



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Les recommandations relatives à la fibrillation atriale non valvulaire sont susceptibles d'évoluer en fonction des prochains avis de la Commission de la Transparence sur les médicaments anticoagulants non anti-vitamine K (à paraître d'ici fin 2014)

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

**Prévention vasculaire après un infarctus cérébral
ou un accident ischémique transitoire
Actualisation**

Méthode Recommandation pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Juillet 2014

DOCUMENT DE TRAVAIL SOUMIS AVANT CORRECTION ORTHOGRAPHIQUE ET TYPOGRAPHIQUE

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Grade des recommandations	
A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Abréviations et acronymes	5
Introduction	6
1. Quel contrôle des facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme, alcool, obésité) est recommandé après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire ?	12
1.1 Hypertension artérielle.....	12
1.2 Dyslipidémie	21
1.3 Diabète	29
1.4 Tabagisme	34
1.5 Alcool	38
1.6 Obésité	39
1.7 Hyperhomocystéinémie	42
2. Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT associé à une affection cardiaque	45
2.1 Fibrillation atriale non valvulaire	45
2.2 Infarctus du myocarde et dysfonction ventriculaire gauche	70
2.3 Anomalies du septum interauriculaire	72
2.4 Prothèses valvulaires mécaniques.....	78
2.5 Valvulopathies	81
3. Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères, ou d'origine indéterminée.....	84
3.1 Traitement antithrombotique	84
3.2 Aspects spécifiques des infarctus cérébraux ou AIT liés à l'athérosclérose	94
3.3 Aspects spécifiques des infarctus cérébraux ou AIT liés à la maladie des petites artères	110
3.4 Infarctus cérébral cryptogénique du sujet jeune	111
4. Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT lié à une dissection artérielle cervicale ou intracrânienne	112
Annexe 1. Méthode de travail	118
Annexe 2. Recherche documentaire	121
Annexe 3. Recommandations internationales sur la prise en charge des AVC ou des AIT	128
Annexe 4. Contrôle des facteurs de risque (HTA, dyslipidémie).....	131
Annexe 5. Traitement spécifique après un IC ou un AIT associé à une fibrillation atriale non valvulaire	138
Annexe 6. Score CHADS2, score CHA2DS2-VASc, score de risque hémorragique HAS-BLED	156
Annexe 7. Traitement spécifique après un IC ou un AIT associé à un infarctus du myocarde ou à une dysfonction ventriculaire gauche	158
Annexe 8. Traitement spécifique après un IC ou un AIT associé à des anomalies du septum interauriculaire	161
Annexe 9. Traitement antithrombotique après un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères, ou d'origine indéterminée	165
Annexe 10. Traitement spécifique après un IC ou un AIT lié à une sténose de la carotide interne extracrânienne	171
Annexe 11. Traitement spécifique après un IC ou un AIT lié à une sténose athéroscléreuse intracrânienne	194
Annexe 12. Traitement spécifique après un IC ou un AIT lié à une dissection artérielle cervicale ou intracrânienne	196

Références	199
Participants	218
Fiche descriptive	220

Abréviations et acronymes

ACO	Anticoagulant oral
ACS	Angioplastie carotidienne avec stent
AIT	Accident ischémique transitoire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASIA	Anévrisme du septum interauriculaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
DAC	Dissection artérielle cervicale
EC	Endartérectomie carotidienne
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ES	Embolie systémique
FOP	Foramen ovale perméable
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
IC	Infarctus cérébral
IDM	Infarctus du myocarde
INR	<i>International normalized ratio</i>
RBP	Recommandation de bonne pratique

Introduction

La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC) : un enjeu de santé publique

La prise en charge des AVC est un enjeu de santé publique au regard de leur fréquence, de leur mortalité, du risque de handicap pour les individus.

En effet, l'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer, 30 % des démences sont entièrement ou en partie dues à des AVC) et la troisième cause de mortalité en France (1, 2).

À la demande de la ministre de la santé et des sports a été mis en place un Comité de pilotage AVC qui a publié en 2009 un état des lieux sur la prévention et la prise en charge des AVC en France (1).

Les principales conclusions étaient les suivantes :

- l'AVC est une priorité de santé publique mésestimée aussi bien en termes de morbidité et mortalité qu'en termes médico-économique et de poids pour le système de santé ;
- l'AVC reste méconnu, tant du public que des professionnels de santé ;
- la recherche biomédicale concernant l'AVC est très insuffisante au regard des enjeux ;
- en phase aiguë, la majorité des patients ne sont pas hospitalisés en unités neuro-vasculaires de développement récent et les délais de prise en charge sont encore trop longs ;
- la filière de prise en charge globale des patients incluant notamment le secteur des soins de suite et de réadaptation et le secteur médico-social doit être précisée et organisée.

Le rôle de l'âge et le vieillissement de la population laissent envisager une augmentation du nombre de patients ayant un AVC et du poids de cette pathologie pour la société.

Le plan d'actions national AVC 2010-2014 a pour objectif principal de « réduire la fréquence et la sévérité des séquelles fonctionnelles associées aux AVC ».

En avril 2010, faisant suite à l'état des lieux sus-cité, le « plan d'actions national accidents vasculaires cérébraux AVC 2010-2014 » a été publié (3). L'objectif principal de ce plan reprend l'objectif 72 de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (4), à savoir : « réduire la fréquence et la sévérité des séquelles fonctionnelles associées aux AVC ».

Ce plan repose sur 4 axes, parmi lesquels l'axe 1 qui vise à améliorer la prévention et l'information de la population avant, pendant et après l'AVC. La première action du plan est de développer la prévention de l'AVC. Elle comporte 3 sous-actions :

- déployer des actions de dépistage et de prévention du risque cardio-neuro-vasculaire chez les personnes à haut risque : actions portant sur la prévention, le dépistage et la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) et du diabète et sur l'aide à l'arrêt du tabac. Ces actions s'adressent à la fratrie des personnes à risque ou victimes d'AVC ;
- poursuivre les actions de prévention primaire du risque cardio-neuro-vasculaire pour toute la population : lutte contre le tabagisme, actions portant sur la nutrition ;
- mettre en œuvre un programme pluriannuel de prévention cardio-vasculaire en direction des assurés sociaux.

Dans un bilan du plan réalisé en 2012, à mi-parcours, les actions mises en place concernaient essentiellement le développement des unités neuro-vasculaires (UNV) (dont le nombre est passé de 79 en 2009 à 122 mi-2011 sur les 140 prévues) ; 35 % des patients ayant eu un AVC sont passés par une UNV. En revanche, la prise en charge d'aval et notamment le retour à domicile restent insuffisamment structurés et accompagnés (intervention aux journées annuelles de la SFNV en novembre 2012).

En conclusion, les enjeux de la prise en charge sont multiples :

- rapidité du diagnostic qui permettra à un certain nombre de patients avec infarctus cérébral de bénéficier d'une thrombolyse, si le diagnostic est réalisé dans les premières heures ;
- rapidité de prise en charge et de rééducation pour tous, qui diminuent complications et handicap ;
- enfin suivi en post AVC avec poursuite de la rééducation, maîtrise des facteurs de risque et prévention des récives (5).

Définitions et épidémiologie

Définitions et étiologies des AVC

Les évènements vasculaires cérébraux correspondent à plusieurs entités distinctes (6) :

- un infarctus cérébral correspond à un déficit neurologique focal d'installation brutale durant plus de 24 heures pour lequel la neuro-imagerie (scanner ou IRM) exclut toute autre cause potentielle et notamment une hémorragie cérébrale ;
- un AIT est un déficit neurologique focal transitoire d'installation brutale, d'origine ischémique, c'est-à-dire pour lequel la neuro-imagerie exclut une autre cause aux troubles neurologiques^{1 2} ;
- un hématome cérébral se traduit par un déficit neurologique focal d'installation brutale, pour lequel la neuro-imagerie (scanner ou IRM) met en évidence une hémorragie récente congruente avec les signes cliniques ;
- l'AVC est de mécanisme indéterminé si aucune imagerie cérébrale n'est réalisée.

Parmi les AVC, 89 % sont ischémiques (8).

Les trois principales causes d'infarctus cérébral sont l'athérosclérose des artères cervicales, intracrâniennes ou de l'aorte ; les embolies d'origine cardiaque ; les maladies des petites artères cérébrales, responsables des infarctus lacunaires. D'autres causes plus rares peuvent être rencontrées : dissections des artères cervicales ou intracrâniennes, thrombophilies, etc. Un nombre élevé d'infarctus cérébraux restent de cause indéterminée (6).

Incidence/prévalence des AVC

Les données proviennent de diverses sources : registre dijonnais des AVC, enquêtes Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution, données du PMSI MCO.

- Le registre dijonnais des AVC (9) : registre de population qui recense depuis 1985 tous les cas d'AVC survenant au sein de la population de Dijon *intra muros*, qu'il s'agisse d'AVC hospitalisés au CHU ou dans les 3 cliniques de la ville ou gardés à domicile. Les AVC étaient confirmés radiologiquement (scanner, IRM).

L'analyse des données de 1985 à 2004 a montré une stagnation des taux d'incidence annuelle des AVC (taux standardisé par rapport à la population française) en partie liée à la plus grande sensibilité des moyens diagnostiques (CT-scanner, IRM) et aux évolutions nosologiques (définition de l'AVC intégrant l'imagerie) ; ce taux était de 136/100 000/an (tous âges et sexes confondus) entre 2000 et 2004.

Le taux d'incidence était plus élevé chez les hommes que chez les femmes (respectivement 166 et 115/100 000/an) et chez les sujets de plus de 85 ans que chez ceux de moins de 85 ans (respectivement 997 et 115/100 000/an).

¹ Par rapport aux travaux précédents, la notion de durée de l'AIT « de moins de 24 heures » n'est plus mentionnée.

² Une nouvelle définition des AIT fondée sur l'IRM (7) a été utilisée dans certains essais. Un AIT est un épisode transitoire de dysfonction neurologique dû à une ischémie focale cérébrale, médullaire ou rétinienne, sans infarctus à l'imagerie. Cette nouvelle définition est fondée sur la recherche d'un infarctus à l'imagerie réalisée de préférence par une IRM avec séquences de diffusion.

L'âge moyen de survenue de l'AVC a reculé entre 1985 et 2004 : en 2004, il était de 71,1 ans chez l'homme (vs 66 ans en 1985) et de 75,6 ans chez la femme (vs 67,9 ans en 1985).

Les taux d'incidence ont évolué différemment en fonction du type d'AVC de 1985 à 2004 : diminution des infarctus cardioemboliques et augmentation des infarctus lacunaires, stagnation des hémorragies cérébrales ou sous-arachnoïdiennes.

- Les enquêtes Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution (10) : enquêtes déclaratives menées auprès de personnes tirées au sort à partir du fichier de recensement (enquête Handicap-santé-ménages) ou d'institutions pour personnes âgées, pour adultes handicapés, établissements psychiatriques et centres d'hébergement (enquête Handicap-santé-institution). Les deux enquêtes comportaient un entretien en face à face ; l'enquête auprès des ménages comportait également un auto-questionnaire. À partir de ces deux enquêtes, la prévalence des personnes ayant des antécédents d'AVC dans la population a été estimée à 1,2 % (n = 800 000) ; elle est de 0,8 % pour les AVC avec séquelles (n = 500 000).
- Les données du PMSI/MCO (11) : une analyse des données d'hospitalisation extraites des bases nationales PMSI MCO entre 2002 et 2008 a évalué les taux de personnes hospitalisés pour AVC ou AIT (taux standardisés sur la population française de 1999) ; les événements ont été sélectionnés à partir du diagnostic principal et seuls les premiers séjours annuels de chaque patient ont été conservés ; les épisodes initiaux d'AVC et les récurrences n'étaient pas différenciés. Cette étude a montré une légère diminution des taux de personnes hospitalisés pour AVC ou AIT (-2,6 %) tous âges confondus et après 65 ans ; en revanche, ces taux ont augmenté pour les moins de 65 ans. En 2008, le taux standardisé de personnes hospitalisés pour AVC ou AIT tous âges et sexes confondus était de 133/100 000, plus élevé chez les hommes que chez les femmes (respectivement 163 et 110/100 000), plus élevé après 65 ans qu'avant 65 ans (respectivement 630 et 41/100 000).

Morbimortalité des AVC

Les données proviennent de diverses sources : Base Inserm-CepiDC, registre dijonnais des AVC, enquêtes Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution.

- Base Inserm-CepiDC à partir de l'analyse des certificats de décès (2) : en 2006, les AVC ont été la cause initiale de 32 652 décès, soit 6,3 % de l'ensemble des décès et 22,4 % des décès pour maladie de l'appareil circulatoire. La base de données sur les causes médicales de décès (INSERM-CepiDC) montre une diminution continue (et ancienne) des taux standardisés de décès par maladie cérébrovasculaire (-47 % entre 1990 et 2006, -24 % entre 2000 et 2006). Ces taux varient en fonction des régions : ils sont particulièrement élevés dans les départements d'Outremer (Réunion) mais aussi dans les régions Nord-Pas de Calais, Bretagne, Picardie, Haute-Normandie et Alsace.
- Le registre dijonnais des AVC (2, 9) : les taux de mortalité à 28 j ont diminué significativement de 1985 à 2004 pour l'ensemble des AVC (de 18 % à 10 %, $p < 0,05$), notamment pour les personnes âgées de moins de 75 ans. La mortalité à un mois des hématomes cérébraux est la plus élevée (45 %) et celle des infarctus lacunaires la plus faible (10 %). Près de 75 % de patients survivant ont des séquelles.
- Enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution (10) : parmi les personnes ayant des séquelles d'AVC, les plus fréquentes sont les troubles de l'équilibre (50 % des personnes), les troubles de mémoire (42 %), les paralysies et parésies (37 %), les hémiplésies (31 %), les troubles du langage (34 %) et de la vision (23 %) ; 45 % des personnes avec séquelles ont déclaré avoir des difficultés pour au moins une activité de la vie quotidienne (contre 3,6 % dans la population sans antécédent d'AVC) et 11 % vivent en institution.

La prévention vasculaire des infarctus cérébraux et des AIT est un enjeu important de la prise en charge des AVC compte tenu du risque élevé de récurrences

Après un premier infarctus cérébral, le risque de récurrence est important, 10 % la première année et 20 % à 30 % à 5 ans. Ce risque est plus élevé que celui d'un premier infarctus cérébral dans la même population, après appariement sur l'âge et le sexe. Il est maximal immédiatement après l'infarctus. Plus de 90 % des récurrences d'AVC sont des infarctus cérébraux.

L'infarctus cérébral confère non seulement un risque de récurrence mais également un risque d'infarctus du myocarde et de décès d'origine vasculaire. Après un infarctus cérébral, le risque annuel d'infarctus du myocarde a été estimé à 2,1 % et celui de décès d'origine vasculaire à 2,2 % (6).

La prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT comporte non seulement un traitement spécifique en fonction de l'étiologie de l'infarctus cérébral ou de l'AIT mais également le contrôle des facteurs de risque vasculaires (6). Une partie des facteurs de risque est commune à toutes les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabac, sédentarité, mauvaises habitudes alimentaires) et est accessible à la prévention (5) ; des études ont montré que le contrôle strict de l'hypertension artérielle et du diabète de type 2 réduit le risque d'AVC mortels et non mortels de 44 % (1).

L'étude cas-témoins *Interstroke*, réalisée dans 22 pays sur un échantillon de 6 000 personnes (3 000 atteintes d'un premier épisode d'AVC et 3 000 contrôles appariés sur l'âge et le sexe), s'est intéressée aux facteurs de risque modifiables associés avec un premier épisode d'AVC (ischémique ou hémorragique) (12). Quarante pour cent du risque d'AVC (ischémiques et hémorragiques) est attribuable à 10 facteurs de risque : en tout premier lieu l'hypertension artérielle (antécédent d'HTA ou pression artérielle > 16/9) (OR = 3,89, IC95 % 3,33 à 4,54) qui rend compte à elle seule de 52 % du risque d'AVC, suivie par le tabagisme (OR = 2,09, IC 95 % 1,75 à 2,51), l'obésité abdominale (OR = 1,65, IC95 % 1,36 à 1,99), le régime alimentaire pauvre en poissons et en fruits (OR = 1,35, IC95 % 1,11 à 1,64), l'activité physique régulière (OR = 0,69, IC95 % 0,53 à 0,90) ; viennent ensuite le diabète, la consommation d'alcool (> 30 verres/mois), le stress psychosocial et la dépression, les troubles cardiaques (fibrillation atriale au premier rang dans les pays développés, antécédent d'IDM, valvulopathie rhumatismale, prothèse valvulaire), un rapport apoB/apoA1 élevé. Tous ces facteurs sont associés avec le risque d'AVC ischémique. Les cinq premiers facteurs de risque (HTA, tabac, obésité, régime alimentaire, sédentarité) représentent 80 % du risque d'AVC.

La circulaire DGOS du 6 mars 2012 organise la filière de prise en charge des AVC jusqu'au retour à domicile et le suivi post AVC

La circulaire DGOS/R4/R3/PF3/2012/106 du 6 mars 2012 relative à l'organisation des filières régionales de prise en charge des patients victimes d'AVC (13) :

- souligne l'importance d'une orientation précoce, reposant sur des critères rigoureux qui prennent en compte la sévérité des déficiences, l'existence de polymorbidités, l'environnement personnel et matériel du patient ;
- définit les conditions du retour à domicile : définition et mise en place précoce d'un projet de rééducation et de réadaptation personnalisé en lien avec le médecin traitant, prise en charge à la sortie par une équipe pluridisciplinaire (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, médecin, infirmière, assistante sociale) ;
- rappelle l'importance de l'éducation thérapeutique : elle vise non seulement à gérer le handicap post AVC pour limiter les conséquences de l'AVC mais également à gérer le risque neuro-cardio-vasculaire pour éviter la récurrence.

La circulaire prévoit également une consultation médicale de suivi deux à six mois après l'AVC. Cette consultation vise à faire le bilan de la maladie neurovasculaire, des déficiences existantes, de l'autonomie et de l'adaptation sociale. Elle est réalisée par un neurologue, un gériatre ou un médecin de médecine physique et de réadaptation en fonction de l'état et des besoins du patient.

Le programme « Ensemble, améliorons les pratiques de prise en charge de l'accident vasculaire cérébral » propose huit indicateurs de pratique clinique concernant la prévention vasculaire après un AVC

La HAS a publié en juin 2010 des indicateurs de pratique clinique mesurant les étapes clés tout au long de la prise en charge de l'AVC, depuis les premiers symptômes jusqu'au suivi à 1 an après l'AVC, dans le cadre du programme « Ensemble, améliorons les pratiques de prise en charge de l'accident vasculaire cérébral » (5).

La première année après l'AVC, les objectifs prioritaires d'amélioration des pratiques sont :

- mettre en œuvre autant que de besoin une rééducation adaptée pour limiter le handicap ;
- évaluer et améliorer le contrôle des facteurs de risque pour limiter les récurrences ;
- assurer le suivi neurologique des patients.

Parmi les 41 indicateurs proposés, huit concernent la prévention vasculaire durant la première année après l'AVC :

- 31 : taux de mesure de la pression artérielle ;
- 32 : taux d'évaluation et de l'adhésion au traitement en suivi post AVC ;
- 33 : taux de suivi de l'exposition au tabac ;
- 34 : taux de réalisation d'un bilan lipidique et glucidique ;
- 35 : taux de suivi d'une alimentation équilibrée et pauvre en sel ;
- 36 : taux de suivi du poids – périmètre abdominal ;
- 37 : taux de traitement approprié par aspirine à 1 an ;
- 38 : taux de traitement approprié par statines à 1 an.

L'indicateur n° 32 met l'accent sur la compliance des patients aux traitements ; une faible compliance peut être un frein à la prévention secondaire.

Parmi les retours d'expériences partagés dans le cadre du programme « Ensemble, améliorons les pratiques de prise en charge de l'accident vasculaire cérébral », celui du réseau Bourgogne-AVC est particulièrement intéressant pour cette question de compliance. Ce réseau de soins coordonné, mis en place en 2003, a pour objectif d'harmoniser et de coordonner la prise en charge des AVC en Bourgogne. Ce réseau associe notamment des neurologues libéraux et hospitaliers, des médecins généralistes, des infirmières et les centres de soins de suite et réadaptation. Les infirmières assurent un suivi téléphonique des patients après leur retour à domicile afin d'évaluer les difficultés rencontrées, la compliance au traitement et l'éducation thérapeutique.

Une évaluation réalisée en 2007 sur la population de Dijon à partir du registre dijonnais des AVC a montré un plus faible taux de récurrences d'AVC sur la période 2003-2007 que le taux attendu (14,8 % et 18,0% respectivement, $p = 0,013$). Parmi les causes évoquées pour cette diminution figure notamment la mise en place du réseau et son action sur la compliance des patients (abstract sélectionné pour le symposium HAS-BMJ sur l'impact clinique des programmes d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, prévu en avril 2010).

A noter également que la HAS a décidé de rendre obligatoire le recueil d'indicateurs de qualité dans le cadre de la procédure de certification des établissements de santé. Dans les établissements de santé MCO prenant en charge des patients hospitalisés pour AVC, à partir de 2012, le recueil de 6 indicateurs de qualité concernant le thème « Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral » sera obligatoire.

Contexte d'élaboration et thème de la recommandation de bonne pratique

Contexte d'élaboration

La présente recommandation vise à actualiser la recommandation « Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire » publiée par la HAS en 2008 et sus-

pendue par décision du Collège en septembre 2011, en raison d'une faiblesse de forme dans la gestion des liens d'intérêts.

La demande initiale de recommandations émanait de la Société française neurovasculaire (SFNV) et de la Société française de neurologie. Cette recommandation vient compléter les autres travaux réalisés par l'Anaes puis la HAS sur la prise en charge initiale des accidents vasculaires cérébraux (AVC), sur les unités neuro-vasculaires, sur la place de l'imagerie, sur la prise en charge des accidents ischémiques transitoires (AIT) et sur les sténoses carotidiennes.

Objectifs de la recommandation

Les objectifs principaux de cette recommandation sont d'améliorer la prise en charge des facteurs de risque et la réalisation du traitement spécifique, en fonction de l'étiologie, après un infarctus cérébral ou un AIT en vue d'éviter les événements vasculaires : récurrence d'AVC, infarctus du myocarde et décès de cause vasculaire.

Champ de la recommandation

Les recommandations concernent la prévention des événements vasculaires (AVC, infarctus du myocarde et décès d'origine vasculaire), chez des patients adultes, ayant eu un infarctus cérébral (IC) ou un AIT, après la phase aiguë, alors que le diagnostic a déjà été établi.

Les recommandations sur la prévention ne s'appliquent pas à la phase aiguë du fait de l'existence de risques spécifiques conférés par certains traitements (anti-hypertenseurs, anticoagulants par exemple). La durée de la phase aiguë varie de quelques jours à plusieurs semaines en fonction de la taille et de la sévérité de l'infarctus cérébral.

Pour ce qui concerne la prise en charge en phase aiguë, il est nécessaire de se référer à la recommandation HAS publiée en 2009 « Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) ».

Questions retenues

Compte tenu de la suspension de la précédente recommandation, l'ensemble des questions abordées dans la recommandation de 2008 seront traitées. Néanmoins, l'accent sera mis sur les questions pour lesquelles de nouvelles données ont été publiées depuis 2008.

Les questions retenues sont :

1. Quel contrôle des facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme, alcool, obésité, hyperhomocystéinémie) est recommandé après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire ?
2. Quel traitement spécifique est recommandé après un infarctus cérébral ou un AIT
 - associé à une fibrillation atriale ?
 - associé à une autre cardiopathie ?
 - lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères ou d'origine indéterminée ?
 - en cas de dissections artérielles cervicales ou intracrâniennes ?

Patients concernés

Patients adultes survivants à la suite d'un infarctus cérébral constitué ou d'un accident ischémique transitoire.

Professionnels concernés

Ces recommandations sont destinées aux neurologues, médecins généralistes, cardiologues, endocrinologues-diabétologues, gériatres, médecins et chirurgiens vasculaires, médecins de médecine physique et réadaptation, médecins du travail, infirmiers, pharmaciens, masseurs-kinésithérapeutes, orthophonistes.

1. Quel contrôle des facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme, alcool, obésité) est recommandé après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire ?

1.1 Hypertension artérielle

► Recommandations HAS Mars 2008 (6)

Rappel des recommandations

- Un traitement hypotenseur est recommandé chez tout hypertendu après un infarctus cérébral ou un AIT (grade A), avec un objectif de pression artérielle en dessous de 140/90 mmHg. Il est recommandé de s'assurer du contrôle de la pression artérielle, notamment par l'automesure ou la MAPA.
- En cas de diabète ou d'insuffisance rénale, il est recommandé d'abaisser la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg (grade B).
- L'objectif tensionnel et les modalités de l'abaissement de la pression artérielle doivent prendre en compte l'existence d'une sténose $\geq 70\%$ ou d'une occlusion des artères cervicales ou intracrâniennes.
- La réduction de la pression artérielle de 10 mmHg pour la systolique et de 5 mmHg pour la diastolique est associée à une réduction du risque vasculaire quel que soit le niveau initial de pression artérielle. Par conséquent, le traitement des sujets normotendus (pression artérielle $< 140/90$ mmHg) peut être envisagé (grade B).
- Le traitement par diurétiques thiazidiques ou par une association diurétiques thiazidiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion est d'efficacité démontrée (grade A). Les autres classes médicamenteuses peuvent être choisies en fonction des comorbidités ou du niveau tensionnel visé.
- Une diminution des apports en sel en dessous de 6 grammes par jour est recommandée pour aider à réduire la pression artérielle chez l'hypertendu.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

En prévention secondaire, une baisse d'environ 10/5 mmHg permet une réduction de 28 % du risque de récurrence d'AVC et une réduction similaire du risque global d'événements vasculaires (essai PROGRESS confirmé par une méta-analyse de 7 études). Le bénéfice du traitement hypotenseur est présent chez les sujets hypertendus. Chez les sujets normotendus ($< 140/90$ mmHg) l'intérêt d'une réduction de la pression artérielle reste moins bien étayé.

