

► Actualités thérapeutiques

Prévention

Solène Moulin

- Pas de conflit d'intérêt



Plan

- **CARDIOEMBOLIQUE**
 - Reprise précoce versus tardive de l'anticoagulation dans l'AIC avec FA (ELAN trial)
- **ATHEROSCLEROSE**
 - Impact de l'athérosclérose sur le risque à 5 ans d'évènements vasculaires graves dans l'AIT et l'AIC mineur
 - Inhibiteur facteur XIa / colchicine
- **MALADIE des PETITES ARTERES**
 - Mononitrate d'isosorbide, cilostazol et leur association: effet sur l'atteinte cognitive et la dépendance dans l'AIC lacunaire (LACI 2 trial)
- **HEMORRAGIE INTRACEREBRALE**
 - Traitement anticoagulant après une HIC chez patient ayant une FA (COCROACH)
- **PROGRAMME DE SOIN ambulatoire structuré en post AVC (SANO trial)**



ORIGINAL ARTICLE

Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation

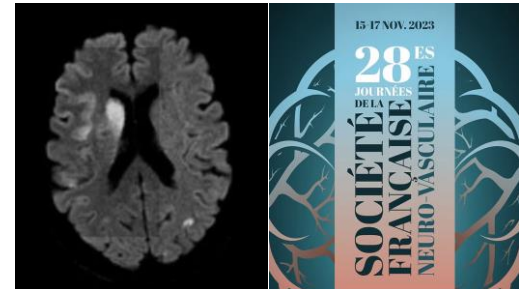
Background: Le délai d'introduction des AOD influence-t-il le risque de récurrence ischémique ou de saignement après un AIC?

AIM: Estimer l'effet et évaluer le degré de précision (intervalle de confiance) de ces estimations.

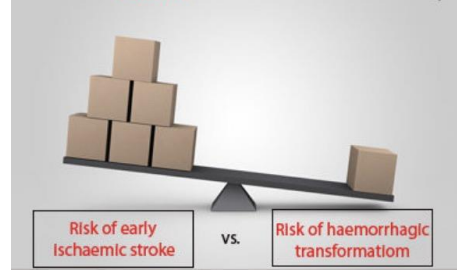
Octobre 2017-décembre 2022

Analyses:

Compte tenu du manque de données non biaisées, aucune hypothèse n'a été testée.

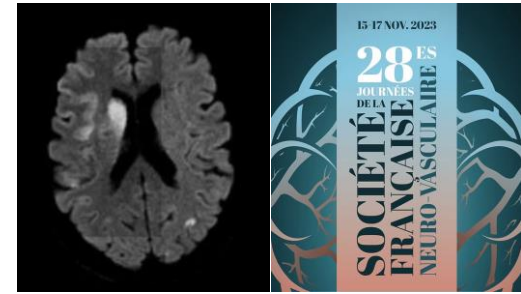


DOACs after **Ischaemic** stroke: Start treatment late or early?

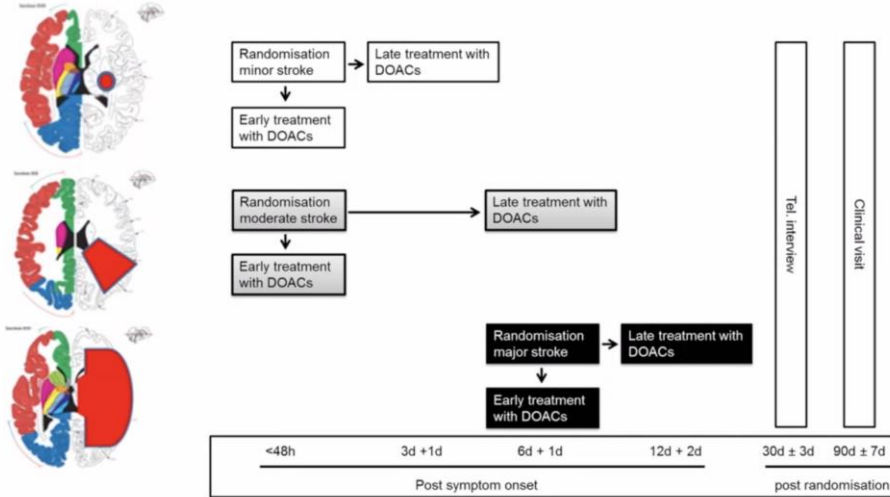


ORIGINAL ARTICLE

Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation



Trial flow chart



- Traitement précoce : Introduction de l'AOD **dans les 48h** après un AIC mineur à modéré et à **J6 ou J7** après un AIC majeur.
- Traitement tardif : Introduction de l'AOD à :
 - **J3 ou J4** après un AIC mineur,
 - **J6 ou J7** après un AIC modéré
 - **J12, 13 ou 14** après un AIC majeur

Critère de jugement primaire:

- Score composite: récurrence ischémique cérébrale, embolie systémique, saignement extracérébral majeur, HIC symptomatique, décès d'origine vasculaire
- A J30 après randomisation

ORIGINAL ARTICLE

Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation

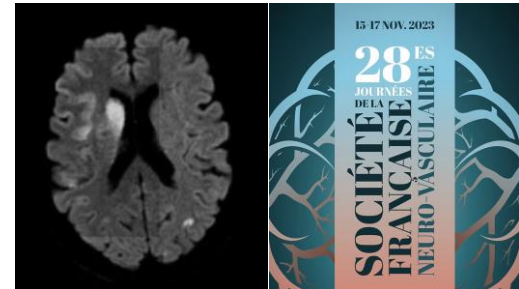
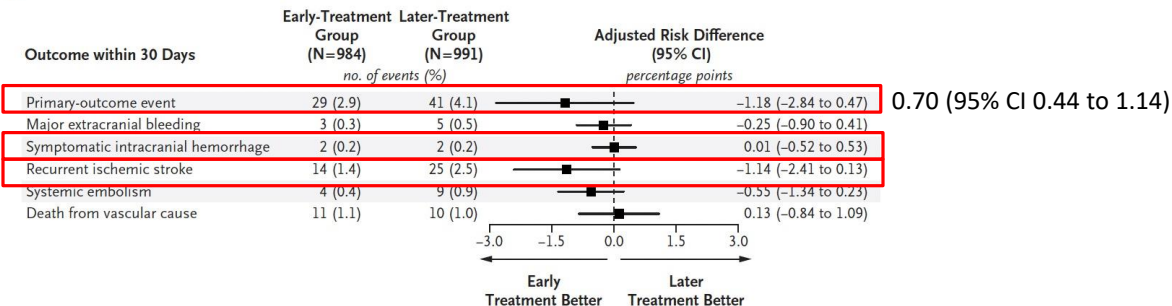


