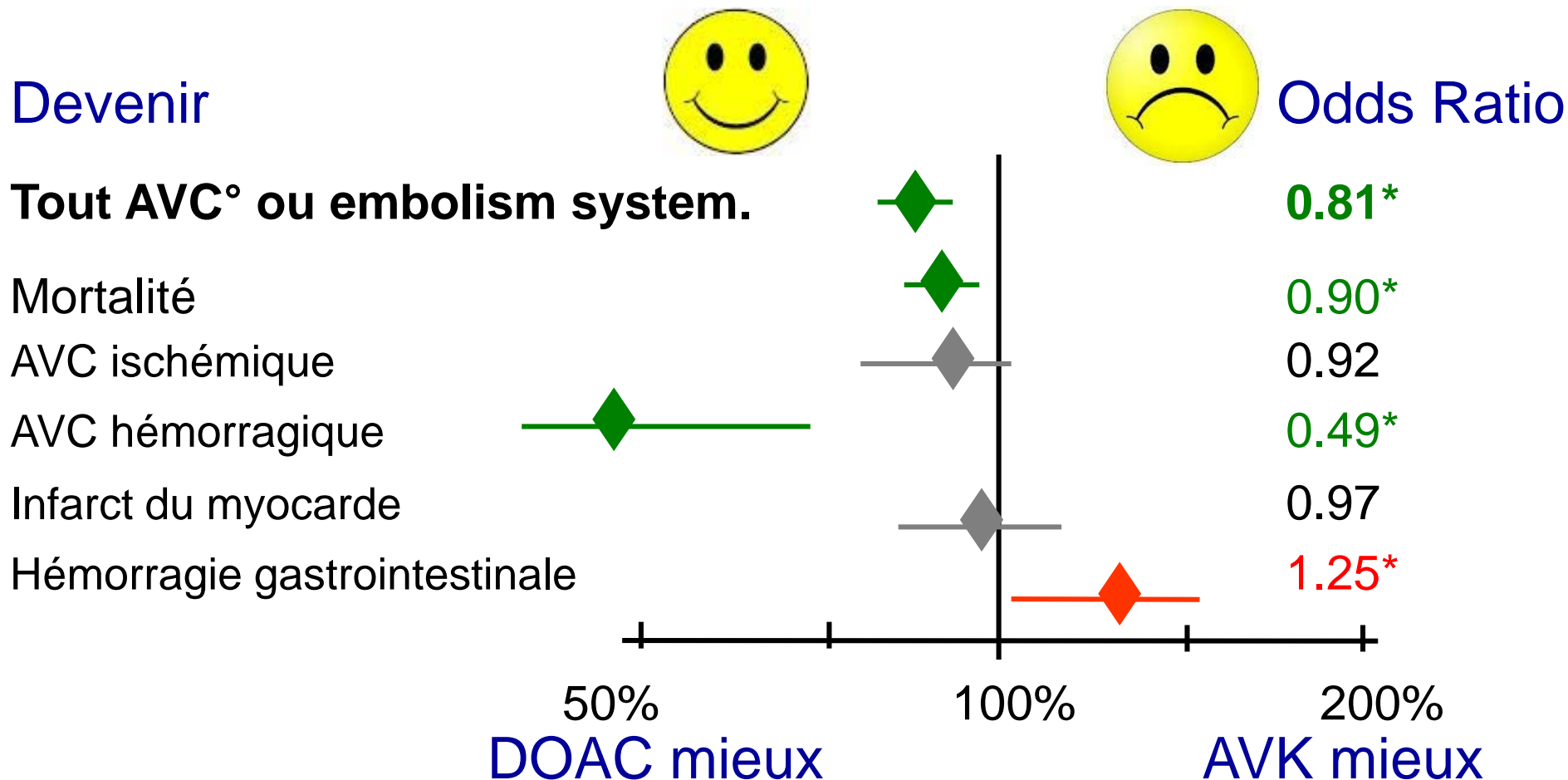
Anticoagulation chronique pour FA

AVK ou anticoagulants oraux directs (DOAC) ?



