

Actualités sur la prévention des AVC



L'AVC en Normandie – 3^{ème} journée médicale
16 juin 2016

Dr Anne-Laure BONNET
Centre Hospitalier Mémorial de Saint-Lô

Traitement des facteurs de risque vasculaire : HTA

- ✓ 9361 Patients hypertendus > 50 ans (25% > 75 ans)
Hypertendus traités (1,9 antihypertenseurs)
A haut risque CV selon le score de Framingham
- ✓ 2 groupes : objectif PAS < 120 mmHg et < 140 mmHg
- ✓ Effets sur la prévention des complications cardiovasculaires

↳ de l'ensemble des complications cardiovasculaires de 25% et de la mortalité totale de 27% dans le groupe < 120 mmHg

- ✓ 2636 patients hypertendus > 75 years
- ✓ 2 groupes : < 120mmHg et < 140mmHg

↳ **significative des complications cardiovasculaires**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 26, 2015

VOL. 373 NO. 22

A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control

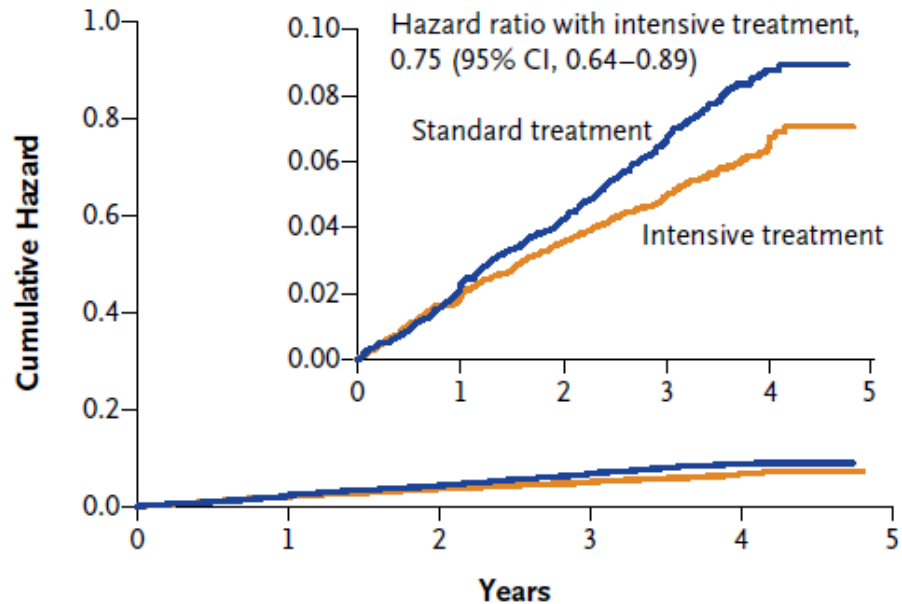
The SPRINT Research Group*

Original Investigation

Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years A Randomized Clinical Trial

Jeff D. Williamson, MD, MHS; Mark A. Supiano, MD; William B. Applegate, MD, MPH; Dan R. Berlowitz, MD; Ruth C. Campbell, MD, MSPH; Glenn M. Chertow, MD; Larry J. Fine, MD; William E. Haley, MD; Amret T. Hawfield, MD; Joachim H. Ix, MD, MAS; Dalane W. Kitzman, MD; John B. Kostis, MD; Marie A. Krousel-Wood, MD; Lenore J. Launer, PhD; Suzanne Oparil, MD; Carlos J. Rodriguez, MD, MPH; Christianne L. Roumie, MD, MPH; Ronald I. Shorr, MD, MS; Kaycee M. Sink, MD, MAS; Virginia G. Wadley, PhD; Paul K. Whelton, MD; Jeffrey Whittle, MD; Nancy F. Woolard; Jackson T. Wright Jr, MD, PhD; Nicholas M. Pajewski, PhD; for the SPRINT Research Group