Les essais réalisés ne permettent pas de définir un niveau optimal de PA à atteindre.

Une sténose artérielle cervicale ou intracrânienne symptomatique est associée à un risque d'hypoperfusion en aval de la sténose qui peut être majoré par un traitement hypotenseur (Études réalisées à partir de cohortes de patients inclus dans des essais thérapeutiques et une étude observationnelle).

Ces résultats ont été validés chez des sujets de 65 ans en moyenne, traités à distance de l'infarctus cérébral. Le traitement hypotenseur n'a pas été évalué chez les sujets > 80 ans ou déments.

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2008

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sur la prise en charge des AVC ou des AIT sont présentées en annexe 3, tableau 22.

Six RBP ont abordé le contrôle de l'hypertension artérielle après un infarctus cérébral ou un AIT : *European Society of Hypertension / European Society of Cardiology*, 2013 (14) ; *Royal College of Physicians* 2012 (15) ; *American Heart Association / American Stroke Association*, 2012 (16) ; Stratégie canadienne de l'AVC, 2010 (17) ; *National Stroke Foundation* 2010 (18) ; *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, 2008 (19) (annexe 3, tableau 22 ; annexe 4, tableau 23).

The Eighth Joint National Committee (JNC8) (20) a actualisé en 2013 ses recommandations pour le traitement de l'hypertension artérielle chez l'adulte en population générale (annexe 4, tableau 24).

► **Nouvelles données publiées depuis 2008**

L'hypertension artérielle est le facteur de risque modifiable d'AVC le plus important, y compris après un premier AVC ou AIT. L'association est plus forte pour la pression artérielle systolique que diastolique, et l'hypertension artérielle systolique isolée est particulièrement importante chez le sujet âgé (21).

Depuis 2008 plusieurs nouveaux essais thérapeutiques ont été publiés, visant à évaluer l'effet de traitements antihypertenseurs sur le risque d'AVC en prévention secondaire. Plusieurs méta-analyses ont également été publiées, combinant les résultats d'essais thérapeutiques et effectuant des comparaisons indirectes entre les différentes molécules anti-hypertensives. Par ailleurs, des données épidémiologiques récentes ont souligné l'importance de détecter et surveiller le degré de variabilité tensionnelle en prévention secondaire des AVC.

► **Nouveaux essais thérapeutiques**

Essais thérapeutiques incluant des patients avec AVC seulement

L'étude SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*) est un essai randomisé ouvert ayant évalué deux interventions selon un plan factoriel, chez des patients ayant un antécédent d'infarctus lacunaire, symptomatique et confirmé en IRM cérébrale: d'une part, clopidogrel et aspirine versus aspirine seule et d'autre part deux niveaux cibles de pression artérielle systolique (PAS < 130 mmHg vs 130-149 mmHg) (22).

La composante évaluant le traitement antiagrégant plaquettaire est décrite paragraphe 3.1.

La composante évaluant les deux niveaux cibles de pression artérielle était conduite en ouvert (23). Au total, 3 020 patients avec un infarctus lacunaire récent (*i.e.* dans les 180 jours) ont été randomisés en Amérique du Nord et du Sud et en Espagne, entre deux niveaux cibles de PAS : < 130 mmHg (niveau cible bas) et 130-149 mmHg (niveau cible plus élevé). Le traitement antihypertenseur était ajusté par un médecin expert dans la prise en charge de la pression artérielle à partir d'un panel de traitements antihypertenseurs (au moins une molécule de toutes les principales classes de traitement antihypertenseur était disponible). Le délai moyen entre l'infarctus cérébral et l'inclusion était de 2,5 mois (24). Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique). Les analyses étaient effectuées en intention de traiter.

La pression artérielle à l'inclusion était en moyenne de 144/79 mmHg dans le groupe avec PA cible basse et 142/78 mmHg dans le groupe avec PA cible plus élevée (non significatif). Après un suivi moyen de 3,7 ans, le taux annualisé de récurrence d'AVC était de 2,25 % dans le groupe avec niveau cible de PA bas vs. 2,77 % dans le groupe avec niveau cible de PA plus élevé ($p = 0.08$). Après 1 an de suivi, les valeurs moyennes de PAS étaient de 127 mmHg dans le groupe avec PA cible basse et de 138 mmHg dans le groupe avec PA cible élevée, avec 65% et 75% des participants ayant respectivement atteint les valeurs cible de pression artérielle. A la dernière visite, la différence moyenne de valeurs de PAS entre les deux groupes était de 11 mmHg. Le taux annualisé d'hémorragie intracérébrale était significativement réduit dans le groupe avec niveau cible de PA bas par rapport au groupe avec niveau cible de PA élevé (0,11 % vs 0,29 %, $p = 0.03$). Aucune différence significative n'était notée entre les deux groupes pour le taux de mortalité annualisé (1,80 % vs 1,74 %, $p = 0,82$). Les effets indésirables (syncope par hypotension orthostatique, AVC

secondaire à une hypotension artérielle, chute avec blessure) étaient rares, sans différence significative entre les deux groupes (0,40 % dans le groupe avec niveau cible de PA bas vs 0,26 % dans le groupe avec niveau cible de PA élevé).

L'étude PRoFESS (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*) est un essai randomisé en double aveugle ayant évalué deux interventions selon un plan factoriel, chez des patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral récent (patients ≥ 55 ans, infarctus cérébral < 90 jours, étendu à des patients ≥ 50 ans, infarctus cérébral < 120 jours après inclusion de près de 6 000 patients) : dipyridamole + aspirine vs clopidogrel et telmisartan vs placebo (25, 26) (annexe 9, tableau 38). L'infarctus cérébral qualifiant était défini (selon la nouvelle définition) par un déficit focal nouveau d'origine vasculaire durant plus de 24 heures, ou durant moins de 24 heures avec mise en évidence en imagerie cérébrale d'un infarctus cérébral récent. L'intervalle moyen entre l'infarctus cérébral qualifiant et l'inclusion était de 15 jours. La comparaison de l'efficacité du telmisartan 80 mg par jour par rapport au placebo est présentée ici (26).

La composante évaluant le traitement antiagrégant plaquettaire est décrite paragraphe 3.1.

Au total, 20 332 patients ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 2,5 ans. À noter que tous les patients pouvaient recevoir en plus un traitement antihypertenseur à la discrétion des investigateurs. La pression artérielle moyenne à l'inclusion était de 144,1/83,8 mmHg. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique, il n'est pas précisé dans le protocole si cela pouvait aussi inclure des déficits de moins de 24 heures avec imagerie positive). Les analyses étaient effectuées en intention de traiter. Le taux de récurrence d'AVC était similaire dans les deux groupes, soit 8,7 % sous telmisartan et 9,2 % sous placebo (hazard ratio [HR] = 0,95 [IC 95 % : 0,86-1,04], $p = 0,23$). La différence d'effet était plus importante, en faveur du telmisartan, après 6 mois de traitement (p d'interaction = 0,04). Des analyses *post-hoc* ont indiqué que le nombre de patients ayant une récurrence d'AVC durant les 6 premiers mois était de 347 (3,4 %) dans le groupe telmisartan, vs 326 (3,2 %) dans le groupe placebo (HR = 1,07 [IC 95 % : 0,92-1,25]). Après 6 mois, 533 patients (5,3 %) avaient une récurrence d'AVC dans le groupe telmisartan, vs 608 (6,0 %) dans le groupe placebo (HR = 0,88 [0,78-0,99]). Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs (décès de cause vasculaire, infarctus du myocarde, récurrence d'AVC, aggravation d'une insuffisance cardiaque ou insuffisance cardiaque *de novo*) était de 13,5 % dans le groupe telmisartan versus 14,4 % dans le groupe placebo (HR = 0,94 [0,87-1,01], $p = 0,11$). Des analyses secondaires ajustées sur les différences de pression artérielle post-randomisation n'ont pas modifié de façon notable les résultats, pour le risque d'AVC (HR = 0,96 [0,87-1,05]) ou pour le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (HR = 0,94 [0,87-1,01]).

L'effet du telmisartan a pu être sous-estimé du fait de : (i) un taux élevé de non-observance du telmisartan (le pourcentage de participants recevant le traitement était de 77,6 % à 1 an, 73,7 % à 2 ans et 68,3 % à 3 ans dans le groupe telmisartan) ; (ii) d'un traitement plus agressif par d'autres traitements anti-hypertenseurs dans le groupe placebo, qui ont réduit la différence de pression artérielle entre les deux groupes (la PAS était plus basse de 5,4 mmHg à 1 mois et 4,0 mmHg à 1 an dans le groupe telmisartan par rapport au groupe placebo).

Dans une analyse *post-hoc* de l'étude PRoFESS, les patients ont été catégorisés en fonction de leur niveau moyen de PAS : < 120 mmHg, 120- < 130 mmHg, 130- < 140 mmHg, 140- < 150 mmHg et ≥ 150 mmHg (27). Le taux de récurrence d'AVC était de 8,0 %, 7,2 %, 6,8 %, 8,7 % et 14,1 % respectivement. Comparativement au groupe de référence des patients ayant une PAS entre 130 et 140 mmHg, le risque de récurrence d'AVC était significativement plus élevé pour les patients ayant une PAS < 120 mmHg (HR = 1,29 [1,07-1,56]), une PAS entre 140 et 150 (HR = 1,23 [1,07-1,41]), ou une PAS ≥ 150 mmHg (HR = 2,08 [1,83-2,37]).

Nouveaux essais thérapeutiques incluant des patients avec un profil à risque vasculaire, dont un sous-groupe avec antécédent d'AVC

L'étude ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End-point Trial*) est un essai randomisé en double aveugle (précédé d'une période de pré-inclusion en simple aveugle pendant 3 semaines) ayant comparé trois interventions, chez des patients ayant un antécédent de maladie vasculaire ou de diabète à haut risque : ramipril 10 mg par jour, telmisartan 80 mg par jour, et les deux associés (28). A noter que tous les patients pouvaient recevoir en plus un traitement antihypertenseur à la discrétion des investigateurs. La présence d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une pression artérielle non contrôlée sous traitement ($\geq 160/100$ mm Hg) étaient des critères d'exclusion. Au total, 25 620 patients ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 56 mois.

Parmi eux, 5 342 patients avaient un antécédent d'AVC ou AIT. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant décès vasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La comparaison du telmisartan au ramipril était en analyse de non-infériorité, la comparaison de la combinaison de telmisartan + ramipril au ramipril seul était en analyse de supériorité. Les analyses étaient effectuées en intention de traiter.

La pression artérielle à l'inclusion était en moyenne à 141,8/82,1 mmHg. Le niveau de pression artérielle était abaissé en moyenne de 0,9/0,6 mm Hg dans le groupe telmisartan et 2,4/1,4 mmHg dans le groupe telmisartan + ramipril par rapport au groupe ramipril. Le taux de survenue du critère de jugement primaire était de 16,5 % dans le groupe ramipril, 16,7 % dans le groupe telmisartan, et 16,3 % dans le groupe combiné. Le critère de non-infériorité du telmisartan par rapport au ramipril était vérifié, mais le telmisartan n'était pas supérieur au ramipril pour le critère de jugement primaire (HR = 1,01 [0,94-1,09]). La combinaison de telmisartan + ramipril n'était pas supérieure au ramipril seul (HR = 0,99 [0,92-1,07]), malgré une réduction plus importante de la pression artérielle. Le taux de survenue d'un AVC au cours du suivi était de 4,7 % dans le groupe ramipril, 4,3 % dans le groupe telmisartan et 4,4 % dans le groupe telmisartan + ramipril (HR = 0,91 [0,79–1,05] pour telmisartan vs. ramipril, HR = 0,93 [0,81–1,07] pour telmisartan + ramipril vs. ramipril). Le telmisartan était associé à un taux moindre d'angio-oedème et de toux, mais un taux plus élevé d'épisodes hypotensifs que le ramipril. Le traitement combiné était associé à un risque plus élevé de syncope, insuffisance rénale et épisodes hypotensifs que le ramipril. Le nombre de participants ayant interrompu le traitement était significativement plus élevé dans le groupe ramipril (24,5 %) que dans le groupe telmisartan (23 %), bien que la différence absolue soit faible.

Dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC, il existait une tendance non significative à un risque réduit de récurrence d'AVC (HR = 0,91 ; 0,79-1,05) sous telmisartan 80 mg par rapport au ramipril 10 mg (29), mais très peu de données sont disponibles à ce jour sur ce sous-groupe.

L'étude TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease*) est un essai randomisé en double aveugle (précédé d'une période de pré-inclusion en simple aveugle pendant 3 semaines) ayant comparé le telmisartan 80 mg au placebo, chez des patients ayant un antécédent de maladie vasculaire ou de diabète compliqué, et intolérants aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (30). L'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) était définie par un antécédent d'arrêt de ce traitement pour intolérance, avec une cause spécifique documentée. La présence d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une pression artérielle non contrôlée sous traitement ($>160/100$ mm Hg) étaient des critères d'exclusion. A noter que tous les patients pouvaient recevoir en plus un traitement antihypertenseur à la discrétion des investigateurs. Au total, 5 926 patients ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 56 mois.

Parmi eux, 1 302 patients avaient un antécédent d'AVC ou AIT. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant décès vasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les analyses étaient effectuées en intention de traiter.

La pression artérielle à l'inclusion était en moyenne à 141,0/81,9 mmHg. Le niveau de pression artérielle était abaissé en moyenne de 4,0/2,2 mm Hg sur la durée de l'étude dans le groupe telmisartan par rapport au groupe placebo. Le taux de survenue du critère de jugement primaire était de 15,7 % dans le groupe telmisartan, et 17,0 % dans le groupe placebo (HR = 0,92 [0,81–1,05], $p = 0,216$). Le taux de survenue d'un AVC au cours du suivi était de 3,8 % dans le groupe telmisartan vs 4,6 % dans le groupe placebo (HR = 0,83 [0,64-1,06], $p = 0,136$). Comme dans l'étude PROFESS, les associations n'étaient pas notablement modifiées par un ajustement sur le niveau d'abaissement de la pression artérielle.

Le taux d'interruption permanente du traitement était moins élevé dans le groupe telmisartan que dans le groupe placebo (21,6 % vs 23,8 % ; $p = 0,055$). La raison la plus fréquente pour interrompre le traitement était la survenue d'épisodes hypotensifs. À noter que des traitements anti-hypertenseurs hors protocole était plus fréquemment utilisé dans le groupe placebo que dans le groupe telmisartan.

Très peu de données (aucune dans l'article initial) sont disponibles sur le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC dans l'étude TRANSCEND (29).

En combinant les données de l'étude PROFESS et de l'étude TRANSCEND (analyse pré-spécifiée), le taux de survenue du critère de jugement primaire (décès vasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou insuffisance cardiaque) était de 14,0 % dans le groupe telmisartan vs 14,9 % dans le groupe placebo (HR = 0,93 [0,86-0,99], $p = 0,026$) (30).

L'étude ACTIVE I (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) est un essai randomisé en double aveugle ayant comparé l'irbesartan 300 mg par jour au placebo, chez des patients ayant une fibrillation auriculaire, des facteurs de risque supplémentaires d'AVC, et une PAS ≥ 110 mmHg (31). À noter que tous les patients pouvaient recevoir en plus un traitement antihypertenseur à la discrétion des investigateurs. Au total, 9 016 patients ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,1 ans.

Parmi eux, 1 312 patients avaient un antécédent d'AVC, AIT, ou embolie systémique. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant décès vasculaire, infarctus du myocarde ou AVC. Les analyses étaient effectuées en intention de traiter.

La pression artérielle à l'admission était de 138,3/82,6 mmHg dans le groupe irbesartan et 138,2/82,2 mmHg dans le groupe placebo. Le niveau de pression artérielle était abaissé en moyenne de 2,9/1,9 mmHg sur la durée de l'étude dans le groupe irbesartan par rapport au groupe placebo. Le taux de survenue du critère de jugement primaire était de 5,4 % par 100 personnes-années dans les deux groupes (HR = 0,99 [0,91-1,08], $p = 0,85$ pour le groupe irbesartan vs placebo). Le taux de survenue d'un AVC au cours du suivi était de 2,1 % par 100 personnes-années dans le groupe irbesartan et 2,3 % dans le groupe placebo (HR = 0,91 [0,79-1,05], $p = 0,20$). Dans le groupe sous irbesartan les patients recevaient en moyenne moins de traitement anti-hypertenseurs hors protocole que dans le groupe placebo ($p < 0.001$).

L'irbesartan était associé à un taux plus élevé d'interruption du traitement pour hypotension symptomatique (127 vs 64, $p < 0.001$) et pour insuffisance rénale (43 vs 24, $p = 0,02$).

Aucune analyse de sous-groupe n'est rapportée parmi les patients ayant un antécédent d'AVC.

L'étude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) est un essai randomisé ouvert en double aveugle ayant comparé un traitement antihypertenseur intensif (PAS cible < 120 mmHg) à un traitement standard (PAS cible < 140 mmHg) chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque d'évènements cardiovasculaires (32). Au total, 4 733 patients ont été randomisés et suivi pendant 4,7 ans en moyenne (les patients étaient aussi randomisés pour recevoir un traitement glycémique intensif ou standard (plan factoriel).

Parmi ces patients, 1 593 avaient un antécédent d'évènement cardiovasculaire, mais la fréquence d'un antécédent d'AVC n'est pas précisée. Le critère de jugement principal était un critère compo-

site comprenant décès vasculaire, infarctus du myocarde ou AVC. Les analyses étaient effectuées en intention de traiter.

La pression artérielle à l'admission était de 139,2/76,0 mmHg. Après 1 an de traitement, la pression artérielle était en moyenne à 119,3/64,4 mmHg dans le groupe sous traitement intensif et à 133,5/70,5 mmHg dans le groupe sous traitement standard. Le taux annuel de survenue du critère de jugement primaire au cours du suivi était de 1,87 % dans le groupe avec traitement antihypertenseur intensif et 2,09 % dans le groupe avec traitement standard (HR = 0,88 [0,73-1,06], $p = 0.20$). En critère de jugement secondaire le taux annuel de survenue d'AVC était de 0,32 % et 0,53 % dans les deux groupes respectivement (HR = 0,59 [0,39-0,89], $p = 0,01$). Le taux de survenue d'effets indésirables sévères était de 3,3 % dans le groupe avec traitement intensif vs 1,3 % dans le groupe avec traitement standard ($p < 0.001$).

Aucune analyse de sous-groupe n'est rapportée parmi les patients ayant un antécédent d'AVC.

Réanalyses d'essais thérapeutiques

L'étude PATS (*Post-stroke Antihypertensive Treatment Study*) est un essai randomisé en double aveugle conduit en Chine, comparant l'indapamide 2.5 mg par jour au placebo, chez des patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT. Étaient éligibles les patients avec infarctus cérébral ou hématomate cérébral, y compris les hémorragies sous arachnoïdiennes, soit mineurs, soit majeurs sans handicap sévère (33). Des résultats préliminaires de cette étude avaient déjà été publiés en 1995 (34). L'intervalle moyen entre l'infarctus cérébral qualifiant et l'inclusion était de 30,6 mois (≥ 4 semaines pour tous les patients). Au total, 5 665 patients ont été randomisés et suivis pendant une durée médiane de 24 mois, après une interruption prématurée de l'essai. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC fatal ou non fatal (déficit focal d'origine vasculaire de plus de 24 h). La pression artérielle moyenne à l'admission était de 153,8/92,8 mmHg. À 2 ans de suivi le différentiel moyen de pression artérielle entre le groupe indapamide et le groupe placebo était de 6,8/3,3 mmHg. Le risque de récurrence d'AVC était significativement moindre dans le groupe indapamide que dans le groupe placebo (HR = 0,69 [0,54-0,89], $p < 0.001$). Le taux d'événements cardiovasculaires (critère secondaire : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, hémorragie rétinienne, rétinopathie hypertensive stade III-IV, insuffisance cardiaque, anévrisme ou dissection aortique, insuffisance rénale) était également plus faible dans le groupe indapamide que dans le groupe placebo (HR = 0,75 [0,62-0,89], $p = 0,002$).

Résumé

Dans l'ensemble, les essais PROfESS, TRANSCEND et ONTARGET n'apportent pas d'arguments en faveur d'un bénéfice particulier des antagonistes de récepteurs de l'angiotensine en prévention secondaire des AVC, en sus d'une prise en charge standard de l'hypertension artérielle, bien que les données sur le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT soient limitées dans les essais TRANSCEND et ONTARGET. Le taux d'interruption du telmisartan était plus faible que pour le ramipril, avec un toutefois un taux plus élevé d'épisodes hypotensifs (28).

L'étude SPS3 ne montre pas de bénéfice significatif d'un traitement antihypertenseur plus intensif (cible de PAS < 130 mmHg vs 130-149 mmHg) en prévention de récurrence d'AVC après un infarctus lacunaire symptomatique, mais pas non plus d'excès d'effets indésirables. Les analyses de critères de jugement secondaires montrent un taux significativement réduit d'hémorragie intracérébrale sous traitement antihypertenseur plus intensif.

L'étude ACCORD ne montre pas de bénéfice significatif d'un traitement antihypertenseur plus intensif (cible de PAS < 120 mmHg vs < 140 mmHg) en prévention de décès vasculaire, infarctus du myocarde ou AVC chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque d'événements cardiovasculaires, avec un taux plus élevé d'effets indésirables sévères. Le taux d'AVC était significativement plus faible dans le groupe sous traitement intensif en critère de jugement secondaire, mais des analyses de sous-groupes chez les patients ayant un antécédent d'AVC ne sont pas dispo-

nibles. La justification d'un objectif de PAS plus bas chez les diabétiques (<130 mmHg) n'est plus retenue par les recommandations de l'ESH/ESC (14) et du JNC8 (20).

► Nouvelles méta-analyses d'essais thérapeutiques

Dans une méta-analyse d'essais thérapeutiques, ayant pour objectif de déterminer l'efficacité quantitative de différentes classes d'anti-hypertenseurs sur la prévention d'événements coronariens et d'AVC, les cinq principales classes thérapeutiques (inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) avaient un effet équivalent sur la prévention des événements coronariens (35). En revanche, un effet bénéfique supplémentaire mineur des inhibiteurs calciques (RR = 0,91 [0,84-0,98], $p = 0,01$) et un effet moindre mineur des bêta-bloquants (RR = 1,18 [1,03-1,36], $p = 0,02$) était noté par rapport aux autres molécules sur la prévention des AVC. Ces différences n'étaient pas modifiées par l'ajustement sur les faibles différences de réduction de pression artérielle entre les deux groupes. L'effet moindre des bêta-bloquants reposait uniquement sur des essais comparant les bêta-bloquants aux inhibiteurs calciques. Aucune différence significative entre les classes thérapeutiques n'est rapportée dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'AVC, mais les résultats ne sont pas détaillés et ne portent que sur 2 essais. La comparaison indirecte de traitements anti-hypertenseurs entre essais thérapeutiques doit être interprétée avec prudence du fait de différences importantes en termes de population étudiée, durée de traitement, et importance de la réduction de pression artérielle.

Une méta-analyse a eu pour objectif d'évaluer la relation entre traitement antihypertenseur et prévention secondaire des événements cardiovasculaires ou mortalité toutes causes chez des personnes sans hypertension artérielle définie cliniquement (PAS ≥ 140 mmHg, PAD ≥ 90 mmHg, et/ou utilisation de médicaments antihypertenseurs, ou antécédent d'HTA) (36). Cette analyse montre une réduction significative du risque d'AVC chez les patients sous traitement antihypertenseur par rapport aux sujets contrôles : RR = 0,77 [0,61-0,98] (résultat issu d'un modèle aléatoire, hétérogénéité significative $p = 0,02$, $I^2 = 61,9\%$; il n'y a pas eu d'étude de sensibilité sur le critère AVC en raison du petit nombre d'études et d'événements). Ces résultats ne différaient pas en stratifiant sur les antécédents vasculaires, mais cette analyse de sous-groupe ne comportait pas de stratification sur la présence d'un antécédent d'AVC.