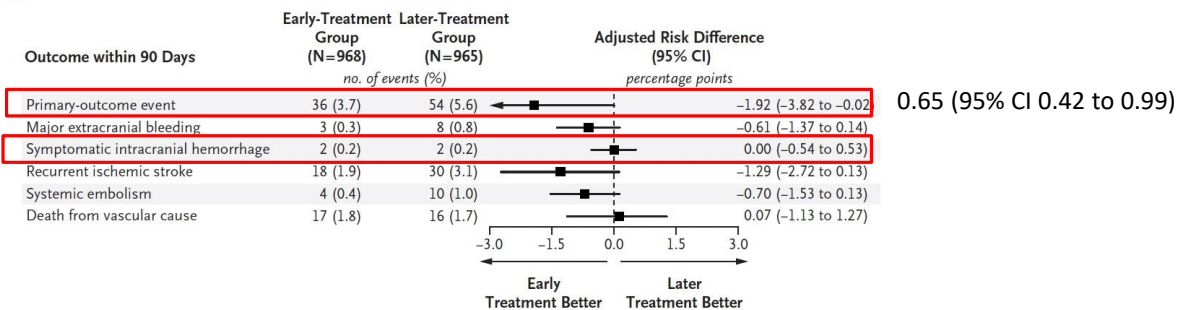
Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Early-Treatment Group (N=1006)	Later-Treatment Group (N=1007)
Median age (IQR) — yr	77 (70–84)	78 (71–84)
Female sex — no. (%)	459 (45.6)	456 (45.3)
Region — no. (%)		
Central Europe	615 (61.1)	618 (61.4)
United Kingdom and Ireland	249 (24.8)	250 (24.8)
Israel	17 (1.7)	17 (1.7)
India	26 (2.6)	29 (2.9)
Japan	99 (9.8)	93 (9.2)
Medical history — no. (%)		
Ischemic stroke	128 (12.7)	140 (13.9)
Transient ischemic attack	45 (4.5)	51 (5.1)
Systemic embolism	19 (1.9)	31 (3.1)
Hypertension	690 (68.6)	673 (66.8)
Myocardial infarction	80 (8.0)	87 (8.6)
Diabetes	185 (18.4)	161 (16.0)
Median CHA ₂ DS ₂ -VASc score (IQR)†	5 (4–6)	5 (4–6)
Prestroke score on the modified Rankin scale — no./total no. (%)‡§		
0–2	889/1005 (88.5)	898/1006 (89.3)
3–5	116/1006 (11.5)	108/1007 (10.7)
Stroke severity according to infarct size — no. (%)		
Minor	378 (37.6)	374 (37.1)
Moderate	399 (39.7)	397 (39.4)
Major	229 (22.8)	236 (23.4)
NIHSS score — median (IQR)¶		
At admission¶	5 (2–12)	5 (2–11)
At time of randomization	3 (1–6)	3 (1–6)
Initial treatment for stroke — no./total no. (%)¶		
Thrombolysis	391/986 (39.7)	377/987 (38.2)
Thrombectomy	207/986 (21.0)	232/987 (23.5)

A



B

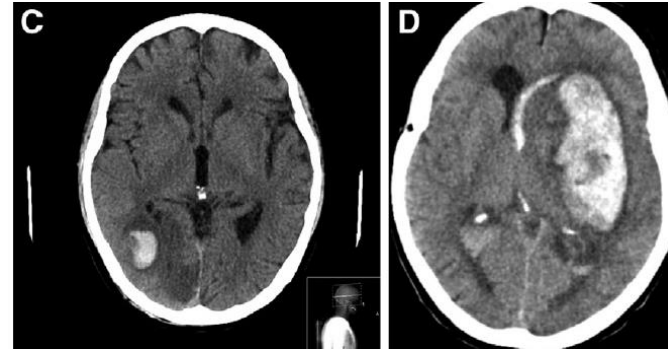
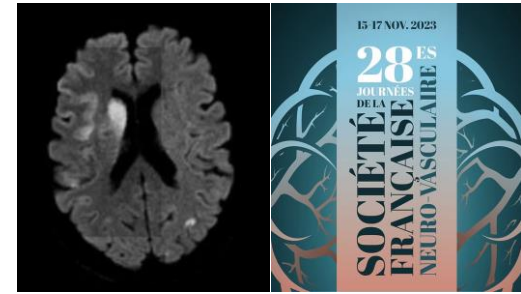


ORIGINAL ARTICLE

Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation

Limites:

- Exclusion des patients sous anticoagulants à l'admission
- Exclusion des patients PH1/PH2
- Score NIHSS médian bas
- Pas d'adjudication centrale



Von Kummer et al, Stroke, 2015

=> Introduction précoce d'un traitement anticoagulant apparait raisonnable si indiqué



Effect of atherosclerosis on 5-year risk of major vascular events in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: an international prospective cohort study

Philippa C Lavallée, Hugo Charles, Gregory W Albers, Louis R Caplan, Geoffrey A Donnan, José M Ferro, Michael G Hennerici, Julien Labreuche, Carlos Molina, Peter M Rothwell, Philippe Gabriel Steg, Pierre-Jean Touboul, Shinichiro Uchiyama, Éric Vicaut, Lawrence K S Wong, Pierre Amarenco, on behalf of the TIAregistry.org Investigators*



- TIA registry.org: registre international prospectif et observationnel
- 61 centres spécialisés, 21 pays
- Score ASCOD:
 - A0: pas d'athérosclérose
 - A1 ou A2: athérosclérose ipsilatérale à la lésion ischémique
 - A3: athérosclérose d'autres territoires
 - A9: athérosclérose non évaluée

- Critère de jugement primaire:
=> score composite : AVC non fatal, SCA non fatal, mort cardiovasculaire dans les 5 ans

- 3847 patients issus de 42 centres
- 87.9% avaient un suivi à 5 ans (médiane 92.3% [IQR 83.4–97.8] per centre)
 - A0: 36.5%
 - A1 ou A2: 25.9%
 - A3: 28.8%
 - A9: 8.9%

Résultats

	A1 or A2		A1, A2, or A3	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Age, per 10 years increase	1.45 (1.32-1.58)	<0.0001	1.51 (1.41-1.63)	<0.0001
Dyslipidaemia	2.21 (1.79-2.73)	<0.0001	1.80 (1.53-2.12)	<0.0001
Hypertension	1.99 (1.59-2.48)	<0.0001	1.84 (1.54-2.18)	<0.0001
Acute infarction				
None	1 (ref)	..	1 (ref)	..
Single	1.28 (1.03-1.58)	0.023	1.27 (1.07-1.51)	0.0068
Multiple	2.50 (1.92-3.26)	<0.0001	1.90 (1.51-2.40)	<0.0001
Systolic blood pressure, per 24 mm Hg increase	1.27 (1.11-1.46)	0.0005	1.13 (1.01-1.27)	0.028
Diastolic blood pressure, per 13 mm Hg increase	0.80 (0.70-0.91)	0.0008	0.90 (0.81-1.00)	0.041
Male sex	1.50 (1.23-1.83)	<0.0001	1.27 (1.08-1.49)	0.0045
Regular physical activity	0.82 (0.57-0.90)	0.0045	0.75 (0.63-0.91)	0.0030
Regular alcohol consumption	1.25 (1.03-1.53)	0.023
Smoking cigarettes				
Never	1 (ref)	..	1 (ref)	..
Former	1.61 (1.27-2.04)	<0.0001	1.65 (1.36-2.01)	<0.0001
Current	2.08 (1.61-2.68)	<0.0001	1.97 (1.60-2.43)	<0.0001
BMI*	0.96 (0.94-0.98)	0.0006
Diabetes and atherosclerotic dyslipidaemia	1.81 (1.20-2.74)	0.0047	1.49 (1.04-2.13)	0.028
Hosmer-Lemeshow test†	0.78 (0.55-0.89)	..	0.78 (0.68-0.94)	..
C statistic‡	0.75 (0.74-0.76)	..	0.72 (0.72-0.73)	..