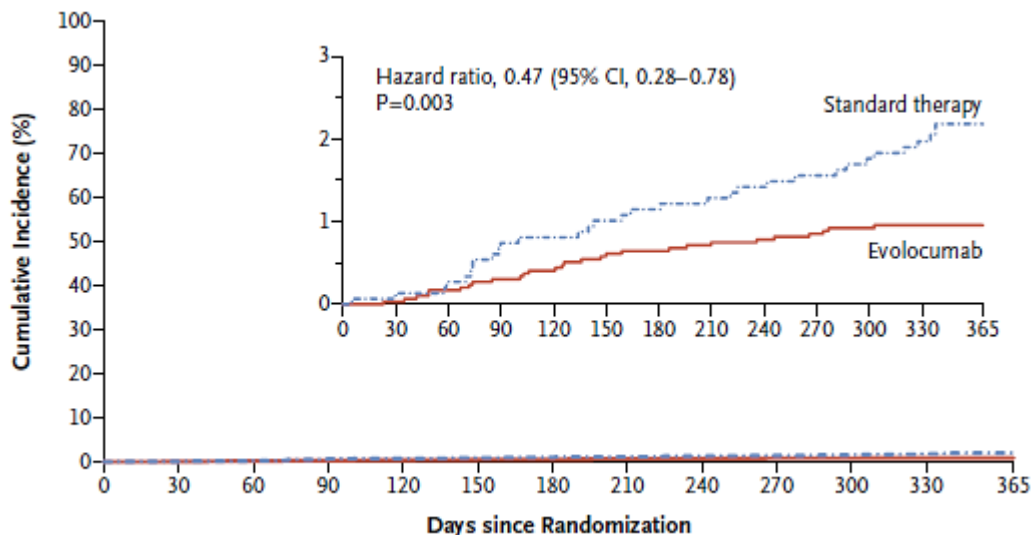
Conséquences pratiques



- ✓ Aux Etats-Unis, mise à jour des recommandations : objectif d'une PAS < 140 mmHg chez les hypertendus âgés de plus de 60 ans
- ✓ En France, la recommandation de 2013 de la SFHTA avait proposé que l'objectif chez tous les hypertendus soit une PAS entre 130 et 139 mmHg : confortée par l'étude SPRINT
- ✓ PAS à 140 mmHg : proposer une augmentation d'un médicament antihypertenseur en particulier si le patient a plus de 50 ans et a un risque cardiovasculaire estimé comme élevé

Evolocumab : Ac inhibiteur de la PCSK9

- ✓ Administration en SC : 140 mg / 2 semaines
- ✓ Ac + ttt standard vs ttt standard seul
- ✓ 4500 patients, dont 3% avec ATCD d'AVC
- ✓ CPJ : survenue d'EI
- ✓ CSJ : \searrow du LDL, survenue d'événements vasculaires (AVC, IDM)
- ✓ Pas de différence concernant les EI

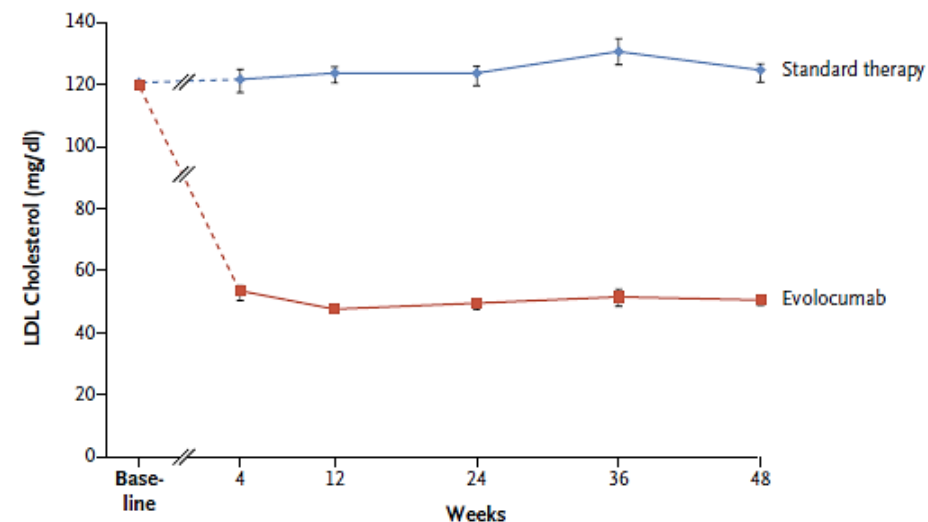


0,95% d'évnt
vasc à 1 an vs
2,18%
(mais pas de
différence
pour les AVC)

Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Frederick J. Raal, M.B., B.Ch., M.Med., Ph.D., Dirk J. Blom, M.B., Ch.B., M.Med., Ph.D., Jennifer Robinson, M.D., M.P.H., Christie M. Ballantyne, M.D., Ransi Somaratne, M.D., Jason Legg, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Robert Scott, M.D., Michael J. Koren, M.D., and Evan A. Stein, M.D., Ph.D., for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators

N ENGL J MED 372;16 NEJM.ORG APRIL 16, 2015



XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation

✓ Dans la vie réelle

Évalue la sécurité de XARELTO® chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire non-valvulaire
Incidence d'un saignement majeur compatible avec celle observée dans la recherche clinique
plus de 45.000 patients de 22 pays

✓ Études en cours : AOD en ttt des AVC cryptogéniques

- **RESPECT ESUS** - Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor **dabigatran** etexilate (110 mg or 150 mg, oral b.i.d) versus acetylsalicylic acid (100 mg oral q.d.) in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source
- **NAVIGATE ESUS** - **Rivaroxaban** Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source

✓ Rechercher la FA : répéter les explorations pour les AVC cryptogéniques

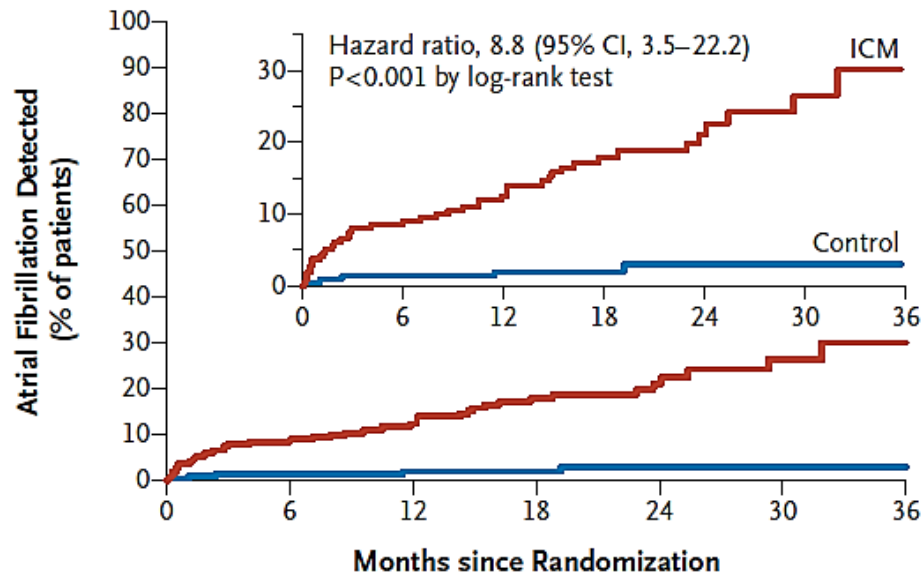
441 patients avec un IC cryptogénique

Monitoring cardiaque classique sur au moins 24 h dans les 3 mois suivant cet AVC

2 groupes :

- moniteur cardiaque implantable (dans les 32 jours après la survenue de l'AVC)
- groupe contrôle

Critère principal d'évaluation : détection d'une FA > 30 s



A 6 mois : 8,9% chez les patients implantés et 1,4% dans le groupe contrôle

Chances de détection d'une fibrillation atriale multipliées par 6,4 avec le moniteur cardiaque implantable

Taux de détection de 12,4% vs 2% à 1 an de suivi, et de 30% vs 3% à 3 ans

5 appareils retirés sur les 3 ans de suivi à cause d'infection ou d'une érosion du dispositif

→ La surveillance en continu pourrait identifier plus de FA chez les patients avec des AVC cryptogéniques, et être utile lorsque les outils classiques ne suffisent pas.

Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation

Tommaso Sanna, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Rod S. Passman, M.D., M.S.C.E., Vincenzo Di Lazzaro, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Carlos A. Morillo, M.D., Marilyn Mollman Rymer, M.D., Vincent Thijs, M.D., Ph.D., Tyson Rogers, M.S., Frank Beckers, Ph.D., Kate Lindborg, Ph.D., and Johannes Brachmann, M.D., for the CRYSTAL AF Investigators*

N ENGL J MED 370;26 NEJM.ORG JUNE 26, 2014

QUEL TRAITEMENT CHOISIR APRES UN AVC SECONDAIRE A UNE FA ?



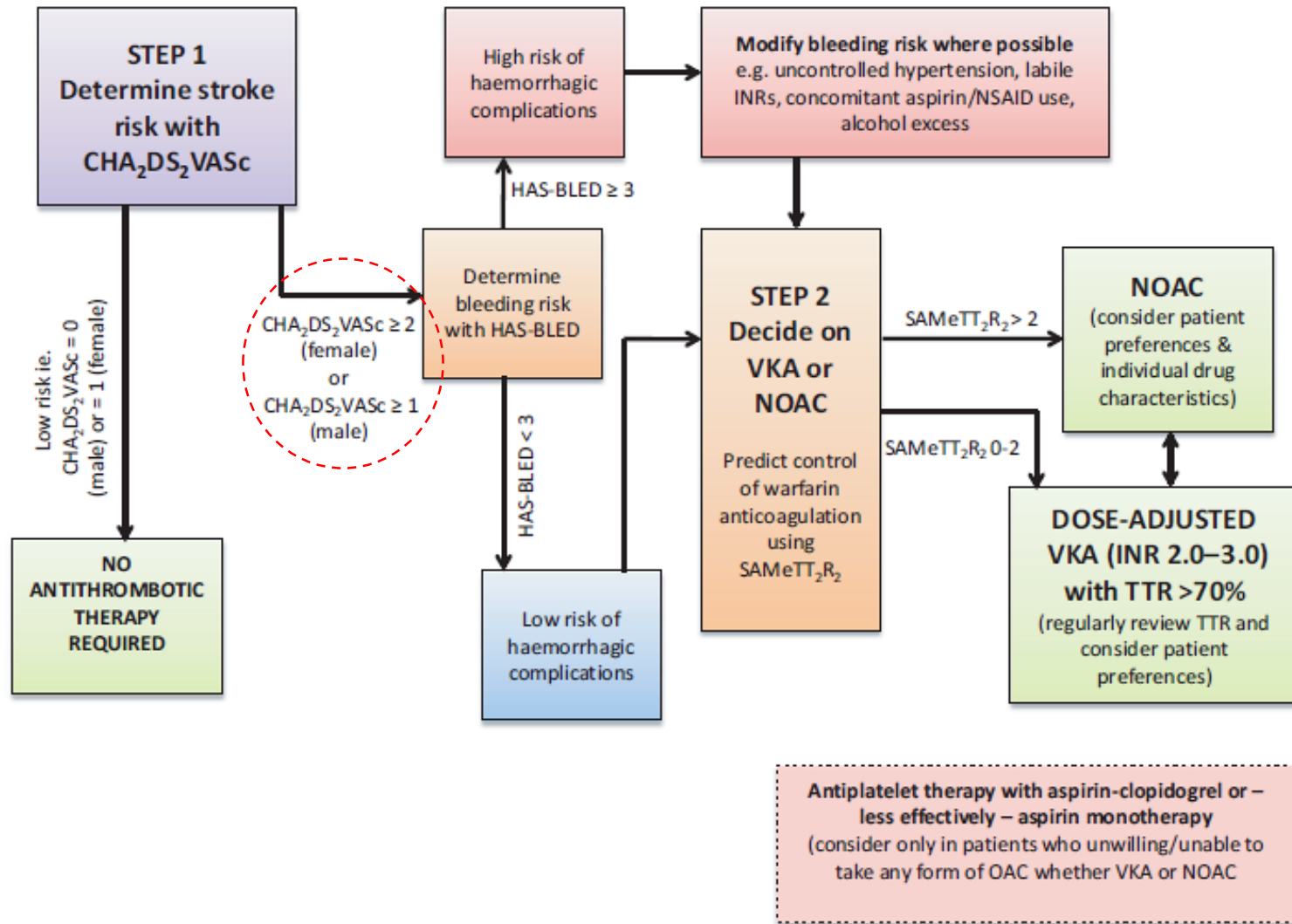
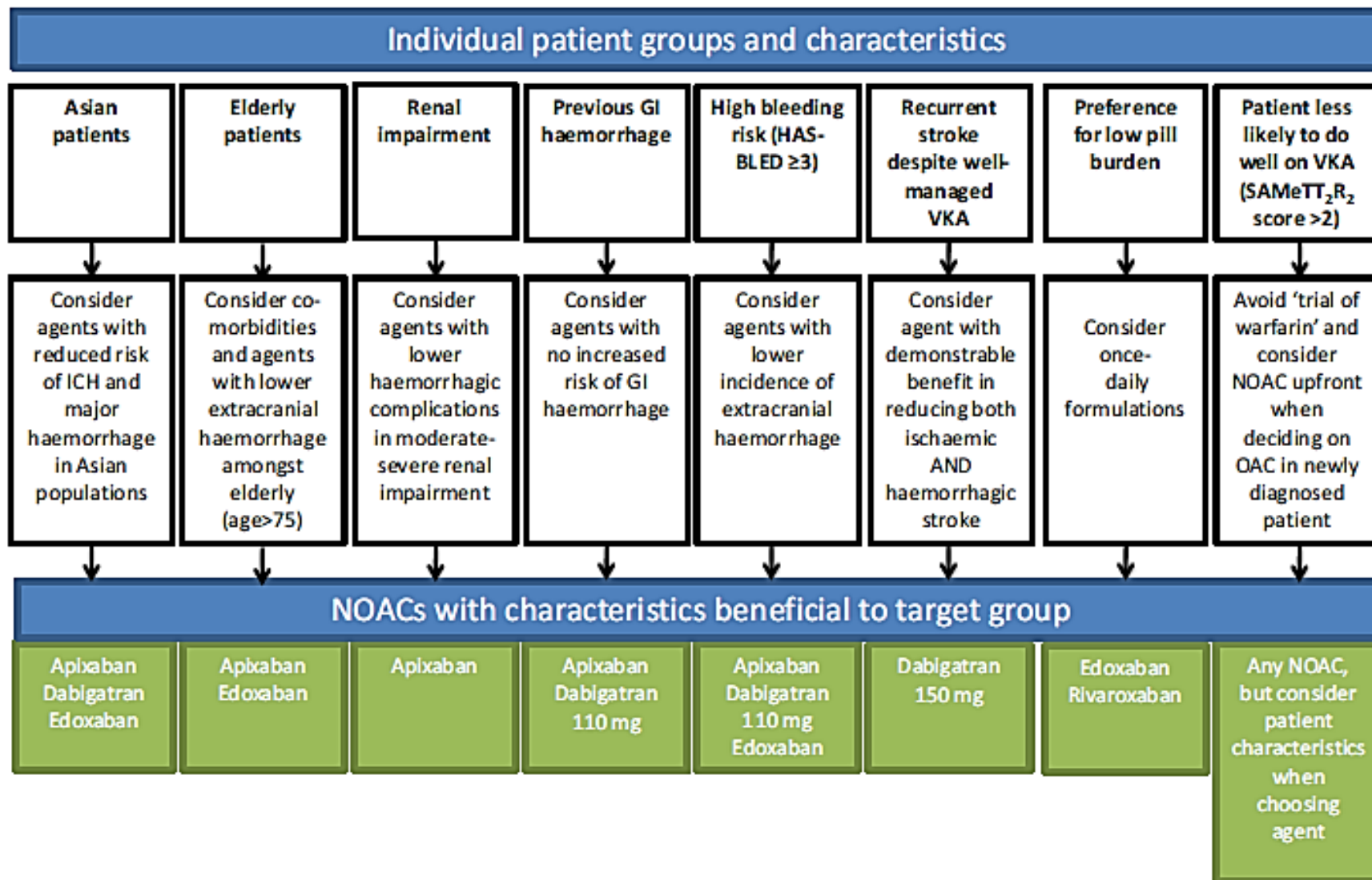


Fig. 1 An algorithm for the risk assessment of atrial fibrillation (AF) patients about to start anticoagulation treatment. The assessment of risk of anticoagulation in patients with AF involves the use of the CHA₂DS₂VASc, HAS-BLED and SAMeTT₂R scores to evaluate stroke risk, bleeding risk and likelihood of successful warfarin therapy, respectively. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) may be considered where the SAMeTT₂R score predicts poor control of anticoagulation with warfarin. VKA, vitamin K antagonist; INR, international normalized ratio; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; OAC, oral anticoagulant; TTR, time in therapeutic range.