Les traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone ont montré leur efficacité en prévention de la morbidité cardio-vasculaire mais leur efficacité en prévention de la mortalité chez les patients hypertendus reste incertaine. *Van vark et al.* ont publié en 2012 une méta-analyse d'études prospectives randomisées comparant un traitement de cette classe médicamenteuse (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA)) à un traitement antihypertenseur contrôle chez des patients hypertendus (37) (annexe 4, tableau 26). L'objectif de cette méta-analyse est de démontrer l'efficacité des traitements antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) en prévention de la mortalité de toute cause et cardio-vasculaire. Considérant que les IEC et les ARA ont deux modes d'action différents ils ont été analysés séparément. Vingt essais ont été analysés, totalisant 158 998 patients dont 71 401 randomisés pour le traitement RAAS et 87 597 randomisés pour des traitements contrôle. Au total 91 % des patients étaient hypertendus, le suivi moyen était de 4,3 ans, pour comparer plus facilement les données d'études dont le suivi diffère, le critère principal d'évaluation de cette analyse a été calculé en taux d'incidence soit le nombre de décès de toute cause pour 1 000 patient année. Ce dernier est de 20,9 décès pour 1 000 patient année dans le groupe RAAS contre 23,3 décès pour 1 000 patient-année dans le groupe contrôle. La mortalité cardio-vasculaire n'est rapportée que dans 16 des études sélectionnées. Le taux d'incidence est de 8,7 pour 1 000 patient-année dans le groupe RAAS vs 10,1 pour 1000 patient-année dans le groupe contrôle soit une réduction significative de 7 % de la mortalité cardio-vasculaire sous traitement agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'analyse des résultats de 7 essais comparant un IEC à un traitement contrôle montre sous IEC une réduction significative de 10 % de la mortalité de toute cause. Pour

les antagonistes des récepteur de l'angiotensine, l'analyse des résultats des 13 essais les ayant comparés aux antihypertenseurs contrôle n'a pas montré de réduction significative du risque de décès de toute cause sous cette classe thérapeutique. Les analyses en régression linéaire montrent que la réduction de la mortalité est plus importante dans les essais dont la pression artérielle à l'inclusion est plus haute. De plus il existe une relation significative entre la différence de pression entre les deux groupes (RAAS et contrôle) et la réduction de mortalité induite par le traitement inhibiteur du système renine-angiotensine-aldostérone. La réduction de la mortalité étant plus importante dans les études où la réduction de PAS est plus grande.

Une autre méta-analyse de 26 essais comparant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) à un placebo chez des patients à haut risque vasculaire sans insuffisance cardiaque a évalué l'efficacité de ces deux classes thérapeutiques en prévention de la survenue d'évènement vasculaire ou du décès (38). Au total 108 212 patients étaient inclus, 53 791 dans des études évaluant un IEC et 54 421 dans des études évaluant un ARAII. Le suivi moyen était de 3,68 ans (2 à 6,5 ans). Davantage de femmes étaient incluses dans les essais concernant les ARAII (44 % vs 26 % $p < 0,05$). Les critères de jugement étaient : un critère composite (survenue d'un décès d'origine cardio-vasculaire, IDM ou AVC), le décès de toute cause ou la survenue d'une insuffisance cardiaque. L'incidence du critère d'évaluation composite était similaire dans les groupes placebo des essais évaluant les IEC et les ARAII (27 vs 25 évènements pour 1000 patient année). Le traitement par IEC réduit significativement le risque d'évènement vasculaire puisque le critère composite était diminué de 14,9 % dans le groupe traité comparativement au groupe placebo ($p = 0,002$) avec plus spécifiquement une réduction du risque d'AVC de 19,6 %. Pour les ARAII la réduction de risque de survenue d'un évènement du critère composite est de 7 % comparativement au placebo ($p = 0,005$) avec une réduction de 9,1 % du risque d'AVC ($p = 0,011$).

► Données épidémiologiques sur la variabilité tensionnelle

Des études récentes ont montré que la variabilité tensionnelle inter-visite et l'hypertension artérielle épisodique constituent des risques importants d'AVC (39, 40).

L'effet du traitement antihypertenseur sur la variabilité tensionnelle a été étudié au sein de deux essais thérapeutiques : l'étude *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) (41) comparant l'amlodipine à l'atenolol chez 19 257 patients avec hypertension et d'autres facteurs de risque vasculaires et l'étude du *Medical Research Council* (MRC) (42) comparant l'atenolol à un traitement diurétique chez 4 396 patients hypertendus (43). Dans l'étude ASCOT-BPLA, la déviation standard globale de PAS était plus basse dans le groupe amlodipine que dans le groupe atenolol à toutes les visites de suivi ($p < 0,0001$), principalement en raison d'une moindre variabilité intra-individuelle entre visites. La variabilité intra-visite et en monitoring ambulatoire de la pression artérielle des 24 heures était plus faible dans le groupe amlodipine que dans le groupe atenolol ($p < 0,0001$). Le risque plus faible d'AVC dans le groupe amlodipine (HR = 0,78 [0,67-0,90]) était partiellement atténué après ajustement sur la PAS moyenne durant le suivi (HR = 0,84 [0,72-0,98]), et était complètement aboli après ajustement sur la déviation standard intra-individu de PAS (HR = 0,99 [0,85-1,16]). Dans l'étude MRC, la déviation standard globale de PAS et toutes les mesures intra-individuelles de variabilité de PAS entre visites étaient augmentées dans le groupe atenolol par rapport au groupe placebo et au groupe diurétiques ($p < 0,0001$). L'évolution dans le temps de la variabilité de pression artérielle durant le suivi était corrélée avec l'évolution dans le temps du risque d'AVC.

Dans une revue systématique et méta-analyse des essais randomisés publiés, l'effet du traitement sur la variance inter-individuelle de pression artérielle était étudiée (un marqueur de la variabilité intra-individuelle) (44). Au total, 389 essais ont été retenus. En moyenne, la variance inter-individuelle de PAS était diminuée avec les inhibiteurs calciques (variance ratio [VR] = 0,81 [0,76-0,86], $p < 0,0001$) et les diurétiques non de l'anse (0,87 [0,79-0,96], $p = 0,007$), alors qu'elle était augmentée par les IEC (1,08 [1,02-1,15], $p = 0,008$), les antagonistes de récepteurs de l'angiotensine (1,16 [1,07-1,25], $p = 0,0002$), et les bêta-bloquants (1,17 [1,07-1,28], $p = 0,0007$).

Dans tous les essais, l'effet du traitement sur le *variance ratio* de PAS et sur la PAS moyenne expliquait les effets sur le risque d'AVC, indépendamment l'un de l'autre. Ainsi des effets de classe thérapeutique sur la variation interindividuelle de PAS peuvent expliquer les différences d'effets de traitements antihypertenseurs sur le risque d'AVC, indépendamment des effets de la PAS moyenne.

Dans l'ensemble, alors que la réduction de la pression artérielle systolique obtenue par les différentes classes d'anti-hypertenseurs est similaire, toutes les molécules n'ont pas le même effet sur la variabilité tensionnelle. Ainsi les inhibiteurs calciques et les diurétiques réduisent aussi la variabilité de pression artérielle systolique, alors que les bêta-bloquants l'augmentent (43, 44). Ces effets expliqueraient les effets différentiels de ces classes d'antihypertenseurs sur le risque d'AVC (35). L'importance de la variabilité tensionnelle en termes de risque d'AVC souligne l'importance d'encourager les mesures répétées de pression artérielle, voire les monitorings ambulatoires de pression artérielle (21).

► **Avis du groupe de travail**

Chez les patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT, le bénéfice d'un traitement anti-hypertenseur est démontré chez les sujets ayant une PA systolique supérieure à 140 mmHg. Toutefois, ces résultats sont issus de l'essai PROGRESS, effectué chez des sujets relativement jeunes, traités à distance de l'infarctus cérébral. Il n'existe pas de données chez les sujets d'âge supérieur à 80 ans.

Un objectif de PA systolique inférieur à 140 mm Hg devrait être considéré. Les études disponibles n'apportent aucun argument pour abaisser davantage la pression artérielle.

Les mesures générales de la prise en charge du risque vasculaire s'appliquent (activité physique, mesures hygiéno-diététiques).

► **Recommandations HAS 2014³**

R 1. Un traitement hypotenseur est recommandé chez tout hypertendu (PA supérieure ou égale à 140/90 mm Hg) après un infarctus cérébral ou un AIT (grade A).

R 2. La pression artérielle cible doit être inférieure à 140/90 mmHg (AE).

R 3. L'objectif de pression artérielle et les modalités de l'abaissement de la pression artérielle doivent prendre en compte l'âge, l'existence d'une sténose >70 % (critères NASCET) ou d'une occlusion des artères cervicales ou intracrâniennes, les comorbidités (AE).

R 4. Il est recommandé de mesurer le niveau et la variabilité de la pression artérielle, notamment par l'automesure⁴ ou à défaut par la MAPA (AE).

R 5. Le traitement initial recommandé est fondé sur les classes suivantes : diurétiques thiazidiques, IEC, inhibiteurs calciques (dihydropyridines) (grade B). Les autres classes médicamenteuses peuvent être choisies en fonction des comorbidités, de la tolérance et du niveau de pression artérielle visé (AE).

1.2 Dyslipidémie

► **Recommandations HAS Mars 2008 (6)**

Rappel des recommandations

- Un traitement par statine est recommandé pour les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT non cardio-embolique et un LDL-cholestérol ≥ 1 g/l (grade A). Pour les infarctus cérébraux ou AIT cardio-emboliques, le bénéfice des statines n'a pas été spécifiquement étudié.
- La cible de LDL-cholestérol recommandée est < 1 g/l.
- Un traitement par statine est recommandé quel que soit le taux de LDL-cholestérol chez les patients diabétiques (grade B) ou ayant un antécédent coronarien (grade A).
- Un traitement par statine peut être envisagé chez les patients avec un LDL-cholestérol < 1 g/l et un infarctus cérébral ou un AIT associé à une maladie athéroscléreuse symptomatique.
- Il est recommandé d'utiliser une statine ayant démontré une réduction des événements vasculaires chez les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT (grade A).
- Le traitement doit être associé à des règles hygiéno-diététiques.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

L'étude HPS de prévention primo-secondaire des événements cardiovasculaires, a montré une réduction des événements cardiovasculaires sous simvastatine (40 mg/j) [y compris pour des patients ayant un LDL-cholestérol < 1 g/l] mais n'a pas mis en évidence de réduction des récurrences d'AVC chez des patients ayant un antécédent de maladie cérébro-vasculaire.

Deux méta-analyses comparant une statine à un placebo en prévention primaire ou secondaire ont montré une réduction du risque d'AVC sans augmentation du risque hémorragique et ont montré que la réduction du risque vasculaire avec les statines était corrélée à la réduction du taux de LDL-cholestérol ; ceci n'excluant pas d'autres mode d'action des statines sur le risque vasculaire (effet sur l'athérosclérose).

³ Par rapport aux recommandations 2008, ce qui est surligné en bleu a été modifié ou ajouté.

⁴ Règle de l'automesure de la pression artérielle : « Règle des 3 » : en position assise, 3 mesures le matin, 3 mesures le soir, 3 jours de suite, en période d'activité habituelle.

L'étude SPARCL a montré une réduction des AVC fatals ou non (critère de jugement principal) sous atorvastatine (80 mg/j) (avec réduction des infarctus cérébraux et augmentation des hémorragies cérébrales) et une réduction des événements cardiovasculaires chez des patients ayant un antécédent d'AIT ou d'AVC sans cause cardiaque et un LDL-cholestérol ≥ 1 g/l.

À la différence de l'AHA qui recommandait en 2006 un taux de cholestérol $< 0,70$ g/l pour la catégorie des patients à risque vasculaire élevé dans laquelle sont inclus les patients avec AVC, la HAS a recommandé un objectif de LDL-cholestérol < 1 g/l chez les patients avec infarctus cérébral ou AIT considérant qu'il n'existait pas de preuve directe issues d'études ayant comparé un traitement intensif par statine à un traitement standard pour retenir un objectif de LDL-cholestérol $< 0,7$ g/l chez ces patients,

Deux études ont comparé un traitement intensif par statine à un traitement standard pour la réduction des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients ayant une maladie coronarienne : PROVE IT (atorvastatine 80 mg/j versus pravastatine 40 mg/j et TNT (atorvastatine 80 mg/j versus 10 mg/j). Les deux études ont montré une réduction des événements cardiovasculaires majeurs avec le traitement intensif, ainsi qu'une réduction des AVC pour TNT.

Il n'existe pas de données sur le bénéfice des hypolipémiants de type fibrates ou autres en prévention des événements cardio-vasculaires chez les patients ayant eu un AIT ou un infarctus cérébral.

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Cinq RBP ont abordé le contrôle d'une dyslipidémie après un infarctus cérébral ou un AIT : *American College of Cardiology/American Heart Association*, 2013 (45) ; *Royal College of Physicians*, 2012 (15) ; *American Heart Association/American Stroke Association*, 2012 (16) ; *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Europe*, 2011 (46) ; Stratégie canadienne de l'AVC, 2010 (17) (annexe 3 tableau 22 ; annexe 4, tableau 23 et 25).

► **Nouvelles études publiées depuis 2008**

Bien que l'association entre le taux de lipides et le risque d'évènements vasculaires soit plus faible pour l'infarctus cérébral que pour l'infarctus du myocarde, une modification des taux de lipides joue un rôle important en prévention primaire et secondaire des AVC (21, 47, 48).

Depuis 2008 deux essais thérapeutiques ont testé l'effet de la niacine en prévention secondaire d'évènements vasculaires et un essai thérapeutique a testé les fibrates en prévention d'évènements vasculaires chez des patients diabétiques à haut risque, dans les trois cas en plus de la prescription de statines en ouvert. Par ailleurs, des analyses secondaires d'essais thérapeutiques anciens ont été publiées, ainsi que de multiples méta-analyses d'essais thérapeutiques.

► **Essais thérapeutiques**

Etude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)

L'étude ACCORD est un essai randomisé ouvert en double aveugle ayant comparé le fenofibrate 160 mg par jour au placebo chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque d'évènements cardiovasculaires recevant par ailleurs de la simvastatine en ouvert (49). Au total, 5 518 patients ont été randomisés et suivis pendant 4,7 ans en moyenne (les patients étaient aussi randomisés pour recevoir un traitement glycémique intensif ou standard (plan factoriel).

Parmi ces patients, 2 016 avaient un antécédent d'évènement cardiovasculaire, mais la fréquence d'un antécédent d'AVC n'est pas précisée. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant décès vasculaire, infarctus du myocarde ou AVC.

Les analyses étaient effectuées en intention de traiter. Le taux annuel de survenue du critère de jugement principal était de 2,2 % dans le groupe fenofibrate vs 2,4 % dans le groupe placebo (HR = 0,92 [0,79-1,08], $p = 0,32$). Il n'y avait pas de différence significative non plus pour le risque de survenue d'un AVC (HR = 1,05 [0,71-1,56], $p = 0,80$). Des analyses de sous-groupe pré-

planifiées ont montré une hétérogénéité des effets du traitement en fonction du sexe, avec un bénéfice chez les hommes et possible effet délétère chez les femmes (p interaction = 0,01), et une possible interaction en fonction des taux de lipides à l'inclusion, avec un possible bénéfice chez les patients ayant des taux élevés de triglycérides et bas de HDL-cholestérol (p interaction = 0,057).

Cet essai thérapeutique ne comporte pas d'analyse de sous-groupe chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT.

Etude AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes*)

L'étude AIM-HIGH est un essai randomisé ayant comparé la niacine (ou acide nicotinique) 1 500 mg à 2 000 mg par jour au placebo en prévention d'évènements vasculaires majeurs (50). Étaient éligibles les patients ayant un antécédent de pathologie cérébrovasculaire (pathologie coronaire stable, pathologie cardiovasculaire ou carotidienne, ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs), un taux bas de HDL cholestérol (<40 mg/dL [1,03 mmol/L] pour les hommes; <50 mg/dL [1,29 mmol/L] pour les femmes), un taux élevé de triglycérides (150-400 mg/dL [1,69-4,52 mmol/L]), et un taux de LDL-cholestérol inférieur à 180 mg/dL (4,65 mmol/L). En plus du traitement randomisé de l'étude les patients recevaient de la simvastatine 40-80 mg et si nécessaire de l'ézétimibe 10 mg par jour pour maintenir le taux de LDL-cholestérol à 40-80 mg/dL (1,03-2,07 mmol/L). Le critère de jugement principal était la survenue d'un évènement vasculaire majeur (décès coronarien, infarctus du myocarde, infarctus cérébral, hospitalisation pour syndrome coronarien aigu, ou revascularisation coronarienne ou cérébrale en raison de symptômes liés à des lésions athéromateuses sténosantes à ce niveau).

Au total, 3 414 patients ont été randomisés, dont 720 ayant un antécédent d'AVC ou de pathologie cérébrovasculaire.

L'étude a été interrompue prématurément après un suivi moyen de 3 ans en raison de l'absence d'efficacité. À 2 ans, le taux de HDL-cholestérol était monté de 35 mg/dL (0,91 mmol/L) à 42 mg/dL (1,08 mmol/L) en moyenne sous niacine, le taux de triglycérides avait baissé de 164 mg/dL (1,85 mmol/L) à 122 mg/dL (1,38 mmol/L), et le taux de LDL-cholestérol de 74 mg/dL (1,91 mmol/L) à 62 mg/dL (1,60 mmol/L). Le critère de jugement primaire est survenu chez 16,4 % des patients dans le groupe niacine et 16,2 % des patients dans le groupe placebo (HR = 1,02 [0,87-1,21], $p = 0,79$). Le taux de survenue d'infarctus cérébral comme premier évènement vasculaire majeur était de 1,6 % dans le groupe niacine vs 0,9 % dans le groupe placebo (p non indiqué). En prenant tous les infarctus cérébraux incidents le HR sous niacine vs placebo était de 1,61 (0,89–2,90), $p = 0,11$ (HR = 1,67 [0,93–2,99], $p = 0,09$, en étudiant de façon groupée les infarctus cérébraux et les AVC de type indéterminé).

Cet essai thérapeutique ne comporte pas d'analyse de sous-groupe chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT (50).

Etude HPS2-THRIVE

L'étude HPS2-THRIVE est un essai randomisé ayant comparé la niacine 2 000 mg associée au laropirant 40 mg (pour réduire les effets indésirables à type de vasodilatation cutanée) au placebo en prévention d'évènements vasculaires majeurs (51). Étaient éligibles les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, de pathologie cérébrovasculaire (AVC, AIT ou revascularisation carotidienne), une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou un diabète avec coronaropathie associée. Les patients pouvaient recevoir en plus de la simvastatine 40 mg et éventuellement de l'ézétimibe 10 mg pour standardiser leur taux de LDL-cholestérol. L'observance de la niacine + laropirant était évaluée pendant une période préinclusion d'1 mois, et environ un tiers des patients initialement sélectionnés ont été exclus, principalement en raison d'effets secondaires de la niacine.

Au total, 25 673 patients ont été randomisés, dont 8 170 ayant un antécédent cérébrovasculaire, et suivis pendant 3,9 ans.

A la fin de l'étude, 25 % des participants sous niacine + laropirant vs. 17 % des patients sous placebo avaient interrompu leur traitement. En association avec la prescription de statines la niacine + laropirant était associée à un risque accru de myopathie (0,16 %/an vs 0,04 %/an, RR = 4,4 [2,6-7,5], $p < 0,0001$), dont 7 vs 5 cas de rhabdomyolyse. Une augmentation consécutive des transaminases hépatiques à 3 fois la normale, en l'absence de lésion musculaire, était observée à une fréquence de 0,10 %/an dans le groupe niacine + laropirant et 0,06 %/an dans le groupe placebo. Les résultats sur les critères de jugement vasculaires n'ont pas encore été publiés.

Cet essai thérapeutique ne comporte pas d'analyse de sous-groupe chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT (51).

Les inhibiteurs de la « *cholesterol ester transfer protein* » (CETP) augmentent également les taux de HDL-cholestérol par un autre mécanisme d'action que la niacine. Bien que cette molécule n'ait pas été testée depuis 2008 en prévention secondaire des AVC, l'étude dal-OUTCOMES a montré l'absence d'efficacité en termes de réduction du risque d'évènement vasculaire majeur chez 15 871 patients ayant un antécédent récent de syndrome coronarien aigu (52).

► Analyses secondaires d'essais thérapeutiques

Etude HPS (*Heart Protection Study*)

L'étude HPS est un essai randomisé en double aveugle ayant comparé la simvastatine 40 mg au placebo chez des patients à haut risque d'évènement vasculaire.

Parmi 20 536 individus randomisés, 3 280 avaient un antécédent de pathologie cérébrovasculaire (dont 2 070 AVC et 1 504 AIT) (53, 54). La durée moyenne de suivi était de 5,3 ans.

Cette étude avait montré que la randomisation dans le groupe simvastatine était associée à une réduction moyenne du taux de LDL-cholestérol de 1,0 mmol/L (39 mg/dL) et une réduction proportionnelle du risque d'évènement vasculaire majeur (infarctus du myocarde ou décès d'origine coronarienne, AVC de tout type, ou intervention pour revascularisation), de 23 % (19 %-28 %, $p < 0,0001$), avec une divergence significative chaque année après la première. Le risque d'AVC était réduit de 25 % (15 %-34 %, $p < 0,0001$) dans le groupe simvastatine par rapport au groupe placebo, sur l'ensemble de la population randomisée, avec une réduction de 28 % (19 %-37 %, $p < 0,0001$) du risque d'infarctus cérébral mais pas de réduction significative du risque d'AVC hémorragique (HR = 0,95 [0,65-1,40], $p = 0,8$) ; cette réduction était non significative la première année, mais l'était dès la fin de la deuxième année ($p = 0,0004$). Parmi les patients ayant un antécédent de pathologie cérébrovasculaire, il n'y avait pas de réduction significative du risque d'AVC total (HR = 0,99 [0,81-1,21]), une augmentation non significative du risque d'AVC hémorragique (HR = 1,91 [0,92-3,95]) et une réduction significative du risque d'évènement vasculaire majeur, de 20 % (8 %-29 %, $p = 0,001$) (cf. argumentaire de 2008) (53, 54).

Récemment, une étude de suivi à long terme (11 ans) des 20 536 participants de l'étude HPS a été publiée (55). Au total, 17 519 étaient encore en vie au début de la période de suivi post-essai (dont 8 863 avaient été randomisés dans le groupe simvastatine et 8 656 dans le groupe placebo). Le suivi d'évènements indésirables graves après clôture de l'étude a été réalisé par auto-questionnaires envoyés aux participants par courrier annuellement, avec un rappel environ 2 mois après. Pour les participants n'ayant pas complété le questionnaire les médecins traitants ont été contactés. Des informations complémentaires ont également été obtenues à partir des registres nationaux britanniques de cancers et autres causes certifiées de décès pour tous les participants. Pour tout évènement vasculaire majeur ou décès d'origine vasculaire, des détails supplémentaires ont été recherchés auprès des médecins traitants et si possible des dossiers hospitaliers. Le critère de jugement principal de cette analyse à long terme était la survenue d'un premier évènement vasculaire majeur post-randomisation. Durant la période de suivi post-essai, les taux de lipides

(2,6 mmol/L après 3,2 ans de suivi post-essai) et la fréquence d'un traitement par statines (74 % sur les 5 années de suivi post-essai) était identiques entre les deux groupes. Durant cette période il n'a pas été observé de réduction significative supplémentaire ni d'augmentation du risque d'évènement vasculaire majeur (RR = 0,95 [0,89-1,02], $p = 0,17$), de décès vasculaire (RR = 0,98 [0,90-1,07], $p = 0,71$), ou d'AVC (RR = 0,98 [0,86-1,12] ; $p = 0,77$) dans le groupe simvastatine par rapport au groupe placebo; il n'y avait pas non plus de différence en termes de risque d'AVC hémorragique (0,4 % dans le groupe simvastatine vs 0,6 % dans le groupe placebo, $p = 0,13$). Durant la période combinée intra-essai et post-essai, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été enregistrée en termes d'incidence de cancer (RR = 0,98 [0,92-1,05]) ni en termes de mortalité attribuée au cancer (RR = 1,01 [0,92-1,11]), ou en termes de mortalité de cause non-vasculaire (RR = 0,96 [0,89-1,03]). Les résultats parmi le sous-groupe de participants ayant un antécédent de pathologie cérébrovasculaire ne sont pas présentés (55). Des analyses secondaires ont montré que le taux de mortalité non-vasculaire était également similaire entre les groupes randomisés pendant 5 ans sous simvastatine et sous placebo chez les participants âgés de 70 ans ou plus, chez les participants avec des taux de cholestérol pré-traitement à moins de 5,0 mmol/L et en combinant la période intra-essai et post-essai. Ces analyses secondaires ont été effectuées en raison d'études épidémiologiques qui avaient suggéré un surcroît de mortalité par cancer chez des individus présentant des taux faibles de LDL-cholestérol (56-58).

En résumé, ce travail suggère que, même après arrêt du traitement de l'étude, le bénéfice des statines persiste pendant au moins 5 ans, sans éléments en faveur d'effets indésirables grave à long terme (11 ans après la randomisation) (55).

Etude SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)

L'étude SPARCL est un essai randomisé en double aveugle ayant comparé l'atorvastatine 80 mg au placebo chez des patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT non-cardioembolique dans les 6 mois précédents, un taux de LDL-cholestérol entre 100 et 190 mg/dL (2,6-4,9 mmol/L), et pas d'antécédent connu de coronaropathie. Au total 4 731 patients avaient été randomisés et suivis pendant 4,9 ans. Cette étude a montré une réduction significative du risque d'AVC (HR = 0,84 [0,71-0,99], $p = 0,03$) et du risque d'évènement cardiovasculaire majeur (HR = 0,80 [0,69-0,92]) (59) (cf argumentaire de 2008). La réduction de 21 % du risque d'infarctus cérébral (HR = 0,79 [0,66-0,95]) était partiellement atténuée par une augmentation du risque d'AVC hémorragique (HR = 1,68 [1,09-2,59]) (le nombre d'AVC hémorragique était faible : 55 dans le groupe traité *versus* 33 dans le groupe placebo).

Depuis 2008, plusieurs analyses secondaires ont été publiées sur l'étude SPARCL, montrant que l'effet de l'atorvastatine 80 mg en prévention secondaire des AVC ne diffère pas entre les hommes et les femmes (60), les individus âgés de moins ou plus de 65 ans (61), les individus avec sténose carotidienne à l'inclusion (62), les patients avec ou sans diabète (63), et en fonction du sous-type d'infarctus cérébral (64). Toutefois la réduction du risque d'AVC était plus importante chez les patients ayant une sténose carotidienne, un infarctus cérébral athérombotique, un diabète, ou âgés de moins de 65 ans.