Lavallée P et al., Lancet Neurol 2023

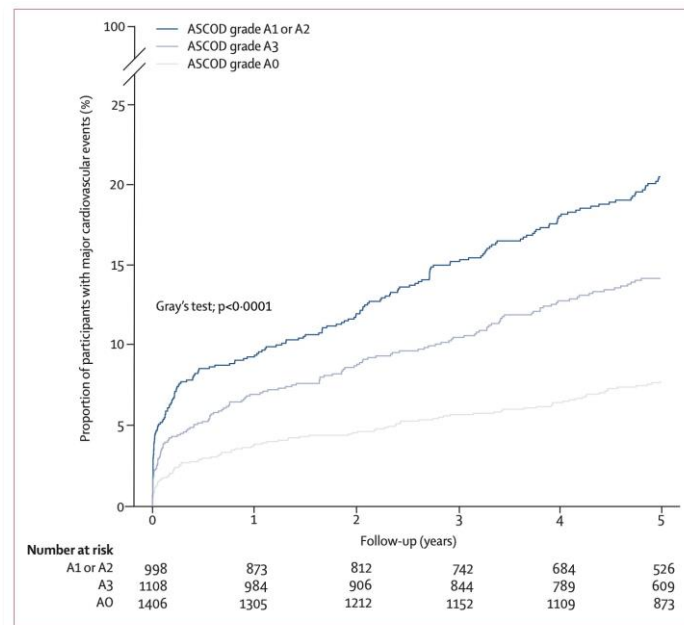


Figure: 5-year cumulative incidence of major cardiovascular events by ASCOD atherosclerosis grade. A1 or A2 denotes atherosclerotic stenosis ipsilateral to the cerebral ischaemia; A3 denotes atherosclerosis of any degree in any vascular beds but without ipsilateral stenosis; and A0 denotes no atherosclerosis. ASCOD=atherosclerosis, small vessel disease, cardiac pathology, other causes, and dissection.

Taux d'évènement à 5 ans:

- A0: 7.7% (95% CI 6.3–9.2; 101 events)
- A1 ou 2: 19.8% (17.4–22.4; 189 events)
- A3: 13.8% (11.8–16.0; 144 events)

Implications

- Contrôle de l'athérosclérose plus agressif
- Importance du suivi à long terme
- Futurs essais évaluant les thérapeutiques visant les complications de l'athérosclérose:
 - **Processus thrombotiques :**
Anticoagulants
 - **Infiltration lipidiques de la plaque:**
Agent hypolipémiant
 - **Inflammation de la plaque:** anti-inflammatoire

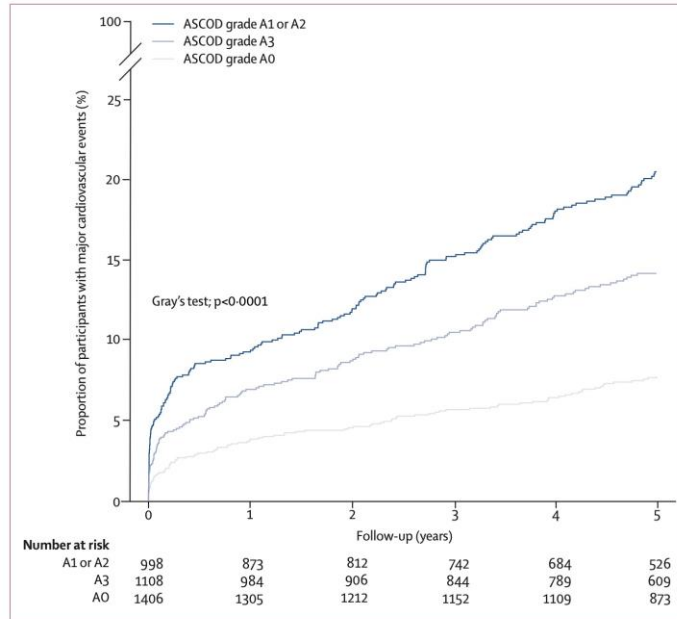


Figure: 5-year cumulative incidence of major cardiovascular events by ASCOD atherosclerosis grade
A1 or A2 denotes atherosclerotic stenosis ipsilateral to the cerebral ischaemia; A3 denotes atherosclerosis of any degree in any vascular beds but without ipsilateral stenosis; and A0 denotes no atherosclerosis. ASCOD=atherosclerosis, small vessel disease, cardiac pathology, other causes, and dissection.

Rôle majeur de l'inflammation dans les complications de l'athérosclérose



- ❑ **ESSAI CANTOS** : Canakinumab visant l'IL 1 β . Patients ayant un ATCD d'IDM. Réduction de 15% du risque évènements vasculaires majeurs.
- ❑ **ESSAI COLCOT**: 4775 patients inclus dans les 30j après un SCA. Colchicine vs placebo. RRR 23% pour le critère de jugement primaire.
- ❑ **ESSAI LODOCO-2**: 5522 patients avec cardiopathie ischémique. Colchicine vs placebo. RRR 21% pour le critère de jugement primaire.

Ridker PM et al, NEJM, 2017
Tardif JC NEJM 2019
Nidorf SM, NEJM, 2020

4.10. Anti-inflammatory therapy

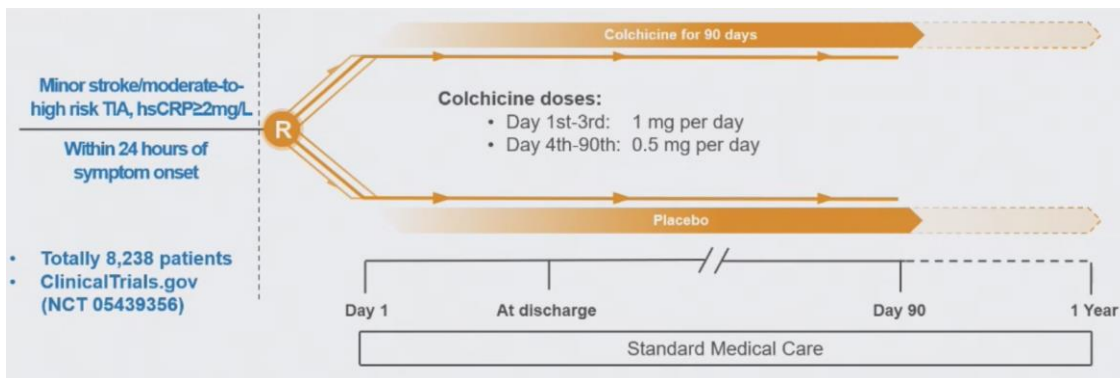
Recommendation for anti-inflammatory therapy

Recommendation	Class ^a	Level ^b
Low-dose colchicine (0.5 mg <i>o.d.</i>) may be considered in secondary prevention of CVD, particularly if other risk factors are insufficiently controlled or if recurrent CVD events occur under optimal therapy. ^{85,86}	IIb	A

© ESC 2021

Colchicine in High-risk Patients with Acute Minor-to-moderate Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE-3)

- Design:
 - Essai randomisé multicentrique contre placebo, double-aveugle
 - AIC mineur à modéré (NIHSS ≤ 5) ou AIT à haut risque (ABCD²score ≥ 4) et hsCRP ≥ 2 mg/L
 - Objectif primaire: évaluer l'efficacité et la sécurité de la colchicine faible dose vs placebo sur le risque de récurrence d'AVC à 90j.