Effacité & sùreté des DOAC

pour la prévention d'AVC lors de FA (N=71'683)

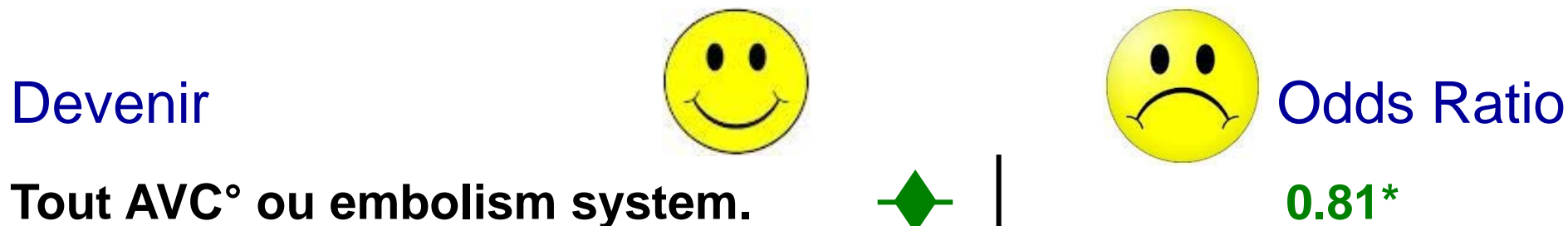


°Ischemic & intracranial haemorrhage; * Statistically significant

Meta-analysis: Ruff Lancet 2014. Apixaban: ARISTOTLE Granger NEJM 2011; Ntaios Int J Stroke 2017; Ntaios Stroke 2017; Vinogradova BMJ 2018; Lopez-Lopez BMJ 2018

Effacité & sùreté des DOAC

pour la prévention d'AVC lors de FA (N=71'683)



Vu son profil dans les études randomisées et phase IV,
l'Eliquis® est le premier choix pour la FA.

Leçon 4 : Se baser sur les **études cliniques**
(et non sur la théorie) pour le choix des antithrombotiques

[°]Ischemic & intracranial haemorrhage; * Statistically significant

Meta-analysis: Ruff Lancet 2014. Apixaban: ARISTOTLE Granger NEJM 2011; Ntaios Int J Stroke 2017; Ntaios Stroke 2017; Vinogradova BMJ 2018; Lopez-Lopez BMJ 2018



Checkliste

AVK ou DOAC pour FA ?

Facteurs qui influencent le choix

AVK (Sintrom®/Marcoumar®) si

- Clearance < 30 ml/min.
- Valve mécanique ou sténose mitrale modérée-sévère
- (Valves biologiques et insuffisance cardiaque simultanée: OK)

En faveur des ACOD

- ↑ Risque d'hémorragie intracrân.
- Interactions médicamenteuses
- INR instable malgré bonne adhésion
- Raisons pratiques (INR)

En faveur des AVK

- INRs thérapeutiques et stables, et
 - Pas d'AVC ischémique
 - Petit risque d'hémorragie intracrân.
- Surveillance aisée de l'adhésion

Aussi considérer : avis du patient



Chez quel patient FA réduire la dose des NACO ?

Pour tous les NACO			
<ul style="list-style-type: none">• Si ↑↑ risque d'hémorragie extra-/intracrânienne (HAS-BLED)• Pendant un ttt concomitant par antiplaquettaire ou autre médicament augmentant concentration du NACO• Autre situation jugée étant à risque hémorragique accru			

Eliquis® 2 x 2.5 mg/jour*	Pradaxa® 2 x 110mg/j*	Xarelto® 15 mg/jour*	Lixiana® 30 mg/day*
≥ 2 des suivants: <ul style="list-style-type: none">• ≥80 ans• Poids ≤60 kg• Crea >133 μmol/L	<ul style="list-style-type: none">• ClCrea <50 ml/min.• >80 ans	<ul style="list-style-type: none">• ClCrea <50 ml/min.	<ul style="list-style-type: none">• ClCrea <50 ml/min.• Poids ≤60 kg• Sous inhibiteurs P-gp°

*Selon Swissmedic

° Ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole, quinidine ou vérapamil



Quand commencer l'anticoagulation pour la prévention 2° après AVC/AIT ?

Pas encore de RCT → Règle « 1 – 3 – 6 – 12 »

- ◆ TIA sans lésion significative à l'imagerie: → commencer jour 1
- ◆ AVC mineur (< 20%)* → attendre 3 jours
- ◆ AVC modéré (20 - 40%)* → attendre 6 jours
- ◆ AVC important (> 40%)* → attendre 12 jours

→ Commencer l'anticoagulation sans passer par anticoagulation parentérale

→ Arrêter aspirine (ou plavix)

- dès qu'INR thérapeutique
- ou avec première dose du DOAC

* % of MCA or cerebellar territory



Phase périopératoire et ACOD

Si très bas risque d'hémorragie: effectuer intervention à ...