Des analyses secondaires du risque d'AVC hémorragique sous atorvastatine 80 mg dans l'étude SPARCL ont montré que celui-ci était plus élevé pour les patients dont l'évènement qualifiant était un infarctus cérébral par maladie des petites artères (20/708 [2,8 %] dans le groupe traité vs. 4/701 [0,6 %] dans le groupe placebo, HR = 4,99 [1,71-14,61], mais ceci était contrebalancé par une réduction du risque d'infarctus cérébral (HR = 0,76 [0,57-1,02]) et par conséquent les patients avec un infarctus cérébral par maladie des petites artères gardaient un bénéfice global en termes de réduction du risque d'AVC global (HR = 0,84 [0,64-1,11]) (65). Le risque d'AVC hémorragique était aussi plus élevé pour les patients dont l'évènement qualifiant était un AVC hémorragique (HR = 4,06 [0,84-19,57]) et n'était pas compensé par une réduction du risque d'infarctus cérébral (HR = 1,64 [0,27-9,82]): ainsi les patients inclus dans l'étude suite à un AVC hémorragique ne bénéficiait pas du traitement par atorvastatine pour le risque d'AVC global (HR = 2,82 [0,89-9,01]), ni pour le risque d'évènement cardiovasculaire majeur, malgré une réduction des

événements coronariens majeurs. Une analyse multivariée a montré que la randomisation dans le groupe atorvastatine était un facteur de risque indépendant d'AVC hémorragique, après ajustement sur l'âge, le sexe, un antécédent d'AVC hémorragique comme événement qualifiant, et l'hypertension artérielle non contrôlée (JNC7 stade 2, PAS \geq 160 mmHg ou PAD \geq 100 mmHg). Les autres facteurs associés au risque d'AVC hémorragique dans l'analyse multivariée étaient : un antécédent d'AVC hémorragique comme événement qualifiant (HR = 5,65 [2,82-11,30], $p < 0,001$), le sexe masculin (HR = 1,79 [1,13-2,84], $p = 0,01$) et l'âge (HR = 1,42 [1,16-1,74] par 10 années d'âge supplémentaire, $p = 0,001$). L'hypertension non contrôlée à la dernière visite précédant l'AVC hémorragique (HR = 6,19 [1,47-26,11], $p = 0,01$) était également associé à un risque accru d'AVC hémorragique après ajustement sur les facteurs de risque précédemment mentionnés. L'ensemble de ces facteurs n'expliquait toutefois qu'une très faible proportion du risque d'AVC hémorragique (<1 %). Le risque d'AVC hémorragique n'était pas associé au degré de réduction du LDL-cholestérol, ni aux taux de cholestérol à l'inclusion (65). Un rôle potentiel de propriétés anti-thrombotiques des statines a été suggéré (65-69).

Le risque d'AVC en fonction du degré de réduction du taux de LDL-cholestérol a été analysé secondairement sur les données de l'étude SPARCL (70). Cette analyse *post-hoc* a montré que réduire la concentration de LDL-cholestérol à moins de 1,8 mmol/L (70 mg/dL) était associé à une réduction de 28 % du risque relatif d'AVC par rapport aux patients gardant un LDL-cholestérol \geq 2,6 mmol/L (100 mg/dL). Par rapport à des patients n'ayant pas de changement ou une augmentation du taux de LDL-cholestérol, les patients pour lesquels une réduction \geq 50 % du taux de LDL-cholestérol pouvait être obtenue avaient une réduction de 31 % du risque d'AVC (HR = 0,69 [0,55-0,87], $p = 0,0016$), de 33 % du risque d'infarctus cérébral ($p = 0,0018$), de 37 % d'évènements coronariens majeurs ($p = 0,0323$) et pas d'augmentation significative du risque d'AVC hémorragique ($p = 0,8864$). Il n'y avait pas d'augmentation de l'incident de myalgies et de rhabdomyolyse, mais une élévation persistante des enzymes hépatiques était plus fréquente dans le groupe avec une réduction \geq 50 % du taux de LDL-cholestérol.

► Nouvelles méta-analyses d'essais thérapeutiques

Méta-analyse d'essais sur statines

Une méta-analyse de tous les essais thérapeutiques de statines en prévention des AVC, incluant 165 792 patients à haut risque d'AVC, a montré que dans l'ensemble les statines réduisaient de 18 % (IC 95 % : 13 %-23 %, $p < 0,0001$) le risque d'AVC, et de façon non significative le risque d'AVC fatal de 13 % (-3 %-27 %, $p = 0,10$) (71). Une méta-régression a montré qu'une réduction de 1 mmol/L (39 mg/dL) du LDL cholestérol était associée à une réduction de 21,0 % (6,3 %-33,5 %, $p = 0,009$) du risque d'AVC. En prévention secondaire, le risque d'AVC global (RR = 0,88 [0,78-0,99], $p = 0,003$) et d'AVC fatal (RR = 0,59 [0,36-0,97]) était significativement réduit. À noter que la méta-analyse des essais en prévention secondaire comprenant 4 études pour le risque d'AVC global (SPARCL, HPS, LIPID, CARE), dont une seule étude n'incluant que des patients avec un antécédent d'AVC (SPARCL), les autres études ayant inclus des patients avec des antécédents vasculaires dont l'AVC (54, 59, 72, 73); par contre 1 seul essai a évalué l'impact des statines sur le risque d'AVC fatal en prévention secondaire (SPARCL).

Le risque d'AVC hémorragique n'était pas significativement augmenté en combinant l'ensemble des études en prévention primaire et secondaire (RR = 1,03 [0,75-1,41], $p = 0,88$). En revanche, le risque d'AVC hémorragique était augmenté significativement sous statines en prévention secondaire (RR = 1,73 [1,19-2,50], $p = 0,004$). Cette analyse portait uniquement sur les études SPARCL et HPS (71).

Il n'existe pas d'études ayant comparé différentes doses de statines ou différents objectifs de seuil de réduction du LDL-cholestérol en prévention secondaire. En revanche, la méta-analyse des essais thérapeutiques de statines en prévention primaire des AVC ayant utilisé différents dosages de statines (n = 42 054) a montré une réduction de 13 % (4 %-22 %) du risque d'AVC chez les

patients sous traitement par statines intensif par rapport aux patients sous traitement standard (71).

Une méta-analyse sur données individuelles d'essais randomisés sur au moins 1 000 participants et une durée de traitement d'au moins 2 ans a combiné les données d'essais comparant soit un traitement par statines plus vs moins intensif (cinq essais ; 39 612 participants) soit un traitement par statines *versus* placebo (21 essais ; 129 526 participants) (48). Dans les essais comparant un traitement par statines plus vs moins intensif, la réduction supplémentaire de LDL-cholestérol était en moyenne de 0,51 mmol/L à 1 an. Comparativement aux traitements moins intensifs, les traitements plus intensifs étaient associés à une réduction supplémentaire significative de 15 % (11 %-18 %, $p < 0,0001$) du risque d'évènement vasculaire majeur et de 16 % (5 %-26 %) (RR = 0,84 [0,71-0,99], $p = 0,005$) du risque d'infarctus cérébral. Le risque absolu d'infarctus cérébral était de 0,5 % par an sous traitement intensif contre 0,6 % par an sous traitement moins intensif : traiter 1000 patients par an permet d'éviter un évènement. Les traitements plus intensifs étaient associés à un risque non significativement accru d'AVC hémorragique (RR = 1,21 [0,76-1,91], $p = 0,30$). Pour chaque réduction de 1,0 mmol/L du LDL-cholestérol, la réduction de risque supplémentaire (obtenue par un traitement plus vs moins intensif) était similaire à celle obtenue dans les essais de statines vs placebo. La réduction de risque d'évènement vasculaire majeur associée à un abaissement de 1,0 mmol/L du LDL-cholestérol en combinant l'ensemble des essais (plus vs moins de statine et statine *versus* placebo) était de RR = 0,78 (0,76-0,80, $p < 0,0001$), et similaire dans tous les groupes de patients, y compris ceux ayant un LDL-cholestérol inférieur à 2 mmol/L. Il n'y avait pas dans cette méta-analyse d'éléments en faveur d'un effet seuil, chaque diminution de 1,0 mmol/L du taux de LDL-cholestérol réduisant le taux annuel d'évènement vasculaire majeur de plus d'un cinquième.

Aucun effet significatif des statines (plus vs moins, ou vs placebo) n'a été observé dans cette méta-analyse sur le risque de décès par cancer ou autre cause non-vasculaire (RR = 0,97 [0,92-1,03], $p = 0,3$) ou sur le risque de cancer (RR = 1,00 [0,96-1,04], $p = 0,9$), même à de faibles taux de LDL-cholestérol. Les rares cas de rhabdomyolyse rapportés dans les études comparant un traitement par statines plus *versus* moins intensif ont été décrits dans 2 études comparant 80 mg à 20 mg de simvastatine (48).

Cette méta-analyse ne comporte pas d'analyse de sous-groupe chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT (48).

Méta-analyse d'essais sur fibrates et autres traitements réduisant le taux de triglycérides

Des données émanant à la fois d'études épidémiologiques et d'essais thérapeutiques ont montré que des taux élevés de triglycérides étaient associés à un risque accru d'AVC et d'évènements cardiovasculaires (71, 74-76).

Une méta-analyse des essais investiguant l'effet des fibrates sur le risque d'évènements vasculaires a été effectuée (77). Au total 18 essais ont été inclus, sur 45 058 participants. Cette méta-analyse n'a pas montré de bénéfice des fibrates sur le risque d'AVC (RR = 1,03 [0,91-1,16], $p = 0,69$), mais une réduction de 10 % (0 %-18 %) du risque relatif d'évènement cardiovasculaire majeur ($p = 0,048$) et de 13 % (7 %-19 %) du risque relatif d'évènement coronarien ($p < 0,0001$). La méta-analyse ne comportait pas d'analyse de sous-groupe chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT.

De même, une revue systématique et méta-régression de toutes les essais testant l'effet d'agents réduisant le taux de triglycérides a été réalisée (78). Cette méta-analyse a porté sur 64 essais thérapeutiques ($n = 96 807$ dans le groupe traitement étudié et $n = 98 681$ dans le groupe contrôle) ayant testé l'effet de traitement hypolipémiants, rapporté les taux de triglycérides et étudié le risque d'AVC. Cette étude n'a pas montré de relation entre le degré de changement du taux de triglycérides et le risque d'AVC, bien qu'une légère tendance ait été observée dans les essais utilisant des fibrates ou de l'acide nicotinique (réduction de risque de -9,6 (-20,7 % à 3,1 %, $p = 0,12$). La méta-

analyse ne comportait pas d'analyse de sous-groupe chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT.

Aucun essai thérapeutique n'a testé spécifiquement l'effet d'agents réduisant le taux de triglycérides sur le risque d'AVC en prévention secondaire.

Méta-analyse d'essai sur acide nicotinique (niacine), augmentant le taux de HDL-cholestérol

Des données émanant d'études épidémiologiques et d'essais thérapeutiques ont montré que des taux élevés de HDL-cholestérol étaient associés à un risque diminué d'AVC (75, 79, 80), même à de faibles concentrations de LDL-cholestérol (81).

Une méta-analyse a combiné tous les essais testant l'effet de l'acide nicotinique (niacine) en prévention primaire ou secondaire (82). Au total 11 essais randomisés ont inclus 2 682 patients dans le groupe actif et 3 934 patients dans le groupe témoin. En analyse primaire, la niacine était associée à une réduction significative du risque d'évènement coronaire majeur de 25 % (13 %-35 %), d'AVC de 26 % (8 %-41 %) et de tout évènement cardiovasculaire de 27 % (15 %-37 %). Pour les AVC, l'association n'était plus significative après exclusion du plus grand essai thérapeutique (publié en 1975, à une période où le traitement préventif des évènements vasculaires était sous-optimal (83). Une régression significative de l'épaisseur intima-média carotidienne était observée sous niacine. Toutefois l'utilisation de cette molécule est limitée par ses effets secondaires (flushing) (82). Par ailleurs, deux essais thérapeutiques testant l'effet de la niacine en prévention secondaire d'évènements cardiovasculaires, publiés depuis 2010, étaient négatifs, avec un taux accru d'effets indésirables (50, 51).

► Commentaires

Le terme de « dyslipidémie athérogène » a récemment été employé pour désigner un profil lipidique associant des taux de HDL-cholestérol bas (<40 mg/dL) et une concentration élevée de triglycérides (>200 mg/dL ou >150 mg/dL selon certaines définitions). Chez des patients ayant un antécédent d'AIT, ce profil est associé à un risque accru d'AVC, infarctus du myocarde, et décès vasculaire (84), et est fortement associé à l'athérome intracrânien (21).

Une méta-analyse de 5 essais thérapeutiques évaluant l'impact des fibrates sur le risque d'évènements cardiovasculaires et fournissant des informations sur les taux de HDL-cholestérol et triglycérides a été effectuée, sur un total de 4 671 patients (85). Une interaction significative était retrouvée entre l'effet des fibrates et la présence d'une dyslipidémie athérogène ($p = 0,0002$), avec une réduction du risque cardiovasculaire de 30 % (19 %-40 %, $p < 0,0001$) chez les patients présentant une dyslipidémie athérogène et de 6 % (-2 %-13 %, $p = 0,13$) chez les patients présentant une dyslipidémie non-athérogène.

Ces données n'ont pas été confirmées par des études prospectives.

► Avis du groupe de travail

Après un infarctus cérébral ou un AIT, le niveau de LDL-cholestérol à atteindre est inchangé par rapport à 2008 (1 g/l).

En l'absence de données spécifiques au-delà de 80 ans, compte tenu du risque croissant avec l'âge d'hémorragie cérébrale et d'une plus grande fréquence des effets indésirables, l'utilisation de posologies modérées de statine apparaît souhaitable chez les sujets âgés.

Le bénéfice des statines n'a pas été spécifiquement étudié pour les infarctus cérébraux ou AIT cardio emboliques.

Il n'y a pas d'études spécifiques des fibrates en prévention secondaire des AVC.

► **Recommandations HAS 2014**

R 6. Un traitement par statine est recommandé pour les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT non cardio-embolique et ayant un LDL-cholestérol \geq 2,6 mmol/l (1 g/l) (grade A).

R 7. La cible de LDL-cholestérol recommandée est $<$ 2,6 mmol/l (1 g/l) (AE).

R 8. Un traitement par statine est recommandé quel que soit le taux de LDL-cholestérol chez les patients diabétiques (grade B) ou ayant un antécédent coronarien (grade A).

R 9. Un traitement par statine peut être envisagé chez les patients ayant un LDL-cholestérol $<$ 2,6 mmol/l (1 g/l) et un infarctus cérébral ou un AIT associé à une maladie athéroscléreuse symptomatique (AE).

R 10. Il est recommandé d'utiliser une statine ayant démontré une réduction des événements vasculaires (grade A) (cf. Fiche bon usage des médicaments - Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité).

R 11. Le traitement doit être associé à des règles hygiéno-diététiques (AE).

R 12. Chez les patients au-delà de 80 ans il est recommandé de débiter le traitement à dose faible et de contrôler le LDL-cholestérol pour arriver progressivement à la cible (AE).

1.3 Diabète

► **Recommandations HAS Mars 2008 (6)**

Rappel des recommandations

- Chez le diabétique, l'objectif de la PA est $<$ 130/80 mmHg (grade B). Le choix de la classe médicamenteuse dépendra du statut rénal. En cas de microalbuminurie, un inhibiteur du système rénine-angiotensine est recommandé compte tenu de l'action complémentaire démontrée de ce traitement en termes de néphroprotection (grade B).
- Un traitement par statine est recommandé quel que soit le niveau de LDL-cholestérol (grade B). Il est recommandé d'obtenir un taux de LDL-cholestérol $<$ 1 g/l.
- Un contrôle glycémique strict est recommandé pour réduire les complications microvasculaires (grade A) et macrovasculaires (grade B). L'objectif est la quasi-normalisation glycémique (HbA1c $<$ 6,5 %) (grade B). Cet objectif devra être adapté au profil du patient (âge physiologique, ancienneté du diabète, comorbidités, espérance de vie et risque iatrogène).
- Les mesures d'hygiène de vie (arrêt du tabac, diététique, exercice physique, prise en charge pondérale) sont indispensables.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Plusieurs essais ont montré que le contrôle de la glycémie réduit la survenue des complications microvasculaires du diabète (néphropathie, rétinopathie et neuropathie). En revanche les résultats sont limités pour les complications macrovasculaires.

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Selon les recommandations de la HAS au sujet de la Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 publiées en 2013, l'accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) est une complication macrovasculaire⁵ du diabète pouvant être considérée comme évoluée (86).

Pour les patients diabétiques type 2 avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme évoluée, un objectif d'HbA1c (Hémoglobine glyquée A1c) inférieur ou égal à 8 % est recommandé (AE).

Pour les patients diabétiques type 2 avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée, un objectif inférieur ou égal à 7 % est recommandé (AE).

Données sur lesquelles ces recommandations étaient fondées :

Des données de la littérature étaient disponibles uniquement pour les patients coronariens. Les recommandations applicables aux patients ayant présenté un événement coronarien ont été extrapolées aux patients, avec antécédent d'accident vasculaire cérébral et/ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique.

Les recommandations de la HAS relatives aux objectifs glycémiques chez les patients ayant un diabète type 2 en fonction du profil du patient sont présentées dans le tableau 1.

Pour obtenir un contrôle glycémique, il convient de mobiliser les moyens thérapeutiques recommandés pour atteindre la cible d'HbA1c, notamment les mesures hygiéno-diététiques.

Tableau 1. Diabète type 2 : objectifs glycémiques selon le profil du patient d'après la RBP de la HAS sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 (2013) (86)

Profil du patient		HbA1c
Cas général	Diabète type 2 : - avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) - ou avec des complications macrovasculaires évoluées* - ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes ≥ 75 ans	Dites « vigoureuses » (en bon état de santé, indépendantes et bien intégrées socialement, c'est-à-dire autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel qui sont assimilables aux adultes plus jeunes) dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades (population vulnérable, avec des limitations fonctionnelles motrices et cognitives et une baisse des capacités d'adaptation)	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires preprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents cardiovasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée	≤ 8 %

⁵ Les autres complications macrovasculaires du diabète pouvant être considérées comme évoluées sont : un infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque ; une atteinte coronarienne sévère ; une atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ; une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique.

Profil du patient		HbA1c
	comme évoluée*	
Patients avec insuffisance rénale chronique	IRC modérée (DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73 m ²)	≤ 7 %
	IRC sévère (DFG entre 15 et 29 ml/min/1,73 m ²)	≤ 8 %
	IRC terminale (DFG < 15 ml/min/1,73 m ²)	
ATCD : antécédent ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; IRC : insuffisance rénale chronique * : Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont : <ul style="list-style-type: none"> - infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ; - atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ; - atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ; - artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ; - accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois). 		

► Études

Le diagnostic de diabète repose sur une élévation de la glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/l ou HbA1C supérieure ou égale à 6,5 % ou une glycémie mesurée au-delà de 11,1 mmol/l avec des signes d'hyperglycémie spontanément ou après ingestion de 75 g de glucose (87). La prévalence du diabète est de 15 % à 21 % chez les patients présentant un infarctus cérébral (88-91). Le diabète multiplie par 2 le risque d'infarctus cérébral (92) d'après une méta-analyse de 102 études prospectives portant sur 530 000 patients sans antécédent vasculaire (HR : 2,3 (2,0-2,7)). Il semble également augmenter le risque de récurrence d'AVC d'après des études de populations américaine, européenne et asiatique et 9,1 % des récurrences d'AVC seraient attribuable au diabète dans l'analyse du South London Stroke Register (93-96). Dans une étude portant sur 885 patients consécutifs avec récurrence d'AVC (ischémique ou hémorragique), le diabète représente le 3ème FDR après l'HTA et la dyslipidémie, présent chez 24 % des sujets, ce qui est comparable à la prévalence au cours d'un premier évènement (97). Le risque relatif d'AVC chez les diabétiques de type 1 et type 2 est similaire (98, 99).

Le diabète est associé à la survenue de différents types d'infarctus cérébraux : lacunaires, thrombo-embolique, par athérosclérose des gros vaisseaux. Il apparaît toutefois prédicteur de la présence d'infarctus lacunaire (100-103).

Le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients diabétiques, de 40 % d'après une méta-analyse de 7 études prospectives et 4 études cas-témoin portant sur plus de 100 000 patients au total, mais cette estimation est probablement surestimée et diminue de moitié après correction pour les facteurs de risque notamment l'IMC et les antécédents cardiaques (104). Les mêmes auteurs, au sein d'une cohorte prospective (ARIC study) de 13 025 sujets chez qui un dépistage du diabète et de la FA était réalisé, mesurent une augmentation de risque de FA chez les sujets diabétique (HR : 1,35 IC 95 % 1,14-1,60). L'excès de risque est moindre après exclusion des sujets porteur d'une cardiopathie (HR : 1,27 IC 95 % 1,06-1,52) (105).

La prévention de l'AVC chez les sujets diabétique repose sur la prise en charge des autres facteurs de risque vasculaires et du diabète.

Contrôle de la glycémie

La prise en charge du diabète en prévention de la récurrence d'évènement cardio-vasculaire a fait l'objet d'essais thérapeutiques randomisés. L'étude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) avait comparé une stratégie de prise en charge intensive du diabète pour atteindre une HbA1C < 6 % au traitement habituel, chez 10 251 patients diabétiques de type 2 avec un taux d'HbA1C > 7,5 % avec d'autres FDR vasculaires ou un antécédent cardiovasculaire. L'essai a été interrompu après 3,7 ans de suivi en raison d'une augmentation du taux de décès dans le groupe traité de façon intensive (HR : 1,22 ; 1,01-1,46) le suivi des patients a néanmoins été pro-

longé jusqu'à 5 ans. Il n'existe pas de différence significative sur la survenue des AVC entre les 2 groupes (106, 107).

L'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) (108) conduite chez 11 140 patients diabétiques de type 2 a évalué l'efficacité d'un traitement renforcé (ajout du gliclazide) au traitement standard en prévention de la survenue d'évènements macro ou micro-vasculaire (décès, IDM, AVC, néphropathie, rétinopathie). Les patients devaient avoir un antécédent vasculaire ou d'autres facteurs de risque, 9 % avaient un antécédent d'AVC. Le taux d'HbA1C après 5 ans de suivi était différent entre les 2 groupes (6,5 % vs 7,3 %). Il n'existe pas de différence significative entre les 2 types de traitement pour la survenue d'évènement macro-vasculaire (HR : 0,94 ; IC 95 % : 0,84-1,06) ni cérébrovasculaire (6,3 % vs 5,9 % en défaveur du traitement intensif, différence non significative).

Une étude similaire réalisée chez 1 791 vétérans américains dont 40 % avaient un antécédent vasculaire, n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes de traitement pour le critère principal d'évaluation (IDM, AVC, décès d'origine vasculaire, insuffisance cardiaque, chirurgie vasculaire, ischémie de membre) après 5 ans de suivi. Un évènement du critère principal est survenu chez 264 patients dans le groupe contrôle contre 235 patients dans le groupe traité intensivement ($p = 0,14$). Davantage d'hypoglycémies sont survenues dans le groupe traitement intensif (24,1 % vs 17,6 %, $p < 0,001$). Le taux d'HbA1C était respectivement de 6,9 % et 8,4 % dans le groupe intensif et dans le groupe standard (109).

L'essai randomisé PROactive (110) a comparé l'ajout de pioglitazone ou de placebo au traitement antidiabétique chez 5 238 patients avec un antécédent macro-vasculaire. Le critère principal d'évaluation était la survenue d'un évènement vasculaire (IDM, AVC, chirurgie vasculaire, cardiaque, amputation, syndrome coronarien) ou décès. Au total 984 patients avaient un antécédent d'AVC (groupe pré-défini), parmi eux il n'existe pas de différence significative pour le critère principal de jugement mais une réduction du risque de récurrence d'AVC (HR : 0,53 ; IC95 % : 0,34-0,85).

La saxagliptine un inhibiteur sélectif du dipeptidyl peptidase 4 a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé (111). Les patients diabétiques de type 2 devaient être âgés de plus de 40 ans, avoir un antécédent d'évènement vasculaire ou plusieurs FDR vasculaire. Au total 16 492 patients ont été inclus avec un suivi moyen de 2,1 ans. La saxagliptine a permis une diminution significative de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1C (7,5 % vs 7,8 %) après 2 ans de suivi. Il n'a pas été montré de différence significative pour le critère principal d'évaluation (décès d'origine vasculaire, IDM ou d'infarctus cérébral non fatal), puisqu'il est survenu chez 7,3 % des patients sous saxagliptine et 7,2 % des patients sous placebo. Pour les infarctus cérébraux en particulier, 157 évènements sont survenus parmi les 8 280 patients traités par saxagliptine et 141 / 8 212 dans le groupe placebo.

Méta-analyses

Pour évaluer l'effet d'un contrôle glycémique intensif par rapport au contrôle standard sur la mortalité et les complications vasculaires une méta-analyse et revue systématique de la littérature (112) de 1990 à 2009 a porté sur 27 544 patients au total. Il n'a pas été mis en évidence de réduction du risque d'AVC sous traitement « intensif ».