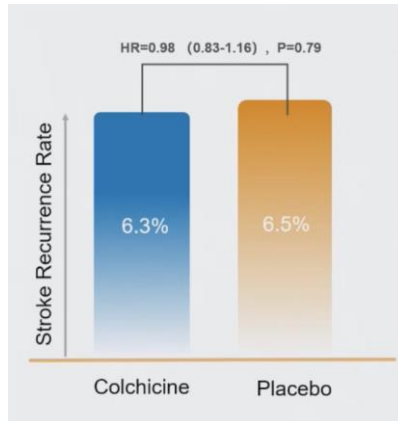


Wang J et al, IJS 2023
WSC 2023

Colchicine in High-risk Patients with Acute Minor-to-moderate Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE-3)

• Résultats:

- 8343 patients
- Pas d'effet de la colchicine sur la récurrence d'AVC 264 vs 270 HR 0.98 (0.83-1.16) p=0.79



- Pas de problème de sécurité
- Analyses de sous groupe:
 - Possible bénéfique chez les patients < 65 ans
 - Possible bénéfique dans les sténoses IC symptomatiques
- Limites:
 - Traitement court (3 mois versus 22 mois COLCOT et LODOCO 2)
 - Réponse \neq colchicine entre cœur et cerveau
 - Nouveaux essais nécessaires

RIISC THETIS



- Evaluation of low dose colchicine and ticagrelor in the long-term prevention of ischemic stroke in patients with stroke due to atherosclerosis

Objectif: Evaluer l'efficacité à long terme de la COLCHICINE à faible dose et du ticagrélol 90 mg x2/j sur la réduction de plusieurs événements vasculaires majeurs.

Etude de phase 3 multicentrique, contrôlée, randomisée en plan factorielles 2 x 2.

Participants: Athérosclérose ipsilatérale documentée (sténose supérieure ou égale à 30 % plaque de l'ARC aortique > 4 mm < 4 mm avec un thrombus mobile)

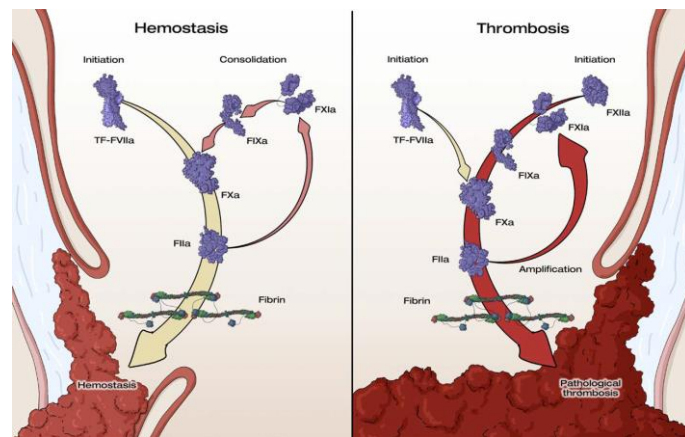
Critère d'évaluation principal: score composite (AVC ischémique non mortel ou AVC hémorragique non mortel ou AVC indéterminé, infarctus du myocarde non mortels, revascularisation coronarienne ou carotidienne urgente suite à de nouveaux symptômes, mort vasculaire, mort subite)

Durée : 36 à 60 mois.

Inhibiteur du facteur XI A

Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial

Ashtan Shoamaneh, Hardi Mundl, Eric E Smith, Jaime Masjuan, Ivan Milanov, Teruyuki Hirano, Alina Agafina, Bruce Campbell, Valeria Caso, Jean-Louis Mas, Qiang Dong, Peter Turcani, Hanne Christensen, Jose M Ferro, Roland Veltkamp, Robert Mikulik, Gian Marco De Marchis, Thompson Robinson, Robin Lemmens, Adam Stepien, Stefan Greisenegger, Risto Roine, Laszlo Csiba, Pooja Khatri, Jonathan Coutinho, Arne G Lindgren, Andrew M Demchuk, Pablo Colorado, Bodo Kirsch, Christoph Neumann, Laura Heenan, Lizhen Xu, Stuart J Connolly, Robert G Hart, for the PACIFIC-Stroke Investigators



Greco et al., Circulation 2023

- **Pas de réduction dose dépendante du critère de jugement principal**
- **Pas d'augmentation significative du nombre d'événements hémorragiques**
- **Analyses secondaires: Résultat significatif en faveur d'une réduction du critère composite principal dans le groupe Asundexian 50 mg (HR 0,64, IC 95% : 0,41 – 0,98).**

	Placebo (n=456)	Asundexian 10 mg group (n=455)	Asundexian 10 mg vs placebo	Asundexian 20 mg group (n=450)	Asundexian 20 mg vs placebo	Asundexian 50 mg group (n=447)	Asundexian 50 mg vs placebo
Primary outcome							
Ischaemic stroke or covert infarcts*	87 (19%)	86 (19%)	0.99 (0.79-1.24)	99 (22%)	1.15 (0.93-1.43)	90 (20%)	1.06 (0.85-1.32)
Secondary outcomes							
Components of the primary outcome*							
Incident covert brain infarcts on MRI†	64 (14%)	63 (14%)	0.99 (0.75-1.30)	74 (16%)	1.17 (0.90-1.51)	74 (17%)	1.17 (0.91-1.52)
Recurrent symptomatic ischaemic stroke*	23 (5%)	24 (5%)	1.05 (0.66-1.67)	25 (6%)	1.10 (0.69-1.75)	17 (4%)	0.75 (0.45-1.26)
Efficacy outcomes‡							
Recurrent symptomatic ischaemic strokes‡	28 (6%)	26 (6%)	0.93 (0.59-1.45)	26 (6%)	0.94 (0.60-1.47)	22 (5%)	0.80 (0.50-1.27)
Any recurrent strokes	30 (7%)	26 (6%)	0.86 (0.56-1.34)	26 (6%)	0.88 (0.56-1.36)	25 (6%)	0.85 (0.54-1.32)
Disabling stroke (mRS score of ≥4)§	3 (1%)	5 (1%)	1.67 (0.50-5.55)	5 (1%)	1.69 (0.51-5.62)	1 (<1%)	0.34 (0.05-2.27)
Recurrent symptomatic ischaemic stroke, vascular death, or myocardial infarction‡	35 (8%)	33 (7%)	0.94 (0.63-1.40)	30 (7%)	0.87 (0.58-1.30)	33 (7%)	0.96 (0.64-1.43)
Recurrent symptomatic ischaemic stroke, incident covert brain infarct on MRI, cardiovascular death, myocardial infarction and systemic embolism*	79 (17%)	80 (18%)	0.95 (0.76-1.20)	87 (19%)	1.06 (0.85-1.33)	81 (18%)	1.03 (0.82-1.30)
All-cause mortality§	10 (2%)	10 (2%)	1.00 (0.48-2.09)	6 (1%)	0.60 (0.26-1.41)	17 (4%)	1.72 (0.89-3.32)
Post-hoc exploratory outcomes‡							
Transient ischaemic attack	11 (2%)	10 (2%)	0.91 (0.44-1.87)	2 (<1%)	0.18 (0.05-0.64)	2 (<1%)	0.18 (0.05-0.65)
Recurrent symptomatic ischaemic stroke or transient ischaemic attack	38 (8%)	35 (8%)	0.92 (0.63-1.35)	28 (6%)	0.74 (0.49-1.12)	24 (5%)	0.64 (0.41-0.98)

- 1808 patients
- 67 ans (37 % de femmes)