ET SI L'IC SURVIENT ALORS QUE LE PATIENT EST DÉJÀ SOUS AOD ?



Facteurs de variabilité

- variabilité pharmacocinétique interindividuelle
- fonction hépatique, rénale, sexe, poids, âge
- polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques
- interférences médicamenteuses

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Molecular target	Vitamin K dependent clotting factors	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Dosing in AF	Once daily	Twice daily	Once daily	Twice daily	Once daily
Time to peak plasma concentration (mins)	240.00	85-150	30-180	30-120	30-60
Time to peak effect (h)	96-120	2	2-3	1-2	1-2
Half life (h)	40.00	14-17	5-9 (increased to 11-13 in elderly)	8-15	9-11
Renal clearance	<1%	≈80%	≈30%	≈27%	0.35
Food and drug interactions	Foods rich in vitamin K, Substrates of CYP2C9, CYP3A4 and CYP1A2	Strong P-gp inhibitors and inducers	Strong CYP3A4 inducers, strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp	Strong inhibitors and inducers of CYP3A4 and P-gp	Strong P-gp inhibitors
Creatine clearance below which drug is contraindicated	n/a	<30 mL min ⁻¹	<15 mL min ⁻¹	<15 mL min ⁻¹	<30 mL min ⁻¹ (Japan)

Interactions médicamenteuses communes

AAP	Aspirine, clopidogrel, ticagrelor...
Antifongiques azolés	Kétoconazole, itraconazole, voriconazole...
Anticonvulsivants inducteurs	Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
Antibactériens	Rifampicine, clarithromycine
Plantes	Millepertuis
Inhibiteurs des protéases	Ritonavir...
AINS	Tous (ibuprofène, diclofénac...) y compris des les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib...)

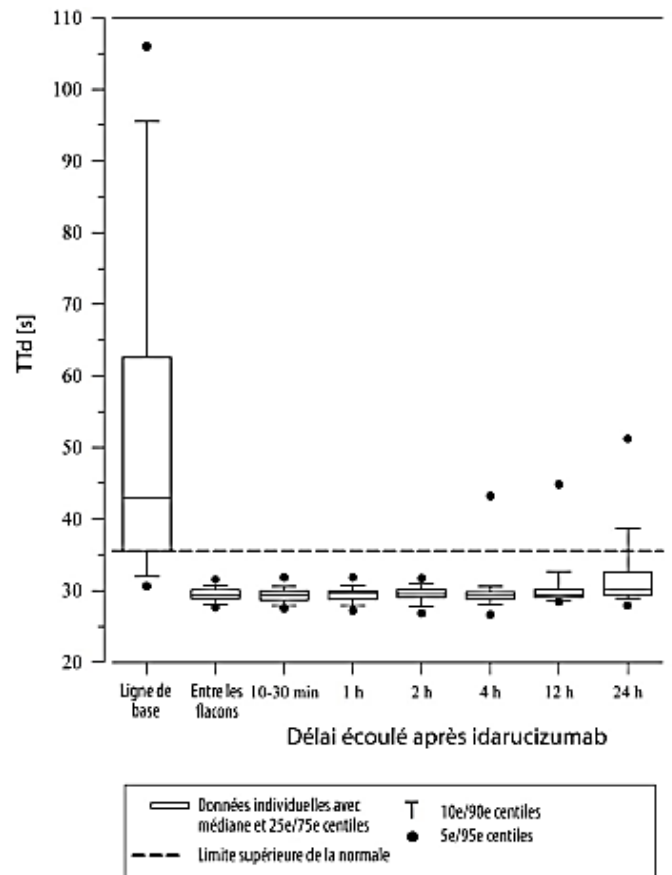


Changer pour un autre AOD

Les AOD : les antidotes

Contre le Pradaxa® : Idarucizumab (PRAXBIND®)