Une méta-analyse plus récente (113) portant sur 34 533 patients montre des résultats similaires : pas de bénéfice sur la mortalité globale et de cause vasculaire. Il existe une faible réduction du risque d'IDM non fatal mais aucun effet sur la survenue des AVC.

Synthèse

Le contrôle glycémique strict, (HbA1C < 6,5 %) s'il a un effet bénéfique sur les complications microvasculaires du diabète semble moins efficace en prévention des évènements touchant les gros vaisseaux. Les données actuelles ne permettent pas de conclure qu'un taux d'HbA1C < 6,5 % présente un bénéfice en prévention secondaire après infarctus cérébral.

Règles hygiéno-diététiques

Concernant l'évaluation de l'efficacité des règles hygiéno-dietétiques, les essais n'ont pas toujours distingué la prévention primaire et secondaire.

Une étude randomisée, chez 2 033 sujets japonais en prévention primaire (exclusion des patients avec antécédent d'AVC ou IDM) a comparé une prise en charge conventionnelle du diabète (conseils d'un diététicien, basés sur la « *Food Exchange Lists Dietary Guidance for Persons with diabetes* » The Japan Diabetes Society (2002) Food exchange lists dietary guidance for persons with diabetes. Bunkodo, Tokyo) à une intervention renforcée par des séances d'éducation et de conseil individuels sur les habitudes alimentaires, l'activité physique et l'observance thérapeutique. L'objectif principal était la progression de la micro et macro-angiopathie (114). Les règles hygiéno-diététiques renforcées sont associées à une diminution de l'incidence des AVC chez les diabétiques : HR : 0,62 (IC 95 % : 0,39-0,98). Toutefois, il n'existe pas de diminution significative des autres facteurs de risque, notamment l'HTA.

L'efficacité de la perte de poids en prévention d'évènements vasculaires a fait l'objet d'un essai randomisé, chez 5 145 patients diabétiques de type 2 obèses ou en surpoids. Une prise en charge « intensive » (diminution des apports caloriques, activité physique régulière) était comparée à la prise en charge « classique » (éducation du diabète). Seuls 14 % des patients avaient un antécédent cardio-vasculaire. Il n'a pas été montré de différence significative sur le critère principal d'évaluation (mortalité d'origine cardio-vasculaire, IDM, AVC ou hospitalisation pour angor) et l'étude a été interrompue prématurément après 9,6 ans de suivi (403 évènements dans le groupe « intensif » contre 418 dans le groupe « classique »). La perte de poids était significativement plus importante dans le groupe « intensif » que dans le groupe contrôle (6 % vs 3,5 %), de même que la diminution du taux d'HbA1C durant la première année de suivi (115).

HTA et diabète

La prévalence de l'HTA chez le diabétique est plus importante que dans la population générale, plus de 60 % des patients chez lesquels le diagnostic de diabète de type 2 est porté sont hypertendus (116).

En prévention d'évènements vasculaires, l'étude ACCORD (32) a comparé l'efficacité d'un contrôle tensionnel plus strict (PAS < 120 mmHg vs PAS < 140 mmHg) pour réduire le risque de décès de cause vasculaire, d'AVC ou IDM chez des sujets à haut risque vasculaire. Parmi les 4 733 patients diabétiques de type 2 inclus, le suivi moyen était de 4,7 ans. Il n'a pas été montré de différence significative pour le critère principal d'évaluation composite mais le taux annuel d'AVC (critère secondaire pré-spécifié) était de 0,32 % dans le groupe de patients traités intensivement vs 0,53 % dans le groupe contrôle ($p = 0,01$). Significativement plus d'évènements indésirables ont été rapportés dans le groupe intensif (hypotension, insuffisance rénale).

Une méta-analyse de 13 essais cliniques randomisés (117) comportant au total 37 736 patients, diabétiques de type 2 ou intolérants au glucose, a comparé l'efficacité d'un traitement anti-hypertenseur intensif (objectif de PAS < 135 mmHg) au traitement de référence (objectif PAS < 140 mmHg). Le traitement intensif est associé à une diminution de la mortalité globale de 10 % et une réduction du risque d'AVC de 17 %. Il n'y a pas de réduction des complications cardiaques ni micro-vasculaires. Un contrôle encore plus strict de la PAS (< 130 mmHg) est associé à une plus grande réduction du risque d'AVC mais augmente le risque d'effets secondaires liés aux traitements.

Une revue cochrane récente (118) a évalué l'efficacité en prévention vasculaire d'un contrôle intensif de la PA < 130/85 mmHg vs 140-160/90-100 mmHg. Seule l'étude ACCORD a évalué l'effet du contrôle de la pression systolique. Pour la pression diastolique, les données de 2 580 patients

issus de 4 essais (ABCD-H, ABCD-N, ABCD-2V et un sous-groupe de l'étude HOT) ont été analysées. Les patients du groupe intensif avaient une PAD significativement moins élevée (128/76 mmHg vs 135/83 mmHg). Il n'a pas été montré de différence pour le risque d'AVC (RR : 0,67 IC 95 % 0,42-1,05), IDM, il existe une tendance non significative, vers la réduction de la mortalité globale sous traitement plus intensif.

Le choix de l'antihypertenseur le plus adapté en prévention des complications vasculaires chez le patient diabétique a fait l'objet de plusieurs essais randomisés. Les molécules agissant sur le système rénine-angiotensine semblent les plus adaptées chez les diabétiques. Depuis 2008, l'étude ACCOMPLISH (119) (*Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*) a comparé l'association IEC-inhibiteur calcique vs IEC-thiazidique, une analyse séparée des sujets diabétiques était pré-spécifiée. Le nombre total de patients diabétiques était de 6 946 et 2 842 avaient un risque vasculaire élevé (20 % avec antécédent d'AVC). Le critère principal d'évaluation (décès de cause vasculaire, IDM, revascularisation coronaire, arrêt cardiorespiratoire ressuscité, angor, AVC) était significativement plus faible sous l'association IEC-inhibiteur calcique (8,8 % vs 11 % ; $p = 0,003$). Chez les patients diabétiques notamment à haut risque vasculaire, le critère primaire d'évaluation était significativement plus faible dans le groupe IEC-inhibiteur calcique. Le taux d'AVC ne diffère pas entre les 2 groupes de traitement.

L'association IEC-Sartan n'a pas montré sa supériorité sur le sartan ou l'IEC seul dans l'étude ONTARGET (28) (Ramipril vs Telmisartan vs Telmisartan+Ramipril) chez 25 620 patients vasculaires (20 % avec antécédent d'AVC) ou diabétiques à haut risque vasculaire. Le critère principal de jugement était similaire dans les 3 groupes (décès de cause vasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque) après un suivi médian de 56 mois. Le taux d'AVC est similaire dans les 3 groupes (4,5 % environ).

► Avis du groupe de travail

Les données concernant le contrôle glycémique ne permettent pas de conclure qu'un taux d'HbA1C < 6,5 % présente un bénéfice en prévention secondaire de l'AVC.

Les résultats des essais randomisés sont en faveur d'un traitement de l'HTA similaire chez les patients diabétiques et les non diabétiques.

► Recommandations HAS 2014

R 13. Pour les patients diabétiques type 2 avec un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT récent, de moins de 6 mois, un objectif d'HbA1c (Hémoglobine glyquée A1c) inférieur ou égal à 8 % est recommandé (AE).

R 14. Pour les patients diabétiques type 2 avec un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT au-delà de 6 mois, un objectif d'HbA1c inférieur ou égal à 7 % est recommandé (AE).

Les recommandations de la HAS relatives aux objectifs glycémiques chez les patients ayant un diabète type 2 en fonction du profil du patient (cas général, personne âgée, antécédent cardiovasculaire, insuffisance rénale chronique) sont présentés dans le tableau 1. Ils sont issus de la RBP Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 publiée en 2013.

1.4 Tabagisme

► Recommandations HAS Mars 2008 (6)

Rappel des recommandations

- Le sevrage tabagique est recommandé au décours d'un infarctus cérébral ou d'un AIT (grade B).
- Des aides à l'arrêt du tabac sont recommandées en cas de dépendance tabagique.
- L'éviction du tabagisme dans l'environnement du patient est également recommandée.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

La consommation de tabac est un facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral, dans les deux sexes, à tout âge et quelle que soit l'origine ethnique. Des études d'observation ont montré que le risque d'infarctus cérébral redevient équivalent à celui d'un non fumeur cinq ans après l'arrêt de la consommation de tabac. Il existe des arguments faisant du tabagisme passif un facteur de risque d'infarctus cérébral. La poursuite de la consommation de tabac après un infarctus cérébral expose à un risque accru d'événements vasculaires malgré le traitement médicamenteux usuel (essai HOPE). Le bénéfice du sevrage tabagique sur la mortalité totale a été établi par un essai contrôlé randomisé (chez des grands fumeurs atteints de bronchite chronique).

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Les recommandations de l'AHA/ASA sont les suivantes (16) :

- il est recommandé à tout professionnel de santé de conseiller l'arrêt du tabac à tout patient avec un infarctus cérébral ou un AIT ayant fumé l'année précédant l'accident vasculaire (grade C) ;
- il est raisonnable d'éviter le tabagisme passif (grade C) ;
- entretien, substituts nicotiques et traitement médicamenteux per os sont efficaces pour aider au sevrage tabagique (grade A).

Selon les recommandations de la HAS pour l'arrêt de la consommation de tabac (120), les patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire nécessitent un conseil et une prise en charge renforcés dès le diagnostic de maladie cardio-vasculaire (AE). Les principes généraux de la prise en charge, les thérapies et méthodes recommandés en première intention et la place de la cigarette électronique sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Recommandations de la HAS pour l'arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours, 2014 (120)

Recommandation
Principes généraux
L'accompagnement psychologique est la base de la prise en charge du patient. Chez les patients dépendants, il est recommandé de proposer un traitement médicamenteux. Les TNS sont le traitement médicamenteux de première intention. Les traitements médicamenteux sont recommandés pour soulager les symptômes de sevrage, réduire l'envie de fumer et prévenir les rechutes.
Les traitements médicamenteux sont plus efficaces quand ils sont associés à un accompagnement par un professionnel.
Le traitement doit toujours être envisagé dans le cadre d'une décision partagée avec le patient.
Les thérapies et méthodes recommandées en première intention

Recommandation

Soutien psychologique en face à face ou en groupe (*guidance/counselling*), thérapies cognitivocomportementales (TCC)

Entretien motivationnel

Traitements nicotiniques de substitution (TNS)

Accompagnement téléphonique

Autosupport y compris par Internet

Concernant les cigarettes électroniques

En raison de l'insuffisance de données sur la preuve de leur efficacité et de leur innocuité, il n'est pas actuellement possible de recommander les cigarettes électroniques dans le sevrage tabagique ou la réduction du tabagisme.

Il est recommandé d'informer les fumeurs qui utilisent des cigarettes électroniques de l'insuffisance actuelle de données sur les risques associés à leur utilisation.

Du fait des substances contenues dans les cigarettes électroniques par rapport à celles contenues dans le tabac, les cigarettes électroniques sont supposées être moins dangereuses que le tabac. Si un fumeur refuse les moyens de substitution nicotinique recommandés, leur utilisation ne doit pas être déconseillée mais doit s'inscrire dans une stratégie d'arrêt ou de réduction du tabac avec accompagnement psychologique.

► Nouvelles études publiées depuis 2008

La consommation de tabac est un facteur de risque d'infarctus cérébral indépendant pour les deux sexes d'après des études de cohortes (121, 122) (RR : 2,58 IC 95 % 2,08-3,19). Le risque augmente avec la quantité consommée (RR : 2,02 (<20cig/j) IC95 % : 1,23-3,31 et RR : 2,52 (>20cig/j) IC 95 % : 1,75-3,61). Elle est responsable d'athérome carotidien (123) et d'une modification de la coagulation en cause dans la genèse des infarctus cérébraux. Le tabagisme passif ressort également comme un facteur de risque d'infarctus cérébral (124).

Le risque d'infarctus cérébral diminue dès la deuxième année de sevrage pour s'approcher de celui d'un non-fumeur après 5 ans d'arrêt d'après les données de la cohorte de Framingham (125). Le sevrage tabagique constitue donc une mesure de prévention de la récurrence d'infarctus.

Les principales données disponibles sur l'efficacité du sevrage tabagique en prévention de la récurrence d'infarctus cérébraux reposent sur les données d'études observationnelles (126, 127).

Les stratégies de prise en charge pour le sevrage tabagique ont été étudiées au cours d'essais randomisés.

Une revue systématique d'essais randomisés avec méta-analyse, publiée en 2012, a montré une augmentation du taux de sevrage tabagique avec des interventions de *counselling* (conseil pour arrêter de fumer ou thérapie comportementale) intensives c'est-à-dire : initiées durant l'hospitalisation (quel qu'en soit le motif) et suivies de contacts de soutien pendant le mois après la sortie (RR : 1,37 IC 95 % : 1,27 – 1,48 ; 25 essais, 7 403 patients). L'administration de substituts nicotiniques associée à l'intervention de *counselling* intensive a augmenté significativement le taux d'arrêt du tabac comparé à l'intervention de *counselling* intensive seule (RR : 1,54, IC 95% : 1,34 – 1,79, 6 essais, 2 487 patients). Un résultat similaire a été observé dans un sous-groupe de pa-

tients fumeurs admis à l'hôpital en raison d'une maladie cardiovasculaire. Dans ce sous-groupe une intervention de *counselling* intensive avec soutien de suivi a augmenté le taux d'arrêt du tabac à la différence des interventions moins intensives (RR : 1,42 IC 95 % : 1,29- 1,56 ; 14 essais, 2 819 patients) (128). L'ajout de varenicline ou de bupropion aux interventions de *counselling* intensives n'ont pas donné d'augmentation statistiquement significative d'arrêt du tabac comparé aux interventions de *counselling* intensives seules (varenicline : RR : 1,28 IC 95 % : 0,95 – 1,74 ; 2 essais, 580 patients, hétérogénéité significative entre les études ; bupropion : RR : 1,04 IC 95 % : 0,75 – 1,45 ; 3 essais, 480 patients).

Plus récemment, une étude conduite dans des services de médecine de court séjour d'un hôpital universitaire de la région de Nottingham (129), a comparé l'efficacité d'une prise en charge intensive (conseil ou thérapie comportementale débutée durant l'hospitalisation et incluant un soutien d'un mois au moins après la sortie) à la prise en charge habituelle (groupe contrôle), chez 493 patients, s'étant déclarés fumeurs à l'admission et acceptant de participer à l'étude (309 refus sur les 802 patients éligibles initialement). L'utilisation de substituts nicotiques, de varenicline ou de bupropion était possible dans les deux groupes, cette étude était randomisée (sur le service d'admission) et réalisée en ouvert. Le critère principal d'évaluation était le taux d'arrêt à 4 semaines. Le taux d'arrêt était respectivement de 38 % et 17 % dans le groupe interventionnel et le groupe témoin, la différence notable n'atteint toutefois pas le seuil de significativité. À 6 mois, le taux de sevrage était de 19 % et 9 % (NS).

Plus spécifiquement, une revue systématique a eu pour objectif de déterminer l'effet des interventions visant l'arrêt du tabac chez les fumeurs présentant une maladie cérébro-vasculaire (130). Edjoc *et al.* ont analysé les données de 4 études randomisées ayant comparé une prise en charge intensive à un traitement contrôle en vue du sevrage tabagique. Parmi les 354 patients au total, le taux d'arrêt était de 23,9 % dans le groupe intensif contre 20,8 % dans le groupe contrôle. Une méta-analyse n'a pas été possible en raison de l'hétérogénéité des interventions entre les études. Dans la première étude, Wolfe *et al.* ont comparé à une prise en charge classique, des mesures d'information données aux patients et au médecin traitant, il n'y avait pas d'efficacité sur le taux de sevrage tabagique (131). L'impact d'un entretien avec une infirmière spécialisée dans la prévention n'a pas non plus montré d'efficacité (132, 133). La troisième étude a comparé l'intérêt d'un traitement médicamenteux gratuit associé à des conseils par une infirmière spécialisée aux conseils et prescription médicale (groupe contrôle), durant 26 semaines. Parmi les 28 patients inclus, le taux d'arrêt du tabac était de 26,6 % dans le groupe testé versus 15,4 % dans le groupe contrôle ($p = 0,2$) (134). Dans la quatrième étude, 94 fumeurs danois ont été randomisés après un infarctus cérébral ou un AIT entre un traitement minimum ou intensif d'aide au sevrage tabagique. Le traitement minimum consistait en un entretien de 30 minutes, tandis que dans le groupe intensif les patients suivaient un programme d'au moins 5 séances, une visite à 6 semaines, des conseils téléphoniques et des pouvaient recevoir gratuitement des substituts nicotiques. Le taux d'arrêt à 6 mois était de 28,9 % et 32,7 % respectivement (NS) (135).

► Avis du groupe de travail

Aucune méthode de sevrage ne peut être privilégiée après un infarctus cérébral ou un AIT. Le sevrage tabagique devrait être individualisé.

► Recommandations HAS 2014

R 15. Le sevrage tabagique est recommandé au décours d'un infarctus cérébral ou d'un AIT (grade B).

R 16. Les patients nécessitent un conseil et une prise en charge renforcés dès le diagnostic de l'infarctus cérébral ou de l'AIT (AE). Les principes généraux de prise en charge, les thérapies et méthodes recommandées en première intention, et la place des cigarettes

électroniques sont présentés tableau 2 (voir RBP HAS Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours publiée en 2014 (120)).

R 17. L'éviction du tabagisme dans l'environnement du patient est également recommandée (AE).

1.5 Alcool

► **Recommandations HAS Mars 2008 (6)**

Rappel des recommandations

- Les hommes consommant plus de trois verres de boisson alcoolisée par jour (3 unités d'alcool par jour ou 30 g/jour) et les femmes consommant plus de deux verres par jour (2 unités d'alcool par jour ou 20 g/jour) doivent réduire ou interrompre leur consommation (grade C).
- Après un infarctus cérébral, les patients alcoolodépendants doivent bénéficier des méthodes de sevrage appropriées et d'une prise en charge spécifique.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Le risque global d'AVC est significativement accru pour une consommation continue d'alcool d'au moins 3 verres par jour et celui de l'infarctus cérébral pour une consommation de plus de 5 verres par jour (données issues d'une étude de cohorte et d'une méta-analyse d'études observationnelles). Le bénéfice d'une consommation d'alcool de 1 à 2 verres par jour est incertain. Le risque de récurrence d'infarctus cérébral à 5 ans est augmenté chez les forts buveurs (une étude de cohorte). Aucune étude n'a montré que le risque de récurrence d'infarctus est réduit par la baisse de la consommation d'alcool.

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Les recommandations de l'AHA/ASA sont les suivantes (16) :

- il est recommandé que les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT et qui sont forts consommateurs arrêtent ou réduisent leur consommation d'alcool (grade C) ;
- une consommation d'alcool légère ou modérée (pas plus de 2 verres par jour pour les hommes et un verre par jour pour les femmes qui ne sont pas enceintes) peut être raisonnable ; il est recommandé de ne pas conseiller aux non buveurs de commencer à boire.

► **Nouvelles études publiées depuis 2008**

Une méta-analyse récente de 84 études de cohorte comparant des patients avec une consommation active d'alcool à des patients non-buveurs, a évalué le risque d'événement cardiovasculaire (décès, coronaropathie, AVC). Après un suivi moyen de 11 ans \pm 6 ans, les auteurs ont montré qu'une consommation légère à modérée d'alcool (14,5 g = 1,5 verre) est associée à une réduction du risque cardiovasculaire. Pour le critère survenue d'un AVC, 17 études ont été analysées, (358 811 patients), il n'y a pas de différence significative entre les sujets buveurs et abstinents RR : 0,98 (0,91 à 1,06). D'après les données de 8 études où l'infarctus cérébral était distingué, la faible consommation d'alcool (entre 0,5 et 1 verre par jour) est associée à une petite diminution du risque d'infarctus cérébral (RR : 0,92 ; 0,85-1,00). En revanche le risque d'hémorragie cérébrale (évalué dans 12 études) paraît augmenté (RR : 1,14, IC 95 % : 0,97-1,34) (136).

Une étude postérieure à la méta-analyse, a été réalisée au sein de la *Zutphen study* aux Pays-Bas, sur une cohorte de 1 373 hommes, nés entre 1900 et 1920 et suivis entre 1960 et 2000. Les individus ont été groupés en 3 catégories selon leur consommation totale d'alcool et le type de boisson alcoolisée. Les résultats ont montré un risque moins élevé de pathologie cérébrovasculaire (HR 0,43, IC 95 % 0,26 à 0,70), mortalité cardiovasculaire (HR 0,70, IC 95 % 0,55 à 0,89) et

mortalité globale (HR 0,75, IC95 % 0,63 à 0,91) pour une consommation inférieure ou égale à 20 g/j (2 verres) *versus* 0 g/j (137).

► **Avis du groupe de travail**

Les recommandations sont inchangées.

► **Recommandations HAS 2014**

R 18. Les hommes consommant plus de trois verres de boisson alcoolisée par jour (3 unités d'alcool par jour ou 30 g/jour) et les femmes consommant plus de deux verres par jour (2 unités d'alcool par jour ou 20 g/jour) doivent réduire ou interrompre leur consommation (grade C).

R 19. Après un infarctus cérébral, les patients alcoolodépendants doivent bénéficier des méthodes de sevrage appropriées et d'une prise en charge spécifique (AE).

1.6 Obésité

► **Recommandations HAS Mars 2008 (6)**

Rappel des recommandations

- La réduction du poids corporel doit être envisagée pour tout patient avec infarctus cérébral ou AIT ayant une obésité abdominale (tour de taille > 88 cm chez la femme ou 102 cm chez l'homme).
- La prévention de l'obésité chez les patients inactifs du fait du handicap occasionné par l'infarctus cérébral doit être envisagée en agissant à la fois sur l'exercice physique et la réduction des apports alimentaires.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Le risque d'infarctus cérébral est davantage lié à l'obésité abdominale qu'à l'obésité définie par l'indice de masse corporelle (IMC) (2 études). Aucune étude n'a montré que la réduction du poids corporel diminue le risque de récurrence d'infarctus cérébral. Cependant la perte de poids corporel améliore la PA, la glycémie et le bilan lipidique, ces facteurs de risque étant associés à une augmentation du risque de récurrence.

L'évolution du poids corporel après un infarctus cérébral est mal connue. Cependant la prévalence de l'obésité à un an est d'autant plus élevée que le niveau de dépendance est élevé (une étude anglaise à partir d'un registre des AVC).

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Quatre RBP ont abordé l'obésité dans le contrôle des facteurs de risque après un infarctus cérébral ou un AIT : celle du *Royal College of Physicians*, 2012 (15) ; la Stratégie canadienne de l'AVC, 2010 (17) ; celle du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, 2008 (19) (tableau 3). L'*American Heart Association / American Stroke Association*, 2012, ont conclu que la relation entre obésité, poids et AVC est complexe et qu'aucune étude n'a démontré qu'une réduction du poids diminue le risque de récurrence d'AVC. Elles n'ont pas fait de recommandation à ce sujet (16).

Tableau 3. RBP publiées depuis 2008

Promoteur	Recommandation	Grade
<i>Royal College of Physicians</i> 2012 (15)	En prévention secondaire de l'AVC, il est recommandé de proposer aux patients en surpoids ou ayant une obésité des conseils et un soutien pour les aider à perdre du poids, incluant des conseils diététiques, une thérapie comportementale et une augmentation de l'activité physique.	
Stratégie canadienne de l'AVC 2010 (17)	Chez les patients à risque d'AVC et les patients ayant eu un AVC, le maintien des cibles suivantes est recommandé : indice de masse corporelle (IMC) de 18,5 ou 24,9 kg/m ² ou un tour de taille de <80 cm chez la femme et de <94 cm chez l'homme	B
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> , 2008 (19)	Il est recommandé de proposer aux patients à risque cardio-vasculaire qui ont un excès de poids des interventions pour perdre du poids, et pour maintenir cette réduction.	B

Le tableau 4, issu de la RBP HAS sur le thème « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours » publiée en 2011 (138), résume les interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique (en fonction de l'IMC, du tour de taille et de la présence de comorbidités).

Il est recommandé d'être particulièrement attentif aux patients ayant une obésité et un diabète. La prise en charge est fondée sur les conseils diététiques, l'activité physique, une approche psychologique et, si nécessaire, le recours aux diététiciens ou aux médecins spécialisés en nutrition, endocrinologues, psychologues, psychiatres, enseignants en activité physique adaptée (AE) (138).

Il est recommandé de ne pas faire maigrir systématiquement un sujet âgé ayant une obésité mais il faut tenir compte du retentissement de l'excès de poids sur la qualité de vie (AE) (138).

Tableau 4. Interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique en fonction de l'IMC, du tour de taille et de la présence de comorbidités d'après la RBP HAS, 2011 (138). Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours

IMC (kg/m ²)	Tour de taille (cm)		Présence de comorbidités
	Bas Hommes < 94 Femmes < 80	Élevé Hommes ≥ 94 Femmes ≥ 80	
25-30			
30-35			
35-40			
> 40			

SURPOIDS SIMPLE : conseils généraux sur un poids de forme et le mode de vie (**objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire**)

IMC (kg/m ²)	Tour de taille (cm)		Présence de comorbidités
	Bas Hommes < 94 Femmes < 80	Élevé Hommes ≥ 94 Femmes ≥ 80	
	SURPOIDS AVEC TOUR DE TAILLE ÉLEVÉ : conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique (objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire et réduire le tour de taille)		
	Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique (objectif : réduire le poids de 5 % à 15 %)		
	Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique (objectif : réduire le poids). Considérer la chirurgie bariatrique*		

* : voir recommandations HAS, 2009. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte (138)

► Nouvelles études publiées depuis 2008

Le risque d'AVC chez les patients en surpoids a été évalué dans une méta-analyse d'études de cohorte ayant un suivi de plus de 4 ans (139). Les données de 25 études sur un total de 2 274 961 sujets ont montré une augmentation du risque d'infarctus cérébral chez les patients en surpoids ou obèses (RR 1,22 ; IC 95 % : 1,05-1,41 et RR : 1,64 IC 95 % : 1,36-1,99). Toutefois, un paradoxe de l'obésité a été mis en évidence et il semble que l'augmentation de l'IMC soit corrélée à une diminution de la morbi-mortalité chez les patients présentant une pathologie cardiaque (140).