Shoamaneh et al., Lancet Neurol 2022

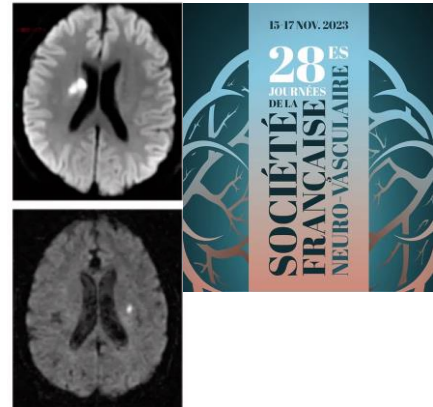
Inhibiteur du facteur XI A



- OCEANIC STROKE
- Etude de phase 3: étudier l'efficacité et la sécurité de l'inhibiteur du FXIa Asundexian (BAY 2433334) comparé au placebo chez des patients ayant présenté un AIC non cardioembolique mineur ou AIT à haut risque.
- Objectif d'efficacité: Démontrer la supériorité de l'ASUNDEXIAN
- Objectif de sécurité: Incidence de saignement majeur Asundexian vs placebo selon la classification ISTH
- Population: Traitement débuté dans les 72 heures du début des symptômes. Preuve d'athérosclérose cérébrovasculaire ou systémique.
- Endpoint: Time from treatment assignment to first occurrence of ischemic stroke

Isosorbide Mononitrate and Cilostazol Treatment in Patients With Symptomatic Cerebral Small Vessel Disease

The Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Randomized Clinical Trial



Objectif: tester faisabilité, tolérance, sécurité et effets à 1 an du mononitrate d'isosorbide et du cilostazol, seuls ou en association sur le pronostic vasculaire, fonctionnel et cognitif dans l'AIC lacunaire

Méthodes:

ECR

AIC lacunaire clinique

Compatible IRMc/TDMc

Indépendant (mRS<3)

Pas de limite de temps après l'AVC

363 patients/ 4 groupes :

- **MNIS (40-60mg/d)**
- **cilostazol (200mg/d)**
- **MNIS-cilostazol (40-60 and 200 mg/d)**
- **no study drug.**

Critères de jugement:

Primaire: faisabilité

Efficacité: score composite (récidive, IDM, mRS, cognition)

Sécurité: décès, hémorragie

Statistiques

En intention de traiter

Factoriel:

MNIS vs pas d'MNIS

Clz vs pas de Clz

2 traitements vs aucun

Evaluations cognitives:

MoCA and t-MoCA, TICS-M

Fluence verbale, trails B

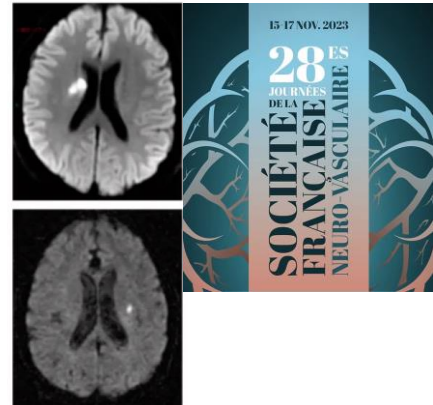
Diagnostic clinique de démence

IQCODE

J0, J180, J365

Isosorbide Mononitrate and Cilostazol Treatment in Patients With Symptomatic Cerebral Small Vessel Disease

The Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Randomized Clinical Trial



Définition troubles cognitifs:

T-MoCA < 20 or TICS-m < 25

Pas d'incapacité fonctionnelle

=> Échelle ordinale 7 niveaux

• Résultats

Diagnostic and Statistical Manual version 5 dementia/major neurocognitive diagnoses

Primary category	Operationalisation	Sub-category	Operationalisation
Normal cognition	No evidence of cognitive impairment (T-MoCA: 20–22 OR TICSm: 25–39)	Normal	
Minor Neurocognitive disorder (mild cognitive impairment)	Evidence of cognitive impairment (T-MoCA: 15–19 OR TICSm: 17–24) AND No evidence of functional impairment (mRS < 2 OR no change in mRS if pre-stroke mRS > 1)	Single domain	Scores are reduced by >1 point in only one cognitive domain of T-MoCA or TICSm
Dementia	Clinical diagnosis made independent of study Any clinical diagnosis of dementia made by memory clinic (or equivalent, this would include primary care) Any recording of dementia on death certification Any prescription of cholinesterase inhibitor or memantine OR Pre-stroke dementia (Baseline assessment IQCODE > 3.6 AND MoCA < 23) OR In-study evidence of persisting multi-domain cognitive impairment (T-MoCA score < 19 OR TICSm < 24 on more than one annual follow-up) and Evidence of functional impairment (mRS ≥ 2 or IQCODE > 3.6 at final follow-up)	Multi domain	Scores are reduced by >1 point in more than one cognitive domain of T-MoCA or TICSm
		Mild	Cognitive impairments (T-MoCA 15–19 OR TICSm 17–23)
		Moderate	Minimal functional problems (mRS < 3) More severe cognitive impairments* (T-MoCA 10–14 OR TICSm 12–16)
		Severe	More limiting function (mRS 3 or 4) AND [Barthel > 60 (if available)] Severest cognitive impairments (T-MoCA < 10 OR TICSm < 12)
Death		Death	Most limited function Care-home admission OR (mRS 4,5 OR Barthel < 60) OR Any NPI Q item score of 3

Measure	Metric	N	Achieved
Recruitment	400 patients		363/400 (90.8%)
Primary Retention at 1 year	>95%	363	358 (98.6%)
Secondary Tolerability	>=75% on at least half dose	272	257 (94.5%)
..ISMN alone		90	86 (95.6%)
..cilostazol alone		91	87 (95.6%)
..Both ISMN and cil		91	84 (92.3%)
Safety Haemorrhage		358	4 (1.1%)
...Extracranial		358	4 (1.1%)
...Intracranial		358	0 (0.0%)
Death	<2%	358	4 (1.1%)

Isosorbide Mononitrate and Cilostazol Treatment in Patients With Symptomatic Cerebral Small Vessel Disease

The Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Randomized Clinical Trial

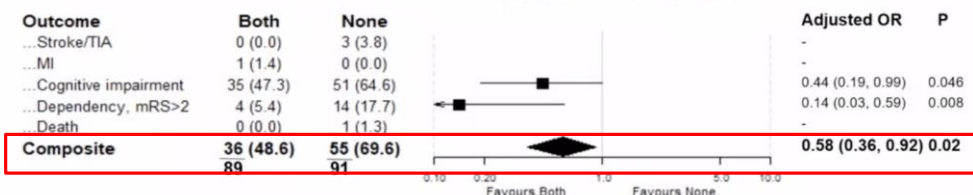
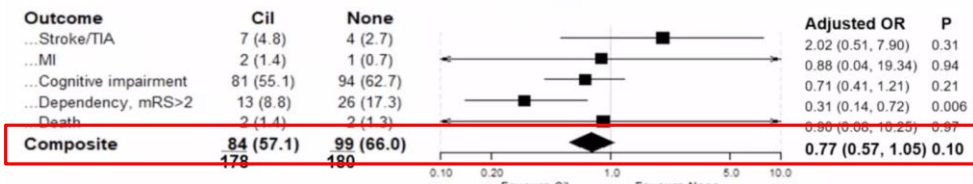
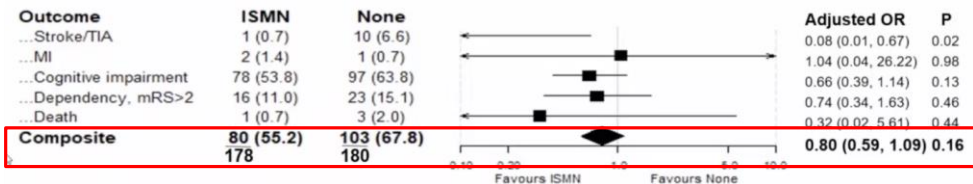
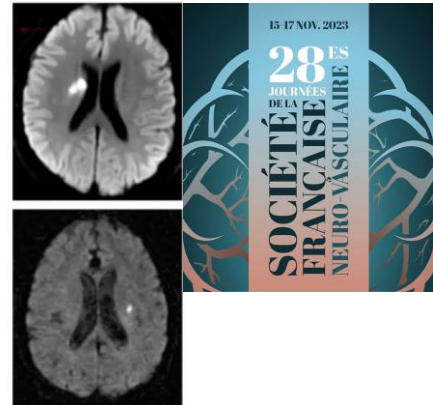
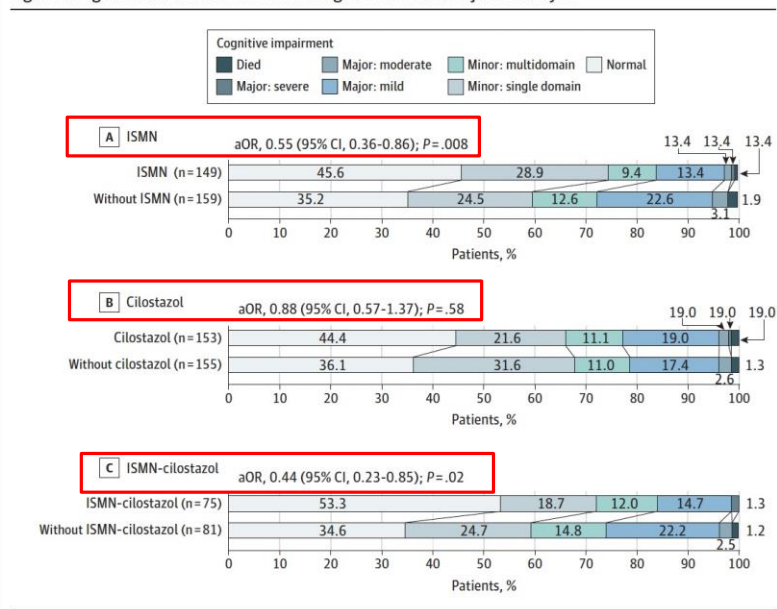