Figure 1 – Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran, déterminée par le TTd chez 90 patients de l'étude RE-VERSE AD



Autorisation Temporaire d'Utilisation chez les patients adultes traités par Pradaxa® (dabigatran étextilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ne pouvant pas être différée
- en cas de saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe

Posologie : 2 x 2,5g/50 ml



Recommandations de l'HAS (juillet 2014)

Fermeture percutanée de l'auricule gauche :

- ✓ FA non valvulaire
- ✓ CHAADS VASC > 4
- ✓ Avec Contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants

AVK vs APP en prévention secondaires des IC cryptogéniques avec FOP

Méta-analyse

- ✓ Données de 12 bases, 2385 patients
- ✓ 1581 sous AAP et 804 sous AVK
- ✓ Comparaison sur plusieurs critères :
 - CPJ : composite (récidive AVC, AIT, décès)
 - CSJ : survenue d'un AVC seul
- ✓ Pas de différence significative entre les groupes concernant :
 - le CPJ [HR = 0.76, 95% (CI) 0.52–1.12]
 - le CSJ [HR = 0.75, 95% CI 0.44–1.27]

FOP : CLOSE

Comparaison : fermeture (percutanée) FOP + AAP, AVK et AAP en prévention secondaire

Patients de 16 à 60 ans avec FOP patent ou FOP associé à un ASIA et IC (ou accident rétinien) cryptogénique

664 patients inclus

Essai multicentrique, randomisé, 3 groupes, essai de supériorité

Supériorité de la fermeture + AAP sur le ttt par AAP seul, et des AVK sur les AAP

Suivi des patients de décembre 2007 à décembre 2016, suivi moyen attendu = 5.6 ans

Critère principal : survenue d'un IC (quelle qu'en soit la gravité)

Critères de sécurité : complications liées à la procédure, complications hémorragiques majeures

Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial

Lancet Neurol 2015; 14: 361-67

*The CADISS trial investigators**

- 250 participants (118 D. carotidiennes, 132 D. vertébrales)
- 126 participants sous AAP vs 124 sous anticoagulants (AVK)
- CPJ : récurrence homolatérale (ou dans le territoire VB pour les dissections vertébrales) ou décès
- Récurrence (homolatérale) chez 4 patients : 3 sous AAP et 1 sous AVK ([OR] 0.335, 95% CI 0.006–4.233;p=0.63)
- Pas de décès
- Une HSA dans le groupe sous anticoagulants

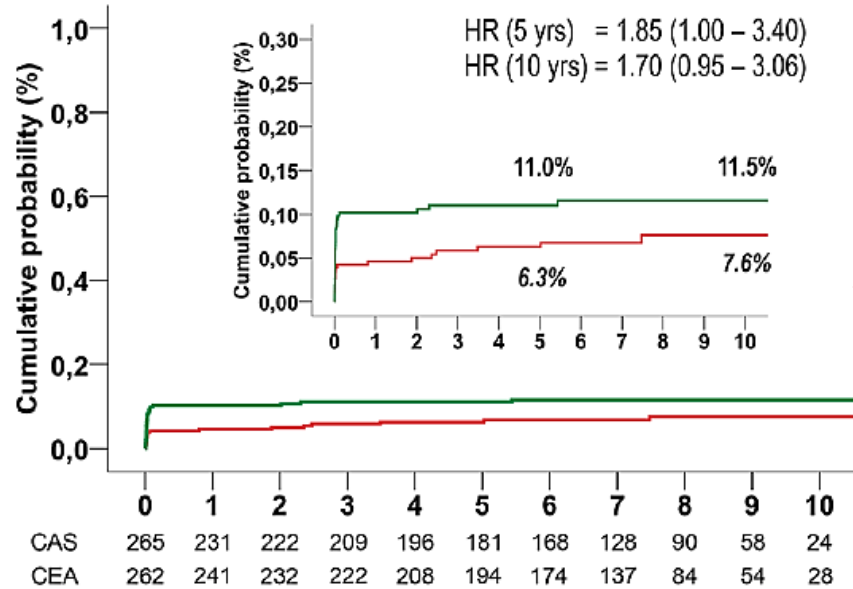
Pas de différence d'efficacité entre AAP et anticoagulants dans la prévention des AVC chez les patients avec des dissections artérielles symptomatiques