Au décours d'un AVC, ce phénomène paradoxal a été évalué sur 2 913 patients admis dans les 24h suivant un AVC (141). Cette étude monocentrique, grecque a inclus consécutivement les patients entre 1993 et 2008, les AIT, récurrence d'AVC et hémorragie sous arachnoïdiennes étaient exclus. L'IMC de chaque patient a été calculé pour comparer 3 groupes : IMC « normal » (<25 Kg/m²), surpoids (IMC entre 25 et 29.9 Kg/m²) et obésité (IMC > ou = 30 Kg/m²). Les patients étaient évalués à 1, 3, 6 mois puis annuellement jusqu'à 10 ans. Le critère principal d'évaluation est la mortalité et les critères secondaires la survenue d'un AVC, IDM, rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale, embolie périphérique, décompensation cardiaque. Dans cette série, 41 % des patients étaient en surpoids et 18,1 % obèses. Le diabète, l'HTA et la dyslipidémie étaient plus fréquents chez les sujets à IMC élevé, 14 % des patients avaient présenté un hématome cérébral. Le suivi moyen des patients a été de 47 mois. La survie était significativement plus faible dans le groupe de patient avec un IMC normal dès la première semaine post AVC (90,2 vs 92,8 vs 96,4, p < 0.0001) et au cours du suivi. À 10 ans, la survie était respectivement dans les 3 groupes (IMC normal, surpoids et obèse) de 41,5 % vs 47,4 % vs 52,5 % (p < 0.0001). Le taux de récurrence d'AVC (402 événements au total) était similaire entre les 3 groupes (14 %). Les autres événements vasculaires sont également comparables entre les 3 groupes.

Le risque de récurrence d'AVC chez les patients obèses a été évalué d'après une base de données de 20 332 patients issue d'un essai multicentrique. Après un suivi de 2,5 ans, le risque de récurrence d'AVC a été comparé entre les patients obèses (4 802), en surpoids ou minces. L'obésité n'était pas associée à un risque plus élevé de récurrence d'AVC. De plus être en surpoids ou obèse était associé à un risque plus faible d'événement vasculaire majeur (142).

Plus généralement, le risque vasculaire lié à l'obésité a été étudié dans des sous-groupes d'études contrôlées randomisées. Dans une analyse post hoc de PROactive, chez des patients à haut risque vasculaire, diabétiques de type 2 on a évalué l'effet du poids et de la variation de poids sur la mortalité et les événements vasculaires. Les 5 202 patients recevant de la pioglitazone ou un

placebo ont été suivis pendant 34,5 mois. La plus faible mortalité était observée chez les sujets dont l'IMC était plus élevé (143).

Au sein de l'étude ACCORD, la comparaison des patients à fort IMC vs faible IMC, a montré qu'il n'existe pas de différence d'effet d'un traitement intensif de l'HTA sur les événements cardiovasculaires (144).

Ce paradoxe de l'obésité observé contraste avec l'augmentation de risque vasculaire avérée liée à la surcharge pondérale. L'existence de facteur confondant ne peut être totalement exclue, il est également possible que l'IMC ne soit pas un bon marqueur du risque lié au surpoids.

Quelques études ont comparé l'efficacité, sur les événements vasculaires, d'un traitement visant obtenir une perte de poids.

Une étude de cohorte retrospective (145), portant sur 4 747 patients obèses traités par chirurgie bariatrique a évalué le risque d'IDM, AVC et décès. Comparaison à des patients obèses ayant subi une chirurgie orthopédique ou gastrointestinale. Le critère primaire était le délai de survenue IDM, AVC, décès. La chirurgie bariatrique est associée à une réduction significative du risque d'IDM, AVC et décès chez les sujets obèses. Des résultats similaires ont été montrés chez les sujets obèses diabétiques de type 2 (146). La survie sans événement vasculaire majeur à 5 ans (IDM, AVC, décès) est supérieure chez les patients traités par chirurgie bariatrique.

Une étude prospective contrôlée suédoise : *Swedish Obese Subject (SOS)*, a évalué l'effet de la chirurgie bariatrique sur les événements vasculaires chez les diabétiques de type 2, en prévention primaire. Dans le groupe chirurgie, 345 patients ont été inclus et 262 dans le groupe contrôle. Aucun bénéfice n'a été observé après 13 ans de suivi sur le risque d'AVC (147).

► Conclusion de l'analyse de la littérature

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure qu'une diminution du poids soit associée à une réduction de risque de récurrence d'infarctus cérébral chez les sujets obèses.

► Avis du groupe de travail

Le risque cardiovasculaire est lié au tour de taille. La perte de poids influence le contrôle glycémique et les chiffres tensionnels, mais n'a pas de bénéfice démontré sur le risque vasculaire.

► Recommandations HAS 2014

Les objectifs thérapeutiques sont fonction de l'indice de masse corporelle, du tour de taille et de la présence de comorbidités (tableau 4). Ils sont issus de la RBP HAS « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours » publiée en 2011 (138).

1.7 Hyperhomocystéinémie

► Recommandations HAS Mars 2008 (6)

Les données étaient insuffisantes pour établir des recommandations.

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2008

Les recommandations de l'AHA/ASA sont les suivantes (16) :

- bien que la supplémentation en acide folique diminue le taux d'homocystéine et puisse être envisagée chez des patients ayant un infarctus cérébral et une hyperhomocystéinémie (grade B), il n'y a pas de preuve que la réduction des taux d'homocystéine prévienne la récurrence d'AVC.

► Nouvelles études publiées depuis 2008

L'hyperhomocystéinémie constitue un facteur de risque de thrombose artérielle. L'homocystéine est un acide aminé soufré métabolisée par deux voies, la première vers la méthionine par la MTHFR (Méthylène Tetrahydrofolates reductase), dont l'activité est dépendante de la présence de vitamines B9 (folates) et B12 (cobalamine), la seconde vers la cystéine par l'intermédiaire de la cystathionine-beta-synthétase (CBS), dont la vitamine B6 (pyridoxine) est un cofacteur. Le déficit de ces deux enzymes peut être responsable d'une hyperhomocystéinémie et homocystéinurie (80 % des cas liés à un déficit en CBS et 20 % des cas par déficit en MTHFR) (148, 149). Des complications thrombotiques sont fréquentes, avant l'âge de 30 ans chez ces patients (50 % en cas de mutation homozygote CBS (150, 151). Une carence d'apports en folates et cobalamine peut aussi être responsable d'une élévation de l'homocystéine en dehors de toute mutation génétique.

L'essai HOPE 2 (Heart Outcome Prevention Evaluation 2) a randomisé 5 522 patients avec une pathologie cardiovasculaire entre une supplémentation vitaminique (acide folique, vitamine B12, vitamine B6), le taux d'homocystéine n'était pas élevé chez les sujets inclus. Il n'a pas été montré de bénéfice pour le critère principal d'évaluation (mortalité vasculaire, IDM ou AVC) (152). Parmi les patients traités par supplémentation et les contrôles 12,4 % avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT. Dans une analyse secondaire, le taux global d'AVC est significativement plus faible dans le groupe supplémenté (HR : 0,75; 0,59-0,97) mais pour les infarctus cérébraux pris isolément il n'existe pas de différence significative. Il faut souligner le faible taux d'évènement dans chaque groupe (0,88 à 1,15 évènement pour 100 patients-année) (153).

Dans l'étude prospective randomisée en double aveugle VITATOPS (Vitamine to prevent stroke) 8 164 patients avec antécédent d'AVC (ischémique ou hémorragique) ou AIT récent (dans les 7 mois précédents l'inclusion) ont été randomisés entre une supplémentation en vitamine B (B6, B9, B12) et un placebo. Parmi les patients inclus 10 % avaient présenté une hémorragie, et 17 % un AIT. Le critère principal d'évaluation est la survenue d'un AVC, IDM ou décès de cause vasculaire après un suivi médian de 3,4 ans. Il est survenu chez 15 % des patients du groupe supplémenté vs 17 % des patients du groupe contrôle (RR : 0,91 IC 95 % : 0,82-1 ; $p = 0,05$) soit une réduction de risque absolu de 1,56 %. Pour le critère secondaire d'évaluation : survenue d'un AVC, le taux d'évènement était de 9 % dans le groupe supplémenté contre 10 % dans le groupe placebo ($p = 0,25$). Il n'a pas été observé d'effet indésirable sous vitaminothérapie. L'intérêt de la supplémentation en vitamine B pour prévenir la récurrence d'évènements vasculaires après un AVC ou AIT, reste incertain (154).

En 2010, l'étude SU. FOL. OM3 (155) a comparé, chez 2 501 patients avec antécédent d'IDM, angor instable ou infarctus cérébral (26% des patients inclus), une supplémentation vitaminique ou des oméga 3. Les patients inclus étaient randomisés entre vitamine B, Oméga 3, l'association des 2 traitements ou placebo. Le critère principal d'évaluation est la survenue d'un IDM, infarctus cérébral ou décès d'origine vasculaire. Durant un suivi médian de 4,7 ans, le traitement par supplémentation en vitamine B n'a pas permis de réduire le risque d'évènement vasculaire majeur (157 évènements au total) (HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,66-1,23). La survenue d'un infarctus cérébral, définie comme critère secondaire, était significativement diminuée dans le groupe traité par vitamines B (21 vs 36 cas, HR : 0,57 ; IC 95 % : 0,33-0,97, $p = 0,04$).

Une méta-analyse de 18 études (57 143 sujets) réalisée en 2013 a spécifiquement évalué l'intérêt de la supplémentation en vitamine B sur le risque d'AVC (156). Sept essais concernaient des patients insuffisants rénaux et 8 essais ont inclus des sujets (38 998) avec antécédent d'AVC ou pathologie cardiovasculaire. Au total parmi 57 143 sujets 2 555 AVC sont survenus, le suivi variait de 2 à 7,3 ans. La supplémentation vitaminique n'est pas associée à une réduction du risque d'AVC (RR : 0,91; $p = 0,075$)

► **Conclusion de l'analyse de la littérature**

La supplémentation en vitamine B, en l'absence d'hyperhomocystéinémie avérée, si elle n'a pas montré de risque de mauvaise tolérance, n'a pas non plus montré d'efficacité en prévention de la récurrence d'infarctus cérébral.

► **Avis du groupe de travail**

Il n'y a pas d'indication à supplémenter en vitamine B les patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT.

► **Recommandations HAS 2014**

R 20. Il n'est pas recommandé de supplémenter en vitamine B en dehors d'une hyperhomocystéinémie documentée (AE).

2. Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT associé à une affection cardiaque

Le traitement de la cardiopathie n'est pas abordé dans ces recommandations.

2.1 Fibrillation atriale non valvulaire

► Recommandations HAS Mars 2008 (6)

Rappel des recommandations

- En cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, permanente ou paroxystique, et d'infarctus cérébral ou d'AIT, le traitement anticoagulant oral est recommandé (grade A) avec un INR entre 2 et 3 (grade B).
- Il est recommandé de maintenir le traitement anticoagulant au long cours même en cas de retour en rythme sinusal (grade A).
- En cas de contre-indication avérée aux anticoagulants oraux, un traitement par aspirine est indiqué (grade B).

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Les anticoagulants oraux ont une efficacité démontrée sur la prévention des récurrences d'infarctus cérébraux chez les sujets en FA non valvulaire (un essai contrôlé randomisé EAFT (*European Atrial Fibrillation Trial*) ayant comparé traitement anticoagulant en ouvert (n = 225) versus aspirine (n = 230) ou placebo (n = 214) ; une méta-analyse des essais EAFT et VA-SPINAF (*Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation*), portant sur 485 patients.

L'adjonction d'aspirine aux anticoagulants oraux n'a pas fait la preuve de son efficacité et expose à un risque accru d'hémorragies graves.

Un INR < 2 augmente le risque de récurrence ischémique sans garantir une réduction du risque hémorragique. Un INR > 3,5 augmente le risque hémorragique cérébral (une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés et d'études de cohortes qui a évalué le risque d'AVC et d'hémorragie majeure en fonction de l'INR cible de l'étude sans prendre en compte les autres facteurs de risque potentiels d'évènements ischémiques ou hémorragiques ; une analyse secondaire d'EAFT, deux études cas-témoins). Les consensus d'experts ont fixé le niveau d'anticoagulation dans la FANV entre 2 et 3 et l'INR cible à 2,5.

En cas de contre-indication aux anticoagulants oraux, l'aspirine est utilisée malgré un effet préventif moindre (essai EAFT).

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2008

Six RBP publiées depuis 2008 abordent la prévention de la récurrence de l'AVC dans la fibrillation atriale non valvulaire et les anticoagulants oraux non antivitamine K (ACO non AVK) :

- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* 2013 (157) ;
- *Royal College of Physicians* 2012 (15) ;
- *American College of Chest Physicians*, États-Unis, 2012 (158) ;
- *European Society of Cardiology*, 2012 (159) ;
- *American Heart Association* 2010 (16) ;
- *Stratégie canadienne de l'AVC* 2010 (17).

Ces RBP sont présentées (annexe 5, tableaux 27 et 28). Les recommandations sont en annexe 5, tableau 29.

► Avis de la Commission de la Transparence

Les avis de la Commission de la Transparence pour Pradaxa® 110 mg et 150 mg, Xarelto® 15 mg et 20 mg, Eliquis® 2,5 mg sont présentés annexe 5, tableau 30. Pour ces trois produits, la Commission de la Transparence a conclu à un service médical rendu important. Cependant elle considère que ces trois produits n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

« Les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier de l'apixaban, comme du rivaroxaban et du dabigatran, sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous anti-vitamine K (AVK). Ces patients requièrent une surveillance clinique étroite alors que l'absence de nécessité de mesurer le degré d'anticoagulation peut conduire à espacer les consultations de suivi ; le suivi étroit en pratique courante ne doit pas être oublié. Les données cliniques de l'apixaban chez les patients âgés (> 75 ans), insuffisants rénaux ou de faible poids corporel, qui sont à risque de saignements, sont actuellement limitées. De plus, les comparaisons indirectes, faites à partir des trois études RELY, ROCKET AF et ARISTOTLE dont la méthodologie et les caractéristiques des patients inclus diffèrent, ne permettent pas de hiérarchiser ces trois médicaments. »

► Études

La fibrillation auriculaire (FA) touche environ 750 000 patients en France (490 000 à 980 000, soit 1 % à 2 % de la population adulte, 10 % des > 80 ans) (160, 161). Dans la *Framingham Heart Study*, étude prospective longitudinale en population générale, il a été montré que la FA multipliait par 5 le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) (162), spécifiquement d'infarctus cérébral. La proportion d'AVC en rapport avec la FA est estimée à 6,7 % de 50-59 ans puis 36,2 % 80-89 ans (163, 164). De plus, la FA semble associée à un plus mauvais pronostic fonctionnel des AVC (165).

Le risque annuel d'infarctus cérébral en cas de fibrillation auriculaire est estimé à 4,5 % en moyenne, variant de 1 % à 20 % selon les facteurs de risque associés (166, 167). La stratification du risque d'infarctus cérébral est justifiée par les complications hémorragiques des traitements antithrombotiques estimées pour les AVK entre 1 % et 12 % par an (166-168). Le score le plus communément utilisé est le score CHADS-2 (annexe 6, tableau 33). Celui-ci est coté de 1 à 6, un score plus élevé indiquant un risque accru d'AVC (attribution d'1 point en cas d'insuffisance cardiaque, hypertension, âge > 75 ans ou diabète, et de 2 points en cas d'antécédent d'AVC ou accident ischémique transitoire (AIT)). Le risque semble encore plus élevé en cas d'antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT (169, 170).

Les recommandations américaines sont de traiter par AVK avec un INR compris entre 2 et 3 les patients avec un score CHADS-2 \geq 2, comprenant donc les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT (171). En prévention primaire des AVC, pour les patients à risque intermédiaire (CHADS 2 = 1) l'aspirine peut être une alternative aux AVK et pour les sujets à faible risque (CHADS-2 = 0) le choix est possible entre une simple surveillance et un traitement par aspirine.

Chez des patients présentant une FA, les AVK réduisent le risque d'AVC de 64 % comparativement au placebo soit un AVC évité pour 37 patients traités. Par rapport à l'aspirine, les AVK réduisent le risque d'AVC de 39 % (172, 173). L'aspirine réduit le risque d'AVC de 19 % à 22 % par rapport au placebo (173).

Les AVK ont démontré leur supériorité dans la prévention des infarctus cérébraux et des embolies systémiques (études randomisées, méta-analyses) par rapport au placebo, à l'aspirine et à l'association aspirine clopidogrel (174). Le bénéfice des AVK dépend du contrôle de l'INR qui peut être mesuré par le temps passé dans la fenêtre thérapeutique. Ainsi, chez les patients dont l'INR est moins de 58 % du temps entre 2 et 3, la supériorité des AVK sur l'association aspirine clopidogrel n'apparaît plus (175). Une méta-analyse d'essais randomisés et d'études de cohortes a montré qu'il existe une corrélation entre le temps passé dans la fenêtre thérapeutique et le risque d'infarctus cérébral ou d'embolie systémique comme avec le risque d'événement hémorragique

(176). Une étude cas-témoin nichée au sein de la cohorte ATRIA (patients avec FA non valvulaire et traités par warfarine) a montré qu'une fenêtre d'INR entre 2 et 3 permet une réduction optimale du risque d'infarctus cérébral et d'hémorragie intracrânienne (177).

Les AVK sont largement sous utilisés. Seuls 50 % à 60 % des patients en fibrillation auriculaire chez lesquels il existe une indication à une anticoagulation efficace reçoivent des AVK (178-181). Ceci s'explique par de multiples facteurs, comprenant, en plus des propriétés pharmacologiques détaillées ci-après, une réticence des patients ou des médecins. Les limites pharmacologiques comportent principalement le délai d'obtention d'une anticoagulation efficace et de diminution de l'activité anticoagulante après arrêt, et les difficultés d'équilibration de l'INR dans la fourchette étroite de 2 à 3 compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. En moyenne, les patients sous AVK passent entre 30 % et 50 % du temps en dehors de l'INR cible (182, 183). La nécessité de contrôler régulièrement l'INR pour s'assurer du maintien dans la fenêtre thérapeutique située entre 2 et 3 d'INR constitue également une limite à leur utilisation. En effet leur efficacité est moindre en deçà d'un INR à 2 et le risque hémorragique augmente au-delà d'un INR à 3. Enfin le risque hémorragique qu'il soit lié à un surdosage ou aux comorbidités des patients est la principale cause de non prescription, notamment chez les sujets âgés et handicapés.

Le développement de nouveaux traitements anticoagulants a pour objectif de s'affranchir des limites des AVK tout en ayant une efficacité similaire voire supérieure. Ainsi les nouveaux anticoagulants oraux non AVK sont utilisés par voie orale à dose fixe. Ils sont supposés ne pas nécessiter de surveillance biologique. Leur excrétion rénale limite toutefois leur utilisation chez les patients insuffisants rénaux mais en dehors de cette situation leur effet anticoagulant serait plus stable et prédictible que celui des AVK. Leur courte demi-vie constituerait un avantage autorisant une interruption plus courte avant une intervention programmée ou en cas de complication hémorragique. Il n'existe actuellement pas d'antidote pour ces molécules ce qui conduit à une certaine prudence pour leur utilisation. De plus contrairement aux AVK, aucune donnée à long terme n'est actuellement disponible concernant la tolérance et l'efficacité des ACO non AVK.

Les cibles choisies dans la voie de la coagulation sont le facteur Xa (apixaban, rivaroxaban) et le facteur IIa (dabigatran). Contrairement aux AVK ces molécules n'agissent pas sur la synthèse hépatique des facteurs de coagulation, mais inhibent spécifiquement un seul facteur de coagulation plasmatique, expliquant leur effet rapide.

► **Essai thérapeutique de phase III comparant Aspirine + Clopidogrel à Aspirine seule en prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA non éligibles à un traitement par AVK**

L'étude ACTIVE (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Ibexartan for Prevention of Vascular Events*) a montré une réduction du risque d'AVC de 42 % sous AVK comparativement à l'association aspirine-clopidogrel (174), soit une réduction de risque comparable à celle retrouvée pour l'aspirine seule par rapport au placebo (38 %) (173).

Dans l'étude ACTIVE A, l'association aspirine-clopidogrel était comparée à l'aspirine seule chez 7 554 patients sur une durée moyenne de 3,6 ans. Les principaux critères d'inclusion étaient la présence d'une FA associée à un facteur de risque d'AVC, chez des patients pour lesquels les AVK n'étaient pas envisageables (184). Les patients participants à l'étude devaient avoir soit : un âge >75 ans, une HTA, un antécédent d'infarctus cérébral, AIT ou embolie systémique, une insuffisance cardiaque ou une pathologie artérielle périphérique. Les patients plus jeunes (55-74 ans) devaient être coronariens ou diabétiques. La survenue d'un événement vasculaire majeur (AVC, embolie systémique, IDM, décès de cause vasculaire) était le critère de jugement principal. La survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) et un critère composite (comportant le critère de jugement principal et les hémorragies majeures) étant des critères secondaires. Les patients inclus avaient un âge moyen de 71 ans, le score CHADS-2 moyen était de 2. La non-utilisation des AVK était due au risque hémorragique (23 %), à la préférence du patient (26 %) ou au jugement

du thérapeute (50 %). Le taux d'évènement vasculaire majeur était de 6,8 %/an chez les patients sous double antiagrégant versus 7,6 % chez les patients sous aspirine seule (RR : 0,89 ; IC 95 % 0,81-0,98 ; $p = 0,01$), cette différence étant principalement liée à une réduction du nombre d'AVC sous aspirine-clopidogrel. Toutefois, le risque d'hémorragie majeure augmente significativement sous double anti agrégation plaquettaire (2 %/an vs 1,3 %/an, RR : 1,57 ; IC 95 % : 1,29-1,92, $p < 0,001$). Le bénéfice clinique net, i.e. le critère de jugement composite combinant le taux d'évènement vasculaire majeur et le taux d'hémorragie majeure, ne différait pas entre les deux groupes (RR : 0,97 [IC 95 % : 0,89-1,06], $p = 0,54$ pour la combinaison aspirine-clopidogrel vs aspirine seule) (184).

► **Essais thérapeutiques de phase III comparant les anticoagulants oraux non AVK à d'autres traitements antithrombotiques en prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA**

Plusieurs molécules ont fait l'objet d'essais thérapeutiques en prévention des AVC et embolies systémiques au cours de la FA non valvulaire.

En vue d'établir des recommandations de pratique clinique, nous avons limité cette analyse aux essais thérapeutiques de phase III menés à terme avec succès ayant évalué des molécules qui ont une AMM en prévention des AVC et embolies systémiques au cours de la FA non valvulaire. Par conséquent :

- nous n'avons pas inclus le ximelagatran, un inhibiteur de la thrombine. Les essais SPORTIF III et V, de phase III, randomisé ouvert pour SPORTIF III et double aveugle pour SPORTIF V, ont comparé le ximelagatran aux AVK en prévention d'accident ischémique au cours de la FA non valvulaire. L'efficacité semble similaire en termes de prévention d'évènement embolique (infarctus cérébral ou embolie systémique), et les complications hémorragiques sont peut-être un peu moins fréquentes sous ximelagatran. Mais les études ont été interrompues en 2006 suite à la mise en évidence d'une hépatotoxicité de la molécule (185-187) ;
- de même l'étude AMADEUS comparant l'idraparinix sous-cutané (dose unique) aux AVK a été interrompue après inclusion de 4 576 patients compte tenu d'une augmentation des complications hémorragiques dans le groupe de sujets traités par idraparinix. Le risque augmente avec l'âge et l'insuffisance rénale, il existe toutefois une tendance à la réduction du nombre d'évènements emboliques sans augmentation de la mortalité chez les patients traités par idraparinix (188) ;
- nous n'avons pas inclus non plus l'edoxaban pour lequel un essai randomisé contrôlé de phase III (ENGAGE AF-TIMI 48) a été publié récemment, mais il n'a pas d'AMM (189, 190). Cet inhibiteur direct du facteur Xa a une demi-vie de 10 heures et atteint son pic de concentration en 1 à 2 heures.

Trois molécules ont fait l'objet d'essais randomisés contrôlés de phase III publiés au cours des 4 dernières années, et ont une AMM pour la prévention des AVC ou embolies systémiques chez des patients présentant une FA : l'etexilate dabigatran (inhibiteur du facteur IIa), l'apixaban et le rivaroxaban (inhibiteurs du facteur Xa). Le dabigatran a été comparé à la warfarine dans l'étude RE-LY (184). L'apixaban est comparé à la warfarine dans l'étude ARISTOTLE (191), à l'aspirine dans l'étude AVERROES (192) et le rivaroxaban à la warfarine dans l'étude ROCKET AF (193).