- Pradaxa®, Eliquis®: 12h après dernière dose (puis recommencer après 6h)
- Xarelto®, Lixiana®: 24h après dernière dose (puis recommencer après 6h)

En cas d'intervention urgente

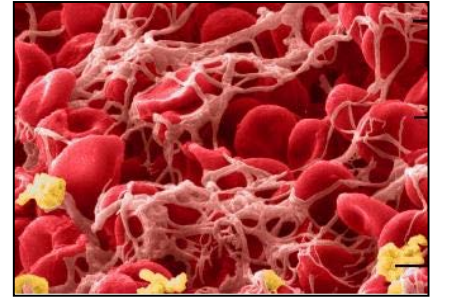
- Evaluation du risque d'hémorragie et de l'urgence
- Intervention si possible ≥ 12 h après la dernière prise

Intervention électorale : Prise de la dernière dose

Cléarence Créatinine (ml/min)	Pradaxa®		Xarelto® / Eliquis® / Lixiana®	
	Risque d'hémorragie interventionnelle			
	Bas/normal	élevé	Bas/normal	élevé
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
≥ 50 to 79	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
≥ 30 to 49	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h



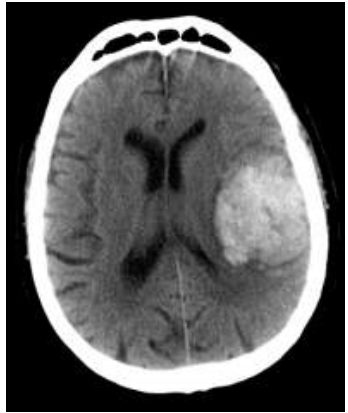
Traitement antithrombotique après AVC / AIT



- Phase aiguë de l'AVC
- Long terme : Quel type d'antithrombotique ?
- Antiplaquettaires chroniques après AVC
- Anticoagulants chroniques après AVC
- **Antithrombotiques et hémorragie intracérébrale**
- Situations particulières
- Futur

Hémorragie intracérébrale et antithrombotiques

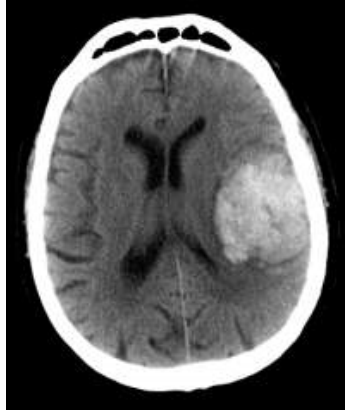
Management aigu



- ◆ HIC sous anticoagulant
 - Renverser crase (Prothromplex®/Octaplex®; Praxbind®; Andexanet)
- ◆ HIC sous antiplaquettaire(s)
 - Hémorragie mineure → Rien donner (néfaste !) ¹
 - Hémorragie sévère → 1 concentré plaquettaire
- ◆ Prophylaxie TVP/EP en phase aiguë
 - Compression pneumatiques
 - A 24h: ½ dose HBPM → à 48h dose habituelle HBPM

Hémorragie intracérébrale et antithrombotiques

Management chronique



- ◆ Reprise antiplaquettaires ?
 - 2-5 jours si indication aiguë (SCA)
 - 2-4 sem. si indication chronique ¹
 - Rarement si angiopathie amyloïde qui a saignée
- ◆ Reprise anticoagulation ?
 - 1-2 sem. si source à très haut risque (valve, thrombus)
 - 3-4 sem. si source à haut risque (FA) → DOAC low → high dose
 - Rarement si angiopathie amyloïde qui a saignée