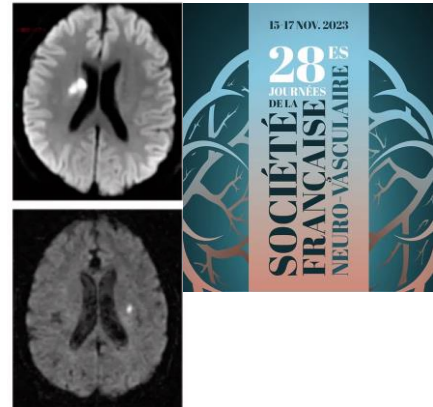
Figure 2. Cognition at 12 Months Assessed Using 7-Level Ordinal Adjusted Analysis



Isosorbide Mononitrate and Cilostazol Treatment in Patients With Symptomatic Cerebral Small Vessel Disease

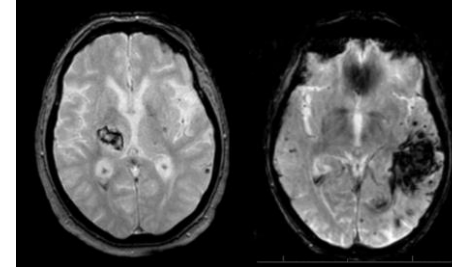
The Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Randomized Clinical Trial

- Faisabilité, observance et tolérance validées
- Limites:
 - Essai en ouvert
 - Durée d'évaluation relativement courte
 - Données manquantes
 - Manque de puissance
- Une amélioration de la fonction endothéliale pourrait diminuer les complications post AIC lacunaire incluant la cognition
- Nécessité de confirmer les résultats dans un effet de phase III LACI III en cours



Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials

Rustam Al-Shahi Salman, Jacqueline Stephen, Jayne FTierney, Steff C Lewis, David E Newby, Adrian R Parry-Jones, Philip M White, Stuart J Connolly, Oscar R Benavente, Dar Dowlatsahaj, Charlotte Cordonnier, Catherine M Viscoli, Kevin N Sheth, Hooman Kamel, Roland Veltkamp, Kristin T Larsen, Jeannette Hofmeijer, Henk Kerkhoff, Floris H B M Schreuder, Ashkan Shoamanesh*, Catharina J M Klijn*, H Bart van der Worp*, for the Collaboration of Controlled Randomised Trials of Long-Term Oral Antithrombotic Agents After Spontaneous Intracranial Haemorrhage (COCROACH)†



Background:

- 1/5 présentant une HIC ont une FA
 - Réduction du risque d'ischémie cérébrale sous AC
 - Etudes observationnelles :
 - Diminution du risque TE cérébral et extracérébral
 - Diminution de la mortalité
 - Amélioration du pronostic fonctionnel
- ⇒ Mais nombreux biais!!!!
- ⇒ Méta-analyse de données individuelles prospective



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Cochrane Database of Systematic Reviews

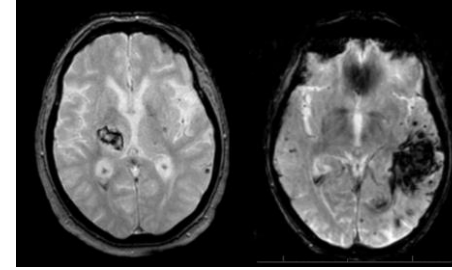
[Intervention Review]

Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage

Estimer les effets de débiter versus éviter un traitement anticoagulant oral chez les patients survivant à une HIC ayant une FA

Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials





Rustam Al-Shahi Salman, Jacqueline Stephen, Jayne FTierney, Steff C Lewis, David E Newby, Adrian R Parry-Jones, Philip M White, Stuart J Connolly, Oscar R Benavente, Dar Dowlatsahaj, Charlotte Cordonnier, Catherine M Viscoli, Kevin N Sheth, Hooman Kamel, Roland Veltkamp, Kristin T Larsen, Jeannette Hofmeijer, Henk Kerkhoff, Floris H B M Schreuder, Ashkan Shoamaneh*, Catharina J M Klijn*, H Bart van der Worp*, for the Collaboration of Controlled Randomised Trials of Long-Term Oral Antithrombotic Agents After Spontaneous Intracranial Haemorrhage (COCROACH)†



• Méthodes:

- Méta-analyse prospective
- Inclusion des essais randomisés :
 - Patients devaient être assignés soit à une mise sous AC soit éviter tout traitement AC
 - Outil Cochrane sur le risque de biais
- Critères de jugement primaire:
 - Survenue AVC, Décès par AVC ou cause cardiovasculaire

• 412 participants

RCT	Participants	Intervention (débuter AC)	Comparateur	Ratio	Critère de jugement primaire	Suivi
	HIC>24h Âge>17 ans n=201	AOD ou AVK (n=100)	AAP ou pas de traitement antithrombotique (n=101)	1:1	Récidive HIC symptomatique	>12 mois
	HIC associée aux AC 7-90j après Age>17 ans	Apixaban (n=50)	AAP ou pas de traitement antithrombotique (n=51)	1:1	Mort vasculaire ou AVC non fatal	>6mois
	HIC>14j, âge>44 ans (n=30)	AOD (n=21)	Aspirine (n=9)	2:1	Récidive d'AVC	>6 mois
	Age>80 ans (n=80)	Edoxaban, faible dose (n=492 (41))	Placebo (n=492 (39))	1:1	AVC ou embolie systémique	4 semaines