Essais thérapeutiques comparant les anticoagulant oraux non AVK aux AVK

Dans les études RE-LY, ROCKET-AF, J-ROCKET-AF et ARISTOTLE, des patients présentant une fibrillation auriculaire et un risque intermédiaire ou élevé de développer une complication thromboembolique ont été randomisés pour recevoir soit un anticoagulant oral non AVK (dabigatran à la dose de 110 mg x 2 par jour ou 150 mg x 2 par jour, rivaroxaban ou apixaban), soit de la warfarine (184, 191, 193, 194) (annexe 5, tableau 31). Dans toutes les études, le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique. L'analyse était effectuée en non-infériorité pour ce critère dans RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE (184, 191, 193). Le critère primaire de sécurité était la survenue d'une hémorragie majeure (RE-LY, ARISTOTLE) (184, 191)

ou d'une hémorragie majeure ou cliniquement significative (ROCKET-AF, J-ROCKET-AF) (193, 194). Il ne s'agit pas d'études de prévention secondaire; le pourcentage de patients inclus ayant un antécédent d'AVC ou AIT était de 20 % dans RE-LY, 19 % dans ARISTOTLE et 52 % dans ROCKET-AF. Lorsqu'il est connu, le délai d'inclusion des patients était particulièrement tardif par rapport à l'infarctus cérébral : 551 jours dans ROCKET AF ; moins d'un an après un infarctus cérébral pour un tiers seulement des patients inclus dans ARISTOTLE.

Caractéristiques des essais

Les caractéristiques des molécules testées sont présentées dans le tableau 5 et les principaux critères d'inclusion et d'exclusion pour chaque étude sont détaillés dans le Tableau 6. Les critères de jugement et protocoles d'analyse des essais thérapeutiques, ainsi que les principales caractéristiques des patients inclus, sont rapportés dans le tableau 7. Dans l'ensemble, les populations étudiées, les protocoles appliqués et les méthodes d'analyse sont ressemblants. Quelques différences sont cependant à souligner. L'étude RE-LY était effectuée en ouvert, alors que les autres études étaient menées en double aveugle, double placebo. L'étude ROCKET-AF a inclus des patients plus sévères, avec un score CHADS2 plus élevé et un pourcentage plus élevé de patients avec un antécédent d'AVC ou AIT.

L'étude J-ROCKET-AF se distingue des autres par son petit effectif et son recrutement au Japon uniquement. Le protocole est similaire à celui de ROCKET-AF, mais les doses de rivaroxaban et l'INR cible sont un peu plus bas. Cette étude séparée était motivée par deux raisons : (i) les recommandations japonaises préconisent un niveau d'anticoagulation plus bas sous AVK ; (ii) les modèles de pharmacocinétique suggèrent que la concentration plasmatique de rivaroxaban chez des individus japonais sous 15 mg de rivaroxaban est similaire à la concentration plasmatique de rivaroxaban chez des individus caucasiens sous 20 mg de rivaroxaban. Du fait du faible effectif, de la restriction à une population japonaise et de limites méthodologiques, l'étude J-ROCKET AF n'est pas présentée en détail dans les tableaux.

Tableau 5. Principales caractéristiques des molécules testées dans les essais thérapeutiques randomisés comparant les ACO non AVK aux traitements anti-thrombotiques de référence voir profil caractéristiques des produits dans les RCP qui sont régulièrement mis à jour

	RE-LY	ROCKET-AF	AVERROES	ARISTOTLE
Publication	Connolly <i>et al.</i> , 2009 (184)	Patel <i>et al.</i> , 2011 (193)	Connolly <i>et al.</i> , 2011 (192)	Granger <i>et al.</i> , 2011 (191)
Type d'étude	Ouvert vs coumadine Aveugle pour 2 posologies DabigatranII (PROBE‡)	Double aveugle, double-placebo (db-dd‡)	Double aveugle, double-placebo (db-dd‡)	Double aveugle, double-placebo (db-dd‡)
Bras	3	2	2	2
Molécule testée	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban	Apixaban
Molécule de référence	Warfarine*	Warfarine*	Aspirine†	Warfarine*
Pro-drogue	Oui	Non	Non	Non
Biodisponibilité	6,5 %	~70 %	~50 %	~50 %
Posologie testée	1 bras à 110 mg x 2 1 bras à 150 mg x 2	20 mg x 1 (15 mg si CI Créat : 30-49 mL/min)	5 mg x 2 (2.5 mg x 2 si profil à risque §)	5 mg x 2 (2.5 mg x 2 si profil à risque §)
Cible	Facteur IIa (Thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Mode action	Inhibiteur compétitif	Inhibiteur direct	Inhibiteur direct + compétitif	Inhibiteur direct + compétitif
Demi-vie	~12-17h	~5-9h sujet jeune 11-13h personnes âgées	~8-15h	~8-15h
Interactions	concentrations plasmatiques sous inhibiteurs P-gp (quinidine, amiodarone, verapamil) a, b	concentrations plasmatiques sous inhibiteurs P-gp et CYP3A4 (antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase [VIH]) c	concentrations plasmatiques sous inhibiteurs P-gp et CYP3A4 (antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase [VIH]) c, d	concentrations plasmatiques sous inhibiteurs P-gp et CYP3A4 (antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase [VIH]) c, d
Élimination	88-94 % rénale, 6 % fécale	66 % rénale, 33 % fécale	25 % rénale, 55 % fécale	25 % rénale, 55 % fécale

* INR cible = 2-3 ; † Aspirine : 81 mg, 162 mg, 243 mg or 324 mg ; ‡ PROBE : « *prospective, randomized, open with blinded evaluation* », db-dd : « *double blind, double dummy* », le "double dummy" ou double-placebo signifiant que les patients sous Rivaroxaban et Coumadine ont reçu en plus un placebo avec un "pseudo-INR" pour les patients sous Rivaroxaban ; § 2.5 mg x 2 / jour si au moins 2 des critères suivants : âge >80, poids <60kg, créatinine >1.5 mg/dL ; II Évaluation du critère de jugement en aveugle ; **a** : selon EMA, posologie à diminuer à 110x2 si amiodarone, dronédarone (ANSM) et contre-indication totale si quinidine, selon HAS - commission de transparence, pas de modification posologie (150x2) si amiodarone ou quinidine, en revanche, posologie à diminuer à 110x2 avec prise simultanée si verapamil ; **b** : diminution concentrations plasmatiques de dabigatran avec inducteurs de P-gp (rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne - à éviter selon HAS), et sous inhibiteurs de pompe à proton, par modifications pH ; **c** : contre-indication si un de ces médicaments (antifongiques azolés : ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole ; inhibiteurs de la protéase, anti-VIH, e.g. ritonavir) ; **d** : prudence si puissants inducteurs de P-gp (rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne... - mais pas d'adaptation nécessaire de posologie d'après EMA)

Tableau 6. Principaux critères d'inclusion et d'exclusion pour chaque essai thérapeutique randomisé comparant les ACO non AVK aux traitements anti-thrombotiques de référence

	RE-LY	ROCKET-AF	AVERROES	ARISTOTLE
Critères inclusion	Âge > 18 ans ; FA : (i) FA (ECG) à inclusion, ou (ii) FA symptomatique documentée par 1 ECG < 6 ms, ou (iii) FA symptomatique ou pas documentée par 2 ECG (ou équivalent) de 30 sec de FA à > 24h d'intervalle dont 1 < 6 ms, ET >1 parmi : (i) AVC, AIT ou embolie systémique ; (ii) FEVG<40 % ou insuffisance cardiaque > stade II NYHA < 6 ms ; (iii) >75 ans ou 65-74 ans + diabète ou HTA ou coronaropathie	Âge > 18 ans ; FA : (i) FA documentée par ECG < 30 jours et ATCD de FA rapporté dans l'année précédente au moins un jour avant l'ECG qualifiant ou (ii) FA nouvellement diagnostiquée avec 2 ECG à 24h d'intervalle, ET >1 parmi : (i) AVC, AIT ou embolie systémique ; (ii) > 2 de : insuffisance cardiaque ou FEVG<35 % ; HTA (>140/90 ou traitement) ; âge >75 ans ; diabète	Âge > 50 ans ; FA documentée dans les 6 mois ET >1 parmi : AVC ou AIT, >75 ans, HTA, diabète, insuffisance cardiaque (NYHA stade II ou plus), FEVG<35 %, pathologie artérielle périphérique ET ne pouvant recevoir d'AVK : contre-indication ou refus*	Âge > 18 ans ; FA, sur ECG à 2 semaines d'intervalle dans les 12 mois ; ET > 1 parmi : âge>75 ans, ATCD AVC, AIT ou embolie systémique, insuffisance cardiaque symptomatique dans les 3 mois, FEVG<40 %, diabète, HTA.
Critères exclusion	Valvulopathie ; FA en rapport avec une pathologie réversible (thyrotoxicose...) ; AVC < 14 j ou AVC sévère < 6 ms ; condition augmentant risque de saignement (dont entre autres ATCD hémorragie intracrânienne et HTA non contrôlée >180/100mmHg, anémie <10g/dl) ; clairance de creat<30ml/min ; pathologie hépatique active ; grossesse	Valvulopathie ; cardioversion programmée ; FA en rapport avec une pathologie réversible (thyrotoxicose...) ; AVC < 14 j ou AVC sévère < 3 ms ou AIT dans les 3 jours ; condition augmentant risque de saignement (dont entre autres ATCD hémorragie intracrânienne et HTA non contrôlée >180/100mmHg, anémie <10g/dl) ; clairance de creat<30ml/min ; pathologie hépatique active ; grossesse ; HIV ; traitement par fort inducteur ou inhibiteur du cytochrome P450, traitement par AINS concomitant, AAP si >aspirine 100mg ou thienopyridine ; myxome de l'oreillette, endocardite	Indication autre que FA aux AVK, valvulopathie avec indication chirurgicale, hémorragie sévère dans les 6 mois, risque élevé d'hémorragie (UGD actif, pl<100 000, Hb<10g/dl, pathologie de la coagulation). AVC dans les 10 jours, créat>221µmol/l ou clairance<25ml/min, pathologie hépatique.	FA valvulaire, AVC dans les 7 jours, indication à un traitement par Aspirine >165mg/j ou aspirine+clopidogrel, créatinine>221µmol/l ou clairance<25ml/min,

* parmi patients inclus ces critères étaient CHADS =1 (21 %) ; INR impossible à surveiller (43 %) ; refus (37 %) ; *unsuitable* (15 %)

Tableau 7. Principales caractéristiques des patients inclus et aspects méthodologiques des essais thérapeutiques randomisés comparant les ACO non AVK aux traitements anti-thrombotiques de référence

	RE-LY	ROCKET-AF	AVERROES	ARISTOTLE
N patients	18113 (44 pays)	14264 (45 pays)	5599 (36 pays)	18201 (39 pays)
Protocole analyse	ITT	PP (secondaire : OT, ITT) II	ITT	ITT
Durée suivi	2 ans	1,9 an	prévu 2 ans, arrêt à 1,1 an c	1,8 an
Délai exclusion AVC récent	AVC <14 j ; AVC sévère <6 ms	AVC <14 j ; AVC sévère <6 ms ; AIT <3j	AVC <10 j	AVC <7 j
Critère de jugement principal	AVC† ou embolie systémique	AVC† ou embolie systémique	AVC† ou embolie systémique	AVC† ou embolie systémique
Critères primaire de sécurité	hémorragie majeure : (i) transfusion 2 poches ou (ii) perte 2g/dl Hb sur 24h ou (iii) hémorragie fatale ou dans site critique*	hémorragie majeure : (i) transfusion 2 poches ou (ii) perte 2g/dl Hb sur 24h ou (iii) hémorragie fatale ou dans site critique* ou hémorragie cliniquement significative a	hémorragie majeure : (i) transfusion 2 poches ou (ii) perte 2g/dl Hb sur 24h ou (iii) hémorragie fatale ou dans site critique*	hémorragie majeure : (i) transfusion 2 poches ou (ii) perte 2g/dl Hb sur 24h ou (iii) hémorragie fatale ou dans site critique*
Âge moyen	71	73	70	70 (âge médian)
Hommes	63,6 %	60,3 %	58,5 %	64,7 %
Score CHADS2 moyen	2,1±1,1	3,5±0,9	2±1,1	2,1
ATCD d'AVC/AIT	20,0 %	52 %	13,6 %	19 %
"Naïfs" d'AVK à inclusion ‡	50,4 %	37,6 %	60 %	47 %
TTR moyen dans bras AVK	64 %	55 %	n.a.	62,2 %
Aspirine	39,7 %	34,9/36,2 % (rivxb/avk)	9 % b	30,9 %
Interruption traitement §	20,7 % dabigatran 110mg, 21,2 % dabigatran 150mg, 16,6 % AVK	23,7 % rivaroxaban, 22,2 % AVK	17,9 % par an apixaban, 20,5 % par an aspirine	25,3 % apixaban, 27,5 % AVK

ISTH : *International Society on Thrombosis and Hemostasis Definition* ; ITT : *Intention to Treat* (Intention de Traiter) ; n.a. : non applicable ; n.d. : non disponible ; OT : *On treatment* (sous traitement) ; PP : *per protocole* ; TTR : *time in therapeutic range* = pourcentage de temps de suivi avec INR =2-3 ; * sites critiques d'hémorragie : intracrânienne, rétroperitonéale, spinale, intraoculaire, musculaire, articulaire, péricardique ; † déficit focal > 24h ; ‡ "Naïfs" d'AVK à inclusion : n'ayant pas utilisé des AVK pendant plus de 30 j consécutifs (ARISTOTLE) ou n'ayant pas pris d'AVK pour > 61 jours dans leur vie (RE-LY) ; § pourcentage de patients ayant interrompu leur traitement en cours d'étude ; Il patients ayant reçu au moins une dose du traitement, incluant évènements jusqu'à 2j après arrêt traitement ; **a** douleur, intervention, consultation non programmée, impact sur activités de la vie quotidienne, interruption du traitement ; **b** 9 % des patients (autant dans chaque groupe) ont pris de l'Aspirine pendant > 50 % de la durée de l'étude en plus du traitement randomisé administré en aveugle ; **c** arrêt prématuré à la première analyse intérimaire en raison d'un bénéfice significatif en faveur de l'apixaban

Résumé des résultats

Les principaux résultats en termes d'efficacité et de sécurité sont présentés dans les tableaux 8 et 9.

En termes d'efficacité, les trois principaux essais thérapeutiques randomisés ayant comparé les ACO non AVK aux AVK (warfarine) chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) ont montré la non-infériorité du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban par rapport aux AVK pour le critère de jugement principal, qui est le risque d'AVC ou embolie systémique, à 2 ans environ (Tableau 8) (184, 191, 193). En analyse en intention de traiter, la supériorité par rapport aux AVK n'a été montrée que pour le dabigatran 150 mg x 2 par jour et pour l'apixaban (184, 191). Dans l'étude japonaise sur le rivaroxaban (194), méthodologiquement moins rigoureuse que les trois autres études, les analyses ont été effectuées *per protocole* seulement et décrivent une supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine.

Les principaux critères secondaires sont présentés dans le tableau 8.

Dans les trois principaux essais thérapeutiques randomisés ayant comparé les ACO non AVK aux AVK (184, 191, 193), la réduction du risque d'AVC ou embolie systémique était due à la réduction du risque d'hémorragie cérébrale. Seul le dabigatran 150 mg x 2 par jour dans l'étude RE-LY (184) était associé à une réduction significative du risque d'infarctus cérébral par rapport à la warfarine.

En termes d'analyses de sécurité, le dabigatran à 110 mg x 2 par jour (RE-LY) et l'apixaban (ARISTOTLE) étaient associés à une réduction significative du risque d'hémorragie majeure (Tableau 9). Aucune association significative avec le risque d'hémorragie majeure n'était retrouvée pour le dabigatran à 150 mg x 2 par jour et pour le rivaroxaban (ROCKET-AF) (Tableau 9) (193). Dans l'étude J-ROCKET-AF, une augmentation du risque hémorragie majeure ou cliniquement significative était retrouvée sous rivaroxaban (194).

Concernant les critères secondaires de sécurité (Tableau 9), le dabigatran à 150 ou 110 mg x 2 par jour (RE-LY), le rivaroxaban (ROCKET-AF) et l'apixaban (ARISTOTLE) étaient tous significativement associés à une réduction du risque d'hémorragie intracrânienne (intracérébrale et sous durale) (184, 191, 193). Le dabigatran à 150 mg x 2 par jour (RE-LY) et le rivaroxaban (ROCKET-AF) étaient associés à un risque d'hémorragie digestive majeure significativement accru par rapport à la warfarine (184, 193). Aucune association significative avec le risque d'hémorragie digestive n'était retrouvée pour le dabigatran à 110 mg x 2 par jour (RE-LY) et pour l'apixaban (ARISTOTLE) (184, 191). Le dabigatran à 150 mg x 2 par jour était associé à un risque significativement accru d'infarctus du myocarde par rapport à la warfarine (184). Aucune association avec l'infarctus du myocarde n'était retrouvée pour le dabigatran à 110 mg x 2 par jour, pour le rivaroxaban et pour l'apixaban (tableau 9).

Tableau 8. Principaux résultats en termes d'efficacité des essais thérapeutiques randomisés comparant les ACO non AVK aux traitements anti-thrombotiques de référence

RE-LY 110				RE-LY 150				ROCKET-AF				AVERROES			ARISTOTLE*			
HR (IC 95 %)	p(NI)	p(S)	Type	HR (IC 95 %)	p(NI)	p(S)	Type	HR (IC95 %)	p(NI)	p(S)	Type	HR (IC95 %)	p(S)	Type	HR (IC95 %)	p(NI)	p(S)	Type
AVC ou embolie systémique																		
0,91 (0,74-1,11)	<0,001	0,34	ITT	0,66 (0,53-0,82)	<0,001	<0,001	ITT	0,79 (0,66-0,96)	<0,001		PP	0,45 (0,32-0,62)	<0,001	ITT	0,79 (0,66-0,95)	<0,001	0,01	ITT
								0,79 (0,65-0,95)		0,01	OT							
								0,88 (0,74-1,03)	<0,001	0,12	ITT							
AVC																		
0,92 (0,74-1,13)		0,41	ITT	0,64 (0,51-0,81)		<0,001	ITT					0,46 (0,33-0,65)	<0,001	ITT	0,79 (0,65-0,95)		0,01	ITT
Infarctus cérébral *																		
1,11 (0,89-1,40)		0,35	ITT	0,76 (0,60-0,98)		0,03	ITT	0,94 (0,75-1,17)		0,581	OT	0,37 (0,25-0,55)	<0,001	ITT	0,92 (0,74-1,13)		0,42	ITT
Hémorragie cérébrale																		
0,31 (0,17-0,56)		<0,001	ITT	0,26 (0,14-0,49)		<0,001	ITT	0,59 (0,37-0,93)		0,024	OT	0,67 (0,24-1,88)	0,45	ITT	0,51 (0,35-0,75)		<0,001	ITT
Mortalité totale																		
0,91 (0,80-1,03)		0,13	ITT	0,88 (0,77-1,00)		0,051	ITT	0,85 (0,70-1,02)		0,073	OT	0,79 (0,62-1,02)	0,07	ITT	0,89 (0,80-0,998)		0,047	ITT
Mortalité CV																		
0,90 (0,77-1,06)		0,21	ITT	0,85 (0,72-0,99)		0,04	ITT	0,89 (0,73-1,10)		0,289	OT	0,87 (0,65-1,17)	0,37	ITT	0,89 (0,77-1,04)			ITT
Bénéfice clinique net ‡																		
0,92 (0,84-1,02)		0,10	ITT	0,91 (0,82-1,00)		0,04	ITT	n.d.		n.d.	n.d.	0,74 (0,60–0,90)	0,003	ITT	0,85 (0,78–0,92)		<0,001	ITT

CV : Cardiovasculaire ; ITT : *intention-to-treat* (intention de traiter) ; n.d. : non disponible ; OT : *on treatment* (sous traitement), PP : *per protocole* ; p(NI) : *p for non-inferiority*, p(S) : *p for superiority* ; * pour RE-LY, ARISTOTLE = infarctus cérébral ou AVC de type non spécifié ; † 7 décès dont 6 d'origine vasculaire dans le groupe sous rivaroxaban vs. 5 décès dont 2 d'origine vasculaire dans le groupe sous AVK ; ‡ Définitions d'un bénéfice clinique net : RE-LY : variable combinant AVC, embolie systémique, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, décès ou hémorragie majeure ; AVERROES : variable combinant AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde, décès d'origine vasculaire ou hémorragie majeure ; ARISTOTLE : variable combinant AVC, embolie systémique, décès ou hémorragie majeure

Tableau 9. Principaux résultats en termes de sécurité des essais thérapeutiques randomisés comparant les ACO non AVK aux traitements anti-thrombotiques de référence

RE-LY 110			RE-LY 150			ROCKET-AF			AVERROES			ARISTOTLE		
HR (IC 95 %)	p(S)*	Type†	HR (IC 95 %)	p(S)*	Type†	HR (IC 95 %)	p(S)*	Type†	HR (IC 95 %)	p(S)*	Type†	HR (IC 95 %)	p(S)*	Type†
Hémorragie majeure (HM) II														
0,80 (0,69-0,93)	0,003	ITT	0,93 (0,81-1,07)	0,31	ITT	1,04 (0,90-1,20)	0,58	OT‡	1,13 (0,74-1,75)	0,57	ITT	0,69 (0,60-0,80)	<0,001	OT‡
									1,54 (0,96-2,45)	0,07	OT‡			
HM ou cliniquement significative a														
						1,03 (0,96-1,11)	0,44	OT‡						
Hémorragie intracrânienne														
0,31 (0,20-0,47)	<0,001	ITT	0,40 (0,27-0,60)	<0,001	ITT	0,67 (0,47-0,93)	0,02	OT‡	0,85 (0,38-1,90)	0,69	ITT	0,42 (0,30-0,58)	<0,001	OT‡
Hémorragie digestive majeure														
1,10 (0,86-1,41)	0,43	ITT	1,50 (1,19-1,89)	<0,001	ITT	n.d.§	<0,001	OT‡	0,86 (0,40-1,86)	0,71	ITT	0,89 (0,70-1,15)	0,37	OT‡
IDM														
1,35 (0,98-1,87)	0,07	ITT	1,38 (1,00-1,91)	0,048	ITT	0,81 (0,63-1,06)	0,12	OT‡	0,86 (0,50-1,48)	0,59	ITT	0,88 (0,66-1,17)	0,37	ITT

ITT : intention-to-treat (intention de traiter) ; n.d. : non disponible ; OT : on treatment (sous traitement) ; PP : per protocol ; *p(NI) : p for non-inferiority, p(S) : p for superiority ; †Type d'analyse ; ‡ patients ayant reçu au moins une dose du traitement, incluant événements jusqu'à 2j après arrêt traitement (analyse secondaire en ITT modifiée, i.e. patients ayant reçu au moins une dose du traitement jusqu'à fin suivi, seulement pour hémorragie majeure : p<0,001) ; § HR non disponible, mais les hémorragies digestives majeures étaient plus fréquentes sous rivaroxaban (3,2%) que sous AVK (2,2%, p<0,001) ; II critère primaire de sécurité pour RELY, AVERROES et ARISTOTLE ; **a** critère primaire de sécurité pour ROCKET-AF ; **b** résultats obtenus à partir de la méta-analyse (195) ; **c** hémorragie digestive supérieure survenue chez 0,9% des patients sous rivaroxaban et 1,9% des patients sous AVK

Commentaires spécifiques

Dans l'étude RE-LY, le dabigatran 150 mg x 2 par jour était associé à un risque accru d'infarctus du myocarde (RR = 1,38 [IC 95 % : 1,00-1,91]) (184). Après validation complémentaire de 28 infarctus du myocarde silencieux durant la clôture de l'étude, la différence en termes de risque d'infarctus du myocarde entre les deux bras n'était plus significative (196). Dans une analyse *post-hoc* incluant ces événements il n'y avait pas d'augmentation significative du risque d'IDM sous dabigatran 150 mg x 2 par jour (RR : 1,27 [IC 95 % : 0,946-1,71], $p = 0.12$) ou sous dabigatran 110 mg x 2 par jour (RR : 1,29 [IC 95 % : 0,96-1,75], $p = 0.09$) par rapport aux AVK (197). Toutefois, une méta-analyse de 7 essais thérapeutiques randomisés de non-infériorité incluant 30 514 individus a montré que le dabigatran était associé à un risque accru d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronarien aigu, avec des résultats similaires si les données révisées de RE-LY étaient incluses (198).

Dans l'étude RE-LY le taux d'arrêt de traitement en cours d'étude était plus élevé pour le dabigatran (tableau 7 pour taux d'arrêt global ; à 1 an, 16 % d'arrêt sous dabigatran et 10 % sous warfarine) et concordant avec un taux plus élevé de dyspepsie (12 % vs 6 %) (184).

Dans l'étude RE-LY, il existe une interaction significative de l'effet du dabigatran avec l'âge en termes de sécurité (199). Le dabigatran à 110 mg x 2 par jour comparé à la warfarine était associé à un risque significativement réduit d'hémorragie majeure chez les patients âgés de moins de 75 ans (1,89 % vs 3,04 % ; $p < 0.001$) et à un risque similaire chez ceux âgés de ≥ 75 ans (4,43 % versus 4,37 % ; $p = 0.89$; $p(\text{interaction}) < 0,001$). Le dabigatran 150 mg x 2 par jour comparé à la warfarine était associé à un risque diminué d'hémorragie majeure chez les patients âgés de moins de 75 ans (2,12 % vs 3,04 % ; $p < 0.001$) et à une tendance à un risque accru d'hémorragie majeure chez les patients âgés de ≥ 75 ans (5,10 % vs 4,37 % ; $p = 0.07$; $p(\text{interaction}) < 0.001$). Cette interaction avec l'âge concernait les hémorragies extracrâniennes mais pas intracrâniennes. La fréquence de ces dernières était diminuée sous dabigatran 110 mg x 2 et 150 mg x 2 par rapport aux AVK quel que soit l'âge (199).