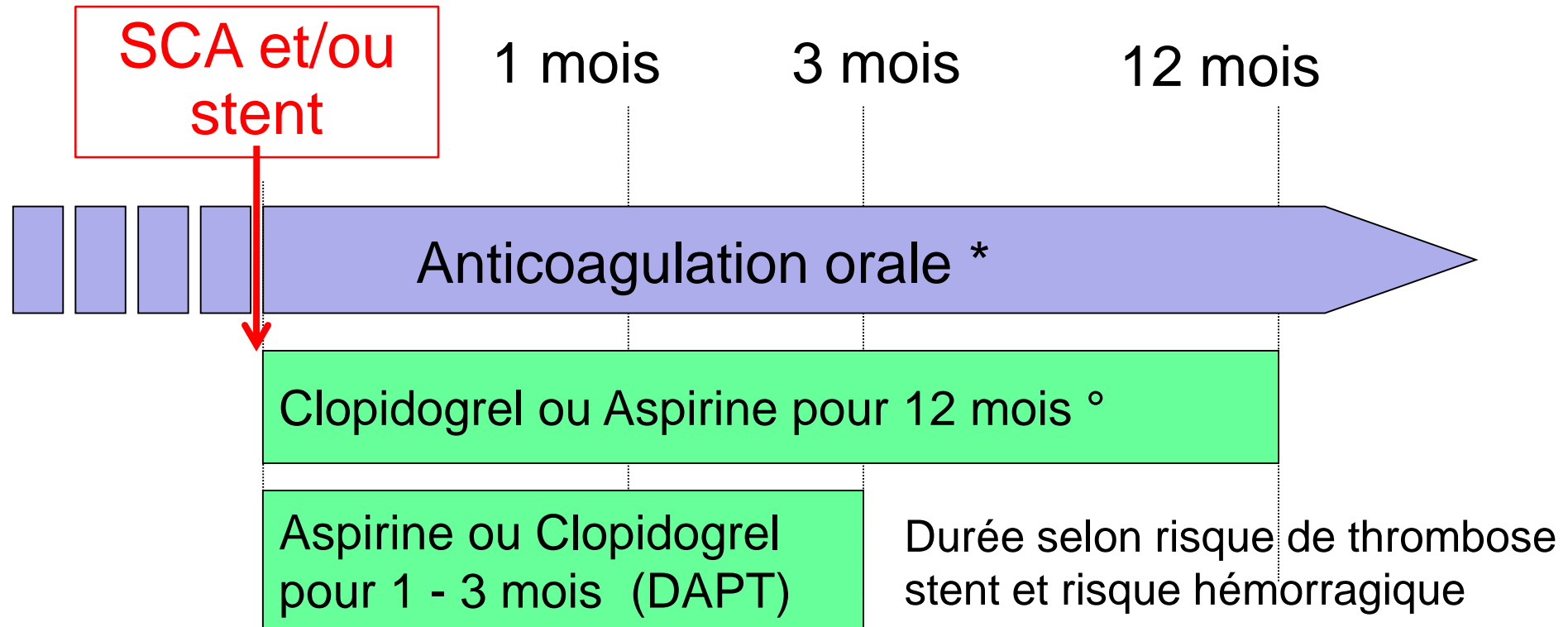


Traitement antithrombotique après AVC / AIT



- Phase aiguë de l'AVC
- Long terme : Quel type d'antithrombotique ?
- Antiplaquettaires chroniques après AVC
- Anticoagulants chroniques après AVC
- Antithrombotiques et hémorragie intracérébrale
- **Situations particulières**
- Futur

Patient nécessitant une anticoagulation chronique avec SCA ou besoin de stenting électif



- * Préférer DOAC à dose réduite pendant la phase antiplaquettaire
- ° Eviter ticagrelor et prasugrel ; arrêter antiplaquettaires à 12 mois

Basé sur: WOEST/ Dewilde Lancet 2013; PIONEER-AF/ Gibsons NEJM 2016 ; RE-DUAL-PCI/Cannon NEJM 2017; edito: Piccini NEJM 2017; AUGUSTUS NEJM 2019 et edito Mehta NEJM 2019; Steffel/EHRA Eur Heart J 2018

Combinaison anticoagulants & antiplaquettaires chroniques après AVC/AIT → Une exception !

Besoin d'anticoagulation chronique (FA, etc.), plus

- ◆ syndrome coronarien aigu et/ou stenting (→ 12 mois max.)
- ◆ sténose cervicale/cérébrale symptomatique (→ 2 semaines max.)
- ◆ AVC malgré INR thérapeutique chez porteur de valve mécanique (→ Aspirine chronique OK)

Antithrombotiques pour autres sources cardiaques



- ◆ Fraction d'éjection basse (<35%)
 - DOAC si FA associée
 - Sinon AVK si risque hémorragique bas
- ◆ Endocardite
 - Eviter tout antithrombotique (!)
- ◆ FOP et AVC
 - *Avant ou pas de fermeture*: aspirine ou clopidogrel à long terme
 - *Après fermeture*: clopidogrel & aspirine x 3 mois
 - *Puis long terme*: continuer monothérapie si + FRCV; sinon arrêter

Low EF: WARCEF Homma NEJM 2012; Pullicino CVD 2013
Endocarditis: Ferro & Fonseca Handbook Clin Neurol 2014