Adapté présentation R.Al Shahi Salman, WSC 2023

=> Hétérogénéité justifie une méta-analyse de donnée individuelles

Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials

Rustam Al-Shahi Salman, Jacqueline Stephen, Jayne FTierney, Steff CLewis, David E Newby, Adrian R Parry-Jones, Philip M White, Stuart J Connolly, Oscar R Benavente, Dar Dowlatshahi, Charlotte Cordonnier, Catherine M Viscoli, Kevin N Sheth, Hooman Kamel, Roland Veltkamp, Kristin TLarsen, Jeannette Hofmeijer, Henk Kerkhoff, Floris H B M Schreuder, Ashkan Shoamanesh*, Catharina J M Klijn*, H Bart van der Worp*, for the Collaboration of Controlled Randomised Trials of Long-Term Oral Antithrombotic Agents After Spontaneous Intracranial Haemorrhage (COCROACH)†

	Start oral anticoagulation (n=212)	Avoid oral anticoagulation (n=200)
Primary outcome		
Any stroke or cardiovascular death	29 (14%)	43 (22%)
Secondary outcomes		
Ischaemic major adverse cardiovascular events	9 (4%)	38 (19%)
Ischaemic stroke	9 (4%)	31 (16%)
Systemic arterial embolism	0	0
Pulmonary embolism	0	4 (2%)
Myocardial infarction	0	4 (2%)
Haemorrhagic major adverse cardiovascular events	15 (7%)	9 (5%)
Intracranial haemorrhage	12 (6%)	5 (3%)
Major extracranial haemorrhage	3 (1%)	4 (2%)
Death from any cause	38 (18%)	29 (15%)
Cardiovascular death	17 (8%)	12 (6%)
Death from any other cause	21 (10%)	17 (9%)
Death or dependence (modified Rankin Scale score 3–6) after 1 year*	78 (53%)	74 (51%)

Data are n (%). *Data were available for 147 participants who started oral anticoagulation and 145 participants who avoided oral anticoagulation in APACHE-AF, NASPAF-ICH, and SoSTART (appendix p16).

Table 2: Frequencies of the first occurrence of outcome events during follow-up in all included trials

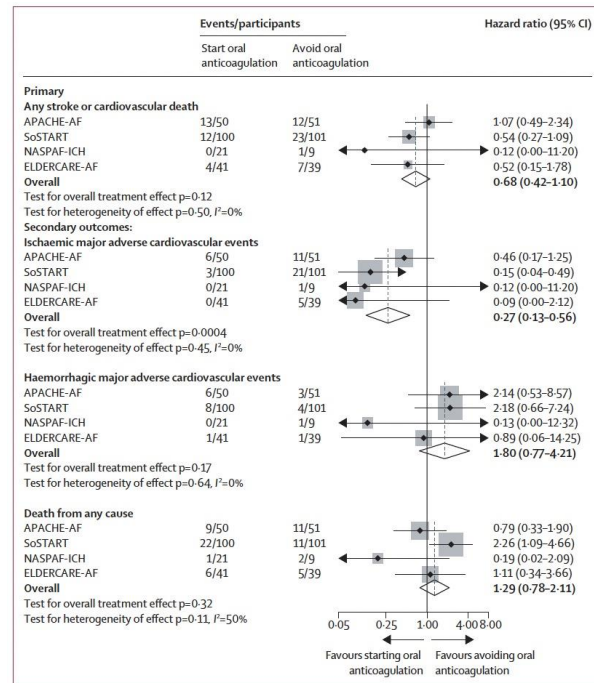
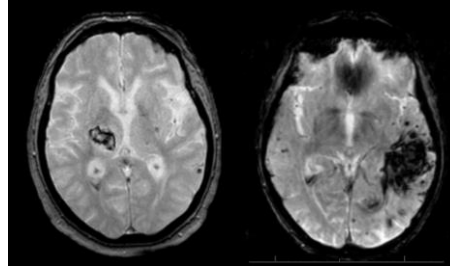


Figure 2: Effect of starting versus avoiding oral anticoagulation for atrial fibrillation after intracranial haemorrhage on primary and secondary outcomes, using individual participant data from four trials

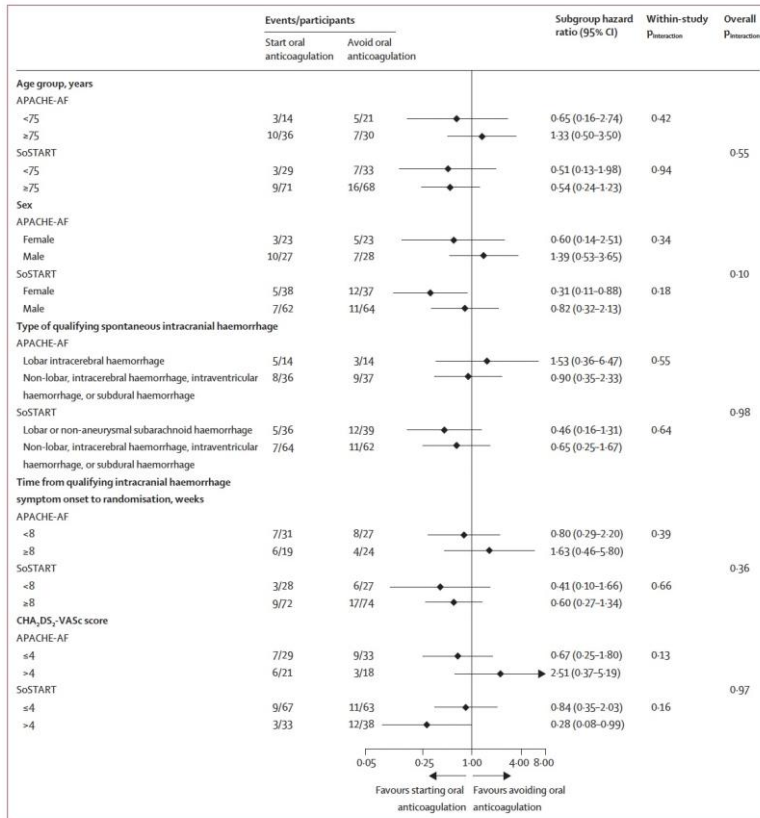
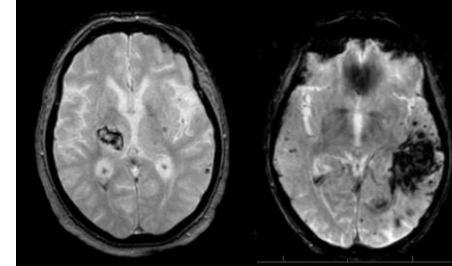


Figure 3: Subgroup analysis of the effect of starting versus avoiding oral anticoagulation for atrial fibrillation after intracranial haemorrhage on any stroke or cardiovascular death, using individual participant data from SoSTART and APACHE-AF