Angioplastie des artères cervicales

Suivi durant 5 à 9 ans des patients inclus dans EVA 3S

CPI composite : survenue d'un AVC ispatéral et décès/AVC per procédure

Any ipsilateral stroke or any procedural stroke or death



Risque cumulatif

- 11 % stenting vs 6,3 % endartériectomie (hazard ratio, 1.85; 1.00–3.40; $P=0.04$) à 5 ans
- 11.5% versus 7.6% (hazard ratio, 1.70; 0.95–3.06; $P=0.07$) à 10 ans

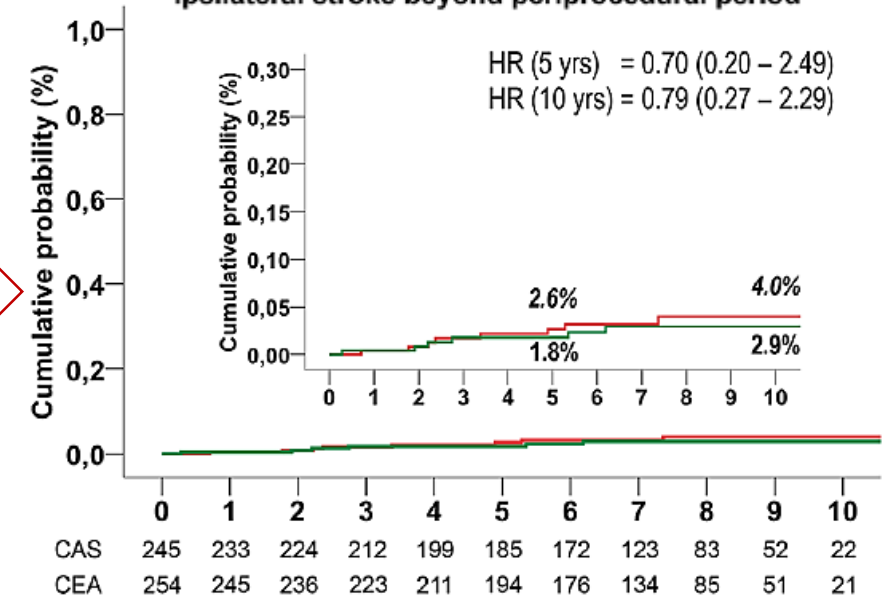
Les 2 techniques : risque similaire et faible à long terme de récurrence d'AVC homolatéral à distance de la procédure

Long-Term Follow-Up Study of Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis Trial

Jean-Louis Mas, MD; Caroline Arquizan, MD; David Calvet, PhD; Alain Viguier, MD; Jean-François Albucher, MD; Philippe Piquet, MD; Pierre Garnier, MD; Fausto Viader, MD; Maurice Giroud, MD; Hassan Hosseini, PhD; Grégoire Hinzelin, MD; Pascal Favrole, MD; Hilde Hénon, MD; Jean-Philippe Neau, MD; Xavier Ducrocq, MD; Raymond Padovani, MD; Loïc Milandre, MD†; François Rouanet, MD; Valérie Wolff, MD; Denis Saudeau, MD; Marie-Hélène Mahagne, MD; Denis Sablot, MD; Pierre Amarenco, MD; Vincent Larrue, MD; Bernard Beyssen, MD; Didier Leys, PhD; Thierry Moulin, MD; Michel Lièvre, MD; Gilles Chatellier, MD; on behalf of the EVA-3S Investigators

Stroke. 2014;45:2750-2756

Ipsilateral stroke beyond periprocedural period



Pour conclure

- ✓ La prise en charge de l'hypertension artérielle est essentielle
- ✓ Efficacité et sécurité des AOD comparable entre essai et vie réelle, avec des antidotes rapidement efficaces et bientôt disponibles
- ✓ Importance de rechercher une FA sur une longue période
- ✓ La fermeture percutanée de l'auricule gauche est une alternative intéressante
- ✓ AVK et AAP dans FOP : en attente de CLOSE
- ✓ Stenting vs endarteriectomie : tout réside dans la sécurité du geste
- ✓ AVK et AAP dans une dissection : pas de différence nette