Antithrombotiques dans d'autres situations spécifiques après AVC/AIT

- ◆ Dissection symptomatique artère cervicale ¹
 - *Bas risque de récurrence* : antiplaquettaire
 - *Haut risque* : anticoagulation ?
- ◆ AVC paraneoplasique (prothrombotique)
 - HBPM full dose (DOAC: données insuffisantes)
- ◆ AVC/AIT récidivant sans cause d'AVC identifiée ¹
 - Pas anticoaguler à l'aveugle
 - Utiliser antiplaquettaires habituels
 - Investir dans re-recherche étiologique
 - Investir dans TTT agressif des FRCV

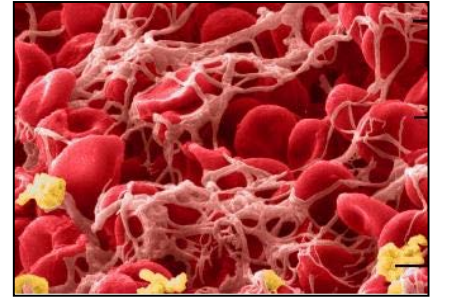


1) Consensus Engelter Stroke 2007

2) WASID: Chimowitz, NEJM 2005; RESPECT-ESUS; NAVIGATE-ESUS



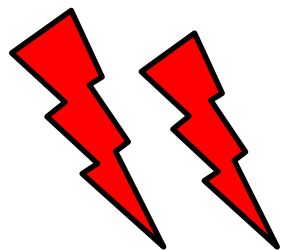
Traitement antithrombotique après AVC / AIT



- Phase aiguë de l'AVC
- Long terme : Quel type d'antithrombotique ?
- Antiplaquettaires chroniques après AVC
- Anticoagulants chroniques après AVC
- Antithrombotiques après hémorragie intracérébrale
- Situations particulières
- **Futur**

Tester la résistance antiplaquettaire ?

pour expliquer récurrences et améliorer la prévention



« **Clinical** resistance » (recurrence) \neq **laboratory** resistance

- ◆ Multiple lab tests; best test unknown
- ◆ Partially reversible (uncontrolled risk factors)
- ◆ Resistance and recurrence risk: inconsistent results
- ◆ No randomized trials in case of resistance



→ Currently no need/use to perform resistance testing to guide therapy
→ Rely on the results of large RCTs
→ Use usual best antithrombotique; optimize compliance
→ Treat all risk factors



Utiliser pharmacocinétiques et génotype pour sélectionner le meilleur antithrombotique ?



- ◆ Exemple : DOAC-pharmacokinetics in atrial fibrillation patients
 - « Individual benefit–risk might be improved by tailoring DOAC dose » ¹
 - « Clinicians should not use anti-factor Xa testing to direct treatment » ²
- ◆ Exemple : clopidogrel metabolizing genotype after ischemic stroke
 - « Benefit depends on CYP2C19 genotype » ³

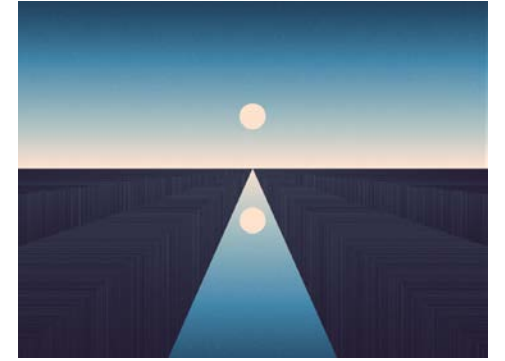
→ Association between drug dose, drugs concentrations, genetics and clinical effects are complex

→ Most RCT are based on phenotype criteria

1) Dabigatran/Reilly JACC 2014; 2) Edoxaban/Ruff Lancet 2015; 3) Xu/CHANCE Ann Neurol 2019



Futur : on the horizon



- ◆ After ischemic stroke
 - Non-cardiac: **Factor XIa inhibitors** (AXIOMATIC, SOFIA-Stroke)
 - ESUS → **Apixaban** (ATTICUS-ESUS; ARCADIA)
 - AF : when to start **DOAC** (ELAN; OPTIMAS, etc.)
 - **Colchicine** = anti-inflammation (COLCOT: after MI, stroke ↓ 74% !)
- ◆ After intracerebral haemorrhage
 - Resume **antiplatelets** (ASPIRING)
 - Resume **anticoagulation** (Cromis-2; APPACHE-AF; IPAAC-Warf.)

Antithrombotiques après AVC

Conclusions



- ✓ Marge étroite entre protection et préjudice
- ✓ Des mécanismes spécifiques d'AVC répondent à des stratégies spécifiques
- ✓ Plus le ttt antithrombotique est agressif, plus ça saigne (« No pain, no gain »)
- ✓ Se baser sur les études cliniques (et non sur la théorie)