Pour le rivaroxaban la prise unique journalière dans l'étude ROCKET-AF est en contradiction avec les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule (tableau 5) (200, 201).

Méta-analyses et comparaisons indirectes

Aucune étude randomisée n'a comparé directement les ACO non AVK pour la prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA. En revanche, plusieurs méta-analyses ont été publiées et dans certaines d'entre elles ont été effectuées des analyses de comparaison indirecte.

Dans une comparaison indirecte des anticoagulants oraux non AVK à partir d'une revue systématique des études publiées jusqu'en février 2012 (202), les auteurs ont sélectionné les données de 4 études publiées (RELY, PETRO, ARISTOTLE et ROCKET-AF) concernant 3 molécules (Dabigatran, Apixaban et Rivaroxaban). Ils se sont limités aux essais randomisés contrôlés de phase II (PETRO) et III, contre warfarine, pour lesquelles des données étaient disponibles, en intention de traiter. Le score CHADS2 moyen et le temps dans la fenêtre thérapeutique des patients sous warfarine devaient également être mentionnés. Pour le dabigatran seuls les résultats des patients traités par la dose de 150mg x 2 par jour ont été inclus.

La comparaison des anticoagulants oraux non AVK à la warfarine montre une réduction significative (202) :

- du risque d'AVC et embolie systémique (RR : 0,8 ; IC 95 % 0,7-0,91) ($I^2 = 26,2$ %) ;
- du risque global d'AVC (RR : 0,77 ; IC 95 % 0,64-0,92) ($I^2 = 28,5$ %) ;
- de la mortalité (RR : 0,87 ; IC 95 % 0,80-0,97) ($I^2 = 0$ %) ;
- du risque d'AVC hémorragique (RR : 0,46 ; IC 95 % 0,27-0,77) ($I^2 = 52,1$ %).

La comparaison indirecte entre les différentes molécules montre une réduction du risque d'hémorragie majeure et gastro-intestinale sous apixaban par rapport au dabigatran et au rivaroxaban. Le dabigatran semble diminuer le risque du critère de jugement composite combinant AVC et embolie systémique et le risque d'infarctus cérébral comparativement au rivaroxaban.

Une autre méta-analyse incluant des essais contrôlés randomisés de phase II et phase III comparant les anticoagulants oraux non AVK aux AVK au cours de la fibrillation atriale a été réalisée en 2012 (195). Douze études ont été sélectionnées concernant dabigatran, apixaban, rivaroxaban et edoxaban, incluant 8 essais randomisés contrôlés de phase II et 4 essais randomisés contrôlés de phase III achevés ou en cours. Un total de 54 875 patients a été inclus dans cette analyse. Les principaux résultats sont résumés ci-dessous :

- AVC ou embolie systémique RR : 0,77 ; IC 95 % 0,70-0,86 ; Nombre de sujets à traiter (NST) : 137 ; $I^2 = 0$;
- infarctus cérébral (11 études) : pas de différence significative ;
- mortalité totale RR : 0,89 ; IC 95 % 0,83-0,96 ; NST : 244 ; $I^2 = 0$;
- mortalité cardio-vasculaire RR : 0,89 ; IC 95 % 0,82-0,98 ; NST : 500 ; $I^2 = 0$;
- hémorragie majeure RR : 0,86 ; IC 95 % 0,80-0,93 ; NST : 157 ; $I^2 = 57\%$ (étant donnée l'hétérogénéité significative, les auteurs ont réalisé une analyse en sous-groupe par molécule, ils ont mis en évidence une réduction du risque d'hémorragie majeure avec apixaban et dabigatran et non rivaroxaban et edoxaban) ;
- hémorragie intracrânienne RR : 0,46 ; IC 95 % 0,39-0,56 ; NST : 141 ; $I^2 = 34\%$;
- IDM : pas de différence significative.

Cette méta-analyse suggère un bénéfice des anticoagulants oraux non AVK comparativement aux AVK mais il n'existe pas de différence significative pour la prévention des infarctus cérébraux.

Des résultats comparables sont retrouvés dans une méta-analyse des données des études RE-LY (seule la dose 150 mg de dabigatran a été retenue dans l'analyse), ARISTOTLE et ROCKET AF (203) :

- AVC ou embolie systémique RR : 0,78 ; IC 95 % 0,67-0,92 ; $I^2 = 55,9\%$;
- infarctus cérébral ou non spécifié RR : 0,87 ; IC 95 % 0,77-0,99 ; $I^2 = 0\%$;
- AVC hémorragique RR : 0,45 ; IC 95 % 0,31-0,68 ; $I^2 = 52,2\%$;
- hémorragies majeures RR : 0,88 ; IC 95 % 0,71-1,09, ne permet pas de conclure ;
- hémorragie intracrânienne RR : 0,49 ; IC 95 % 0,36-0,66 ; $I^2 = 54,9\%$;
- hémorragies digestives RR : 1,25 ; IC 95 % 0,91-1,72, ne permet pas de conclure.

Toutefois l'interprétation de ces analyses doit rester prudente puisqu'elles comparent des molécules avec différentes « cibles », demi-vie, interactions médicamenteuses et différents modes d'excrétion.

Une analyse des données extraites des 3 principaux essais randomisés contrôlés a permis de réaliser une comparaison indirecte du dabigatran (110 et 150 mg x2/jour), apixaban 5 mg et rivaroxaban 20 mg (204).

Les tendances retrouvées sont :

- efficacité supérieure en prévention d'infarctus cérébral et d'évènements emboliques du dabigatran 150 mg vs dabigatran 110 mg ($p = 0,034$) et rivaroxaban ($p = 0,0388$), non significative pour l'apixaban ($p = 0,18$) ;
- l'apixaban et le dabigatran 110 entraîneraient moins d'hémorragie (apixaban vs dabigatran 150, $p = 0,038$ et vs rivaroxaban, $p = 0,0002$).

Ces résultats d'analyses indirectes ne peuvent en aucun cas se substituer à des études comparatives directes qui seules permettront de confirmer ces résultats. Une des principales limites de cette analyse réside dans les différences de score CHADS2 entre les populations notamment les patients de l'étude ROCKET-AF. Il n'est pas possible à l'heure actuelle de hiérarchiser l'efficacité des différentes molécules pour guider le choix de l'une ou l'autre selon le terrain.

Analyses en sous-groupe des patients avec ou sans antécédent d'infarctus cérébral ou AIT

Des analyses en sous-groupe pré-spécifiées ont été réalisées chez les patients avec ou sans antécédent d'infarctus cérébral ou AIT. Ces analyses concernent spécifiquement la population cible pour une prévention secondaire des AVC.

Premièrement, trois études à partir des essais RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE ont comparé le taux de survenue du critère de jugement principal et du critère primaire de sécurité chez les patients avec et sans antécédent d'infarctus cérébral ou AIT (tableau 10) (205-207).

Dans les trois études, les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT, comparative-ment à des patients sans antécédent d'infarctus cérébral ou AIT, avaient un risque plus élevé de présenter un AVC ou une embolie systémique. Dans l'étude RE-LY (205), le taux d'AVC ou embolies systémiques était de 2,38 % par an dans le groupe de patients avec ATCD d'infarctus cérébral ou AIT *versus* 1,22 % par an dans le groupe sans ATCD d'infarctus cérébral ou AIT ($p < 0.0001$). Le *hazard ratio* (HR) de présenter un AVC ou une embolie systémique chez les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT par rapport à ceux n'ayant pas d'antécédent d'infarctus cérébral ou AIT était de HR = 2,52 (IC 95 % : 2,09-3,04) dans l'étude ARISTOTLE (206) et HR = 1,70 (IC 95 % : 1,44-2,02) dans l'étude ROCKET-AF (207).

Dans une des deux études ayant comparé le taux d'hémorragie majeure en fonction de la présence d'un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT, ce taux était plus élevé chez les patients avec que chez les patients sans antécédent d'infarctus cérébral ou AIT, avec un HR = 1,37 (IC 95 % : 1,17-1,62) pour l'étude ARISTOTLE (206). Le taux d'hémorragie intracrânienne était également rapporté comme plus élevé dans le sous-groupe de patients avec antécédent d'infarctus cérébral ou AIT : HR = 2,15 (IC 95 % : 1,57-2,96) (206). En revanche, dans l'étude ROCKET-AF, les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT avaient un risque moins élevé de présenter une hémorragie majeure que les patients sans cet antécédent : HR = 0,81 (IC 95 % : 0,70-0,93) (207). Ce résultat est en contradiction avec les autres essais étudiés (206, 208) et avec d'autres études (209). Les explications potentielles proposées pour le risque accru d'hémorragie majeure chez les patients sans ATCD d'infarctus cérébral ou AIT dans l'étude ROCKET-AF sont : (i) le hasard et (ii) le fait que les critères d'inclusions de cette étude ont conduit à une prévalence plus élevée de facteurs de risque de saignement dans le sous-groupe de patient sans ATCD d'infarctus cérébral ou AIT (âge avancé, HTA et diabète) (207).

Deuxièmement, ces trois études à partir des essais RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE ont comparé l'efficacité et la sécurité des ACO non AVK par rapport au traitement de référence (AVK) entre les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT et les patients n'ayant pas d'antécédent d'infarctus cérébral ou AIT. Les principaux résultats de ces analyses secondaires par sous-groupe sont présentés dans le tableau 10. En résumé, dans les trois études il n'y avait pas d'interaction significative entre le traitement et la présence d'un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT, à la fois pour le critère de jugement principal et le critère primaire de sécurité (205-207).

Aucune des trois études n'a retrouvé une réduction significative du risque d'AVC ou embolie systémique dans le sous-groupe avec antécédent d'infarctus cérébral ou AIT (tableau 10). Une réduction significative du risque d'hémorragie majeure était retrouvée sous 110 mg x 2 par jour de dabigatran et sous apixaban, par rapport aux AVK, dans le sous-groupe avec antécédent d'infarctus cérébral ou AIT (tableau 10) (205, 207). Par rapport aux AVK, une réduction significative du risque d'hémorragie intracrânienne était retrouvée sous 110 mg x 2 et 150 mg x 2 par jour de dabigatran et sous apixaban, dans le sous-groupe avec antécédent d'infarctus cérébral ou AIT (tableau 10) (205, 207).

Ces études réalisées dans des populations d'effectif moindre avec une puissance insuffisante sont limitées pour tester formellement si l'effet des ACO non AVK varie en fonction de la présence ou non d'un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT. Dans l'ensemble toutefois, les résultats de ces analyses en sous-groupe sont concordants avec les résultats de l'essai principal (205-207). Le recoupement des intervalles de confiance suggère que des variations majeures des effets des

différents traitements entre des patients avec ou sans antécédent d'infarctus cérébral ou AIT sont peu probables. Le fait que le risque absolu d'AVC ou embolie systémique soit plus élevé dans le sous-groupe de patients avec un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT suggère par ailleurs que le bénéfice absolu des ACO non AVK chez les patients avec antécédent d'infarctus cérébral ou AIT pourrait être particulièrement élevé (210, 211).

Tableau 10. Analyses en sous-groupe des patients avec ou sans antécédent d'AVC ou AIT, au sein des essais thérapeutiques randomisés comparant les ACO non AVK aux traitements anti-thrombotiques de référence

	RE-LY (110mg)		RE-LY (150mg)		ROCKET-AF		AVERROES		ARISTOTLE	
	N=1195		N=1233		N=7468		N=764		N=3436	
	RR (95 %CI)	p(inter)	RR (IC 95 %)	p(inter)	HR (IC 95 %)	p(inter)	HR (IC 95 %)	p(inter)	HR (IC 95 %)	p(inter)
AVC ou embolie systémique										
Avec ATCD AVC/AIT	0,84 (0,58-1,20)	0,62	0,75 (0,52-1,08)	0,34	0,94 (0,77-1,16)	0,23	0,29 (0,15-0,60)	0,17	0,76 (0,46-1,03)†	0,71
Sans ATCD AVC/AIT	0,93 (0,73-1,18)		0,60 (0,45-0,78)		0,77 (0,58-1,01)		0,51 (0,35-0,74)		0,82 (0,65-1,03)	
AVC										
Avec ATCD AVC/AIT	0,89 (0,61-1,29)	0,85	0,76 (0,52-1,11)	0,28	0,98 (0,79-1,21)	0,16	0,33 (0,16-0,67)	0,26	0,71 (0,52-0,98)	0,40
Sans ATCD AVC/AIT	0,92 (0,72-1,18)		0,58 (0,44-0,77)		0,76 (0,57-1,01)		0,52 (0,35-0,76)		0,84 (0,67-1,06)	
Infarctus cérébral ou de type indéterminé										
Avec ATCD AVC/AIT	1,26 (0,84-1,90)	0,46	1,00 (0,65-1,54)	0,12	1,03 (0,82-1,30)	0,41	0,33 (0,15-0,69)	0,36	0,86 (0,60-1,22)	0,61
Sans ATCD AVC/AIT	1,04 (0,80-1,37)		0,66 (0,48-0,89)		0,88 (0,64-1,21)		0,48 (0,32-0,73)		0,97 (0,74-1,26)	
Hémorragie cérébrale										
Avec ATCD AVC/AIT	0,11 (0,03-0,47)	0,088	0,27 (0,10-0,72)	0,97	0,73 (0,42-1,26)	0,21	0,25 (0,03-2,25)	0,25	0,40 (0,21-0,78)	0,35
Sans ATCD AVC/AIT	0,44 (0,22-0,86)		0,25 (0,11-0,59)		0,41 (0,20-0,83)		1,00 (0,29-3,46)		0,59 (0,37-0,94)	
Hémorragie majeure*										
Avec ATCD AVC/AIT	0,66 (0,48-0,9)	0,15	1,01 (0,77-1,34)	0,51	0,97 (0,79-1,19)	0,36*	1,28 (0,58-2,82)	0,73	0,73 (0,55-0,98)†	0,69
Sans ATCD AVC/AIT	0,85 (0,72-0,99)		0,91 (0,77-1,06)		1,11 (0,92-1,34)		1,08 (0,64-1,80)		0,68 (0,58-0,80)	
Hémorragie intracrânienne										
Avec ATCD AVC/AIT	0,20 (0,08-0,47)	0,26	0,41 (0,21-0,79)	0,91	0,74 (0,47-1,15)	0,47	0,80 (0,22-2,99)	0,92	0,37 (0,21-0,67)	0,60
Sans ATCD AVC/AIT	0,35 (0,21-0,57)		0,43 (0,27-0,68)		0,57 (0,34-0,97)		0,88 (0,32-2,42)		0,44 (0,30-0,66)	

ITT : intention-to-treat (intention de traiter), OT : on treatment (sous traitement), PP : per protocol ; p(inter) : p d'interaction entre groupe avec ATCD d'AVC/AIT et groupe sans ATCD d'AVC/AIT ; * pour mémoire dans ROCKET-AF le critère primaire de sécurité était la survenue d'une hémorragie majeure ou cliniquement significative : pour ce critère, le p d'interaction était de 0,08 avec un HR de 0,96 (0,87-1,07) dans le groupe avec antécédent d'AVC ou AIT et un HR de 1,10 (0,99-1,21) dans le groupe sans antécédent d'AVC ou AIT ; † parmi les patients avec ATCD d'AVC/AIT, les résultats étaient similaires selon que l'AVC/AIT était survenu moins de ou plus de 30 jours avant l'inclusion (p d'interaction = 0,69 pour AVC ou embolie systémique et = 0,70 pour hémorragie majeure)

L'efficacité et la sécurité des ACO non AVK par rapport aux AVK en prévention secondaire, chez des patients ayant un antécédent de FA et d'infarctus cérébral ou AIT, a été examinée sous la forme d'une méta-analyse à partir des analyses en sous-groupes des essais RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE (212). Pour chaque critère de jugement, les résultats de l'étude RE-LY sous 110mg x 2 et 150mg x 2 de dabigatran vs warfarine ont tous deux été inclus dans la méta-analyse.

Cette méta-analyse a mis en évidence une diminution significative sous ACO non AVK du risque d'AVC ou embolie systémique chez les patients avec FA et antécédent d'infarctus cérébral ou AIT : *odds ratio* (OR) = 0,85 (IC 95 % : 0,74-0,99). Parmi les critères de jugement secondaires, les ACO non AVK étaient aussi associés à un risque significativement diminué d'AVC hémorragique (OR = 0,44 [IC 95 % : 0,32-0,62]). Enfin, l'analyse du critère primaire de sécurité a montré un risque significativement diminué d'hémorragie majeure sous ACO non AVK vs AVK : OR = 0,86 (IC 95 % : 0,75-0,99), principalement déterminé par un risque significativement diminué d'hémorragie intracrânienne (OR = 0,47 [IC 95 % : 0,36-0,62]).

Toutefois l'interprétation de ce type de méta-analyse doit rester prudente puisqu'elle inclut des essais thérapeutiques utilisant différentes molécules avec des propriétés pharmacologiques distinctes.

Analyses post-hoc dans d'autres sous-groupes

Les essais thérapeutiques n'ont pas retrouvé d'interaction entre l'effet du traitement et la prise d'un antiagrégant plaquettaire à l'admission (184, 191, 193). Une analyse *post-hoc* de RE-LY a comparé l'efficacité et la sécurité du dabigatran 110 mgx2 et du dabigatran 150 mgx2 *versus* warfarine chez des patients prenant ou non de façon concomitante de l'aspirine ou du clopidogrel ou les deux durant la période de l'essai (213). L'effet du dabigatran 110 x 2 par rapport à la warfarine sur le taux d'AVC ou d'embolies systémiques n'était pas significativement différent selon que les patients prenaient ou non un traitement antiagrégant (*p* d'interaction = 0,74). L'effet du dabigatran 150 x 2 par rapport à la warfarine sur le taux d'AVC ou d'embolies systémiques tendait à être diminué chez les patients prenant un traitement antiagrégant de façon concomitante (1,68 % par an pour le dabigatran 150 x 2 vs 2,1 % avec warfarine dans le groupe avec antiagrégant [HR : 0,80 IC 95 % 0,59–1,08] ; et 0,77 % par an pour le dabigatran 150x2 vs 1,47 % avec warfarine dans le groupe sans antiagrégant [HR : 0,52 IC95 % 0,38–0,72] (*p* d'interaction = 0,058)). Les hémorragies majeures étaient significativement moins fréquentes avec dabigatran 110 x 2 par rapport à la warfarine avec ou sans antiagrégant (*p* d'interaction = 0,79). Et la fréquence de survenue des hémorragies majeures n'était pas significativement différente entre dabigatran 150 x 2 et warfarine avec ou sans antiagrégant (*p* d'interaction = 0,87).

En stratifiant les analyses sur les quartiles du pourcentage de temps passé avec un INR entre 2 et 3 (*time in therapeutic range* : TTR), les ACO non AVK réduisaient le risque d'AVC ou embolie systémique dans toutes les strates, sans interaction significative (193, 214, 215). Pour le dabigatran et le rivaroxaban, ces analyses ont utilisé uniquement le TTR moyen du centre d'inclusion et non pas le TTR individuel (193, 214). Par ailleurs, ces analyses stratifiées étaient limitées au critère de jugement principal pour le rivaroxaban, alors que pour le dabigatran et l'apixaban elles ont fait l'objet de publications propres (214, 215). Pour le risque d'hémorragie majeure il existait une interaction significative entre le traitement et les quartiles de TTR, une réduction de risque sous dabigatran 150 mg x 2 par jour n'étant retrouvée que pour un TTR bas ; la réduction de risque d'hémorragie intracrânienne était en revanche similaire dans les quartiles de TTR (214). Pour le bénéfice clinique net (variable combinant AVC, embolie systémique, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, décès ou hémorragie majeure), une interaction significative entre le traitement et les quartiles de TTR était retrouvée, une réduction du risque sous dabigatran 110 mg x 2 par jour et 150 mg x 2 par jour n'étant retrouvée que pour les quartiles bas de TTR (214). Pour l'apixaban aucune interaction significative n'était observée entre le traitement et les quartiles de TTR pour le risque d'AVC ou embolie systémique, le risque d'hémorragie majeure et le bénéfice clinique net (215).

Dans une analyse d'interaction pharmacogénomique pangénomique, l'allèle mineur du variant rs2244613 (gène CES1, fréquence 32,8 %) était associé à une plus faible exposition au métabolite actif du dabigatran (216). Cet allèle était associé à un risque réduit d'hémorragie. Par ailleurs, il existait une interaction significative entre ce polymorphisme et le traitement pour le risque d'hémorragie, la réduction du risque d'hémorragie sous dabigatran étant hautement significative chez les porteurs de l'allèle rare de rs2244613 (HR = 0,59 [IC95 % : 0,46-0,76]), mais non significative chez les non-porteurs (HR = 0,96 [IC95 % : 0,81-1,14]), p d'interaction = 0,002 (216).

Des interactions pharmacogénomiques ont aussi été retrouvées pour les AVK (217-219).

Autres données

Les critères d'efficacité et de tolérance du dabigatran par rapport à la warfarine ont récemment été comparés en situation réelle au sein d'un registre danois des médicaments (Danish Registry of Medicinal Product Statistics). Ainsi 4 978 patients traités par dabigatran ont été identifiés et comparés à 8 936 patients traités par warfarine (appariés à l'aide de scores de propension). Les taux d'AVC, embolie systémique ou hémorragie majeure étaient similaires entre le groupe dabigatran (110 mg x 2 ou 150 mg x 2 par jour) comparativement à la warfarine. Les taux de mortalité, hémorragie intracrânienne, embolie pulmonaire, et infarctus du myocarde, étaient plus faibles sous dabigatran, comparativement à la warfarine (220). La population de l'étude est celle de patients ayant une FA non valvulaire n'ayant pas été traités par anticoagulants (naïfs d'un traitement par warfarine ou dabigatran). Dans cette population, l'âge moyen était de 70,8 ans et 38,6 % des patients avaient 75 ans ou plus. Le CHADS₂ moyen était de 1,16. La proportion de patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral, d'embolie systémique ou d'AIT était de 16,1 %. La proportion de patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère était de 3,9 %.

Essai thérapeutique comparant les ACO non AVK à l'aspirine chez les patients non éligibles à un traitement par AVK

Dans l'étude AVERROES, des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et un risque intermédiaire ou élevé de développer une complication thromboembolique, mais non éligibles à un traitement par AVK, ont été randomisés pour recevoir soit de l'apixaban, soit de l'aspirine (192) (annexe 5, tableau 31). Les raisons principales de non-éligibilité à un traitement par AVK étaient une impossibilité de surveiller l'INR de façon adéquate, un refus du patient et un score de CHADS₂ trop faible. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique. Le critère primaire de sécurité était la survenue d'une hémorragie majeure (tableaux 8 et 9).

Cette étude a été interrompue à 1,1 an, en raison d'une supériorité de l'apixaban par rapport à l'aspirine dans les analyses intermédiaires (192).

En termes d'efficacité, les AVC ou embolies systémiques étaient significativement moins fréquentes dans le bras apixaban que dans le bras aspirine (tableau 8). Pour les critères de jugement secondaires, l'apixaban était associé à un risque significativement diminué d'infarctus cérébral par rapport à l'aspirine, correspondant à une réduction relative de plus de 60 %. L'apixaban n'était pas associé à une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale par rapport à l'aspirine dans l'étude AVERROES (192). Une tendance non significative ($p = 0,07$) à une réduction de la mortalité globale était observée (192).

En termes de sécurité, l'apixaban n'était pas associé à une augmentation du risque d'hémorragie majeure ou d'infarctus du myocarde par rapport à l'aspirine (tableau 9). Cette conclusion est limitée par la faible durée de suivi.

Le bénéfice clinique net (variable combinant AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde, décès d'origine vasculaire ou hémorragie majeure) était significativement supérieur sous apixaban par rapport à l'aspirine (tableau 8).

Une analyse secondaire en stratifiant sur la présence ou non d'un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT a été effectuée (208). Le *hazard ratio* (HR) de présenter un AVC ou une embolie systémique chez les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT par rapport à ceux n'en ayant pas, était de 2,38 (IC 95 % : 1,66-3,34) dans l'étude AVERROES (208). Le taux d'hémorragie majeure en fonction de la présence d'un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT était plus élevé chez les patients avec que chez les patients sans antécédent d'infarctus cérébral ou AIT, avec un HR = 2,88 (IC 95 % : 1,77-4,55) pour l'étude AVERROES (208). Le taux d'hémorragie intracrânienne était également rapporté comme plus élevé dans le sous-groupe de patients avec antécédent d'infarctus cérébral ou AIT : HR = 4,00 (IC 95 % : 1,68-9,00) pour AVERROES.

En prévention secondaire, chez les patients présentant un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT, l'apixaban était associé à une diminution significative du risque d'AVC ou embolie systémique par rapport à l'aspirine, sans augmentation du risque d'hémorragie cérébrale ou hémorragie majeure (Tableau 10) (208). Là encore, cette conclusion est limitée par la faible durée de suivi.

► Limites actuelles des ACO non AVK

Un certain nombre de limites pharmacologiques des ACO non AVK et de limites méthodologiques des essais publiés doivent être