CONCLUSION

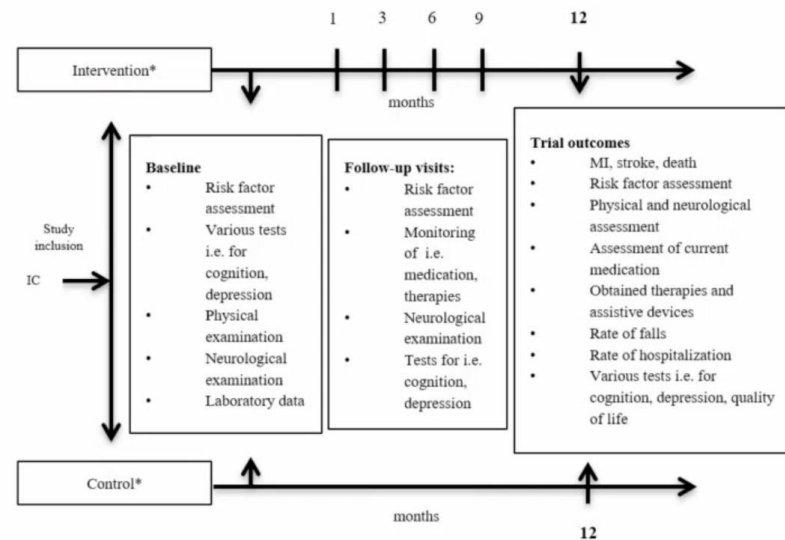
- **Effet net incertain** sur la survenue d'AVC/décès cause cardiovasculaire
- **Efficacité**: réduit le nombre d'évènement ischémique majeur
- **Sécurité**: effet incertain sur le nombre d'évènement majeur hémorragique
- **Limites**:
 - Traitement en ouvert dans 3/4 des essais
 - Design différents
 - Manque de puissance pour déterminer les effets dans différents sous-groupes
- Besoin de plus de preuves pour informer correctement les patients (**randomiser+++ A3ICH**)

The structured ambulatory post-stroke care program for outpatient aftercare in patients with ischaemic stroke in Germany (SANO): an open-label, cluster-randomised controlled trial

Christopher J Schwarzbach*, Felizitas Anna Eichner*, Viktoria Rücker, Anna-Lena Hofmann, Moritz Keller, Heinrich J Audebert, Stephan von Bandemer, Stefan T Engelter, Dieter Geis, Klaus Gröschel, Karl Georg Haeusler, Gerhard F Hamann, Andreas Meisel, Dirk Sander, Martha Schutzmeier, Roland Veltkamp, Peter Ulrich Heuschmann*, Armin J Grau*, for the SANO study group†



- Objectif: comparer l'efficacité d'un programme de soin post AVC structuré ambulatoire versus soin classique sur la récurrence, la mortalité et le contrôle des FRV à **12 mois**
- Essai contrôlé randomisé en cluster
- Allemagne
- Dans les 12j suivant l'AVC
- 30 clusters: 15 dans le groupe intervention/15 dans le groupe contrôle
- Critère de jugement primaire (composite): récurrence d'AVC, IDM, décès



Groupe interventionnel: éléments organisationnels, éléments centrés sur le patient

The structured ambulatory post-stroke care program for outpatient aftercare in patients with ischaemic stroke in Germany (SANO): an open-label, cluster-randomised controlled trial

Christopher J Schwarzbach*, Felizitas Anna Eichner*, Viktoria Rücker, Anna-Lena Hofmann, Moritz Keller, Heinrich J Audebert, Stephan von Bandemer, Stefan T Engelter, Dieter Geis, Klaus Gröschel, Karl Georg Haeusler, Gerhard F Hamann, Andreas Meisel, Dirk Sander, Martha Schutzmeier, Roland Veltkamp, Peter Ulrich Heuschmann*, Armin J Grau*, for the SANO study group†



• Résultats

- 2800 patients
- Janvier 2010-Décembre 2020
- Age moyen: 67 +/-11
- 38% de femmes; NIHSS =1 (0-3)
- FRV comparable dans les 2 groupes

	Control group (n=1283)	Intervention group (n=1203)	OR (95% CI)	aOR (95% CI)
Combined primary endpoint*				
Modified intention-to-treat analysis	80 (6.2%)	64 (5.3%)	0.80 (0.49-1.30)	0.95 (0.54-1.67)
Per-protocol analysis	76/1194 (6.4%)	57/1146 (5.0%)	0.72 (0.43-1.21)	0.93 (0.52-1.67)
Individual components of primary endpoint*				
First recurrent stroke	50 (3.9%)	51 (4.2%)	1.00 (0.58-1.73)	1.03 (0.53-1.99)
Myocardial infarction	7 (0.5%)	4 (0.3%)	0.61 (0.18-2.08)	..
All-cause death	31 (2.4%)	12 (1.0%)	0.42 (0.20-0.86)	0.61 (0.26-1.46)

Data are n (%), mean (SD), or mean difference (95% CI). OR=odds ratio. aOR=adjusted odds ratio. *Combined outcome and its individual components (rate of recurrent stroke, myocardial infarction, and all-cause deaths) as confirmed by the endpoint adjudication committee; for the composite endpoint only, the first event was counted and some patients had more than one individual outcome event.

Table 2: Primary outcome

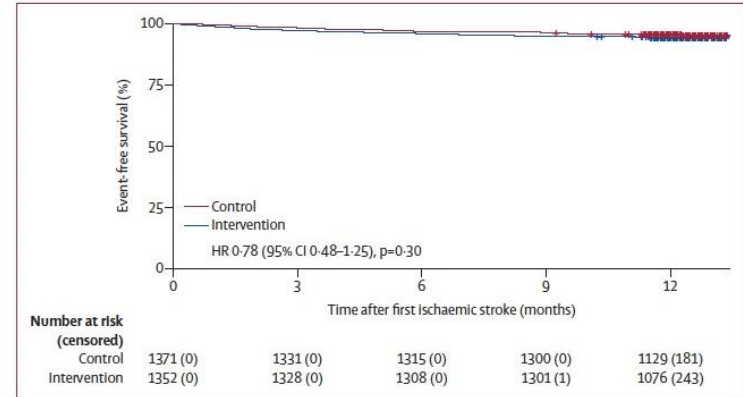


Figure 2: Kaplan-Meier curves for the combined primary endpoint
The combined primary endpoint was recurrent stroke, myocardial infarction, and death from any cause. The unadjusted HR and p value were derived from crude Cox regression analysis with a frailty term for the primary outcome. HR=hazard ratio.

The structured ambulatory post-stroke care program for outpatient aftercare in patients with ischaemic stroke in Germany (SANO): an open-label, cluster-randomised controlled trial

Christopher J Schwarzbach*, Felizitas Anna Eichner*, Viktoria Rücker, Anna-Lena Hofmann, Moritz Keller, Heinrich J Audebert, Stephan von Bandemer, Stefan T Engelter, Dieter Geis, Klaus Gröschel, Karl Georg Haeusler, Gerhard F Hamann, Andreas Meisel, Dirk Sander, Martha Schutzmeier, Roland Veltkamp, Peter Ulrich Heuschmann*, Armin J Grau*, for the SANO study group†



• Critères secondaires:

- Pas de différence sur contrôle PA, diabète, activité physiques et réhospitalisations
- Meilleur contrôle d'hyperlipidémie dans le groupe intervention (adj OR 1.65 (1.22-2.22))
- Arrêt du tabac plus fréquent dans le groupe interventionnel (adj OR 2.82 (1.58-5.04))

• Limites:

- Délai d'évaluation court (12 mois)?
- Pertinence des cibles des FRV?
- Un seul avis nutritionnel lors de l'hospitalisation
- Données manquantes

Schwarzbach CJ et al, Lancet Neurol 2023

Secondary stroke prevention: more questions than answers



English C, Lancet Neurol 2023

Conclusion



- Essai ELAN: **Pas de raison de retarder l'anticoagulation** avec AOD chez les patients ayant une ischémie cérébrale en lien avec une FA
- Athérosclérose: **risque de récurrence majeur** sur le long terme. Essais en cours visant les complications inflammatoires et thrombotiques.
- Infarctus lacunaire: **résultats encourageant de l'essai LACI 2** utilisant le MNIS et le cilostazol
- HIC et FA: **effet net incertain** des AOD, nécessité de randomiser+++
- Programme de prévention post-AVC: **more questions than answers...**

- Merci pour votre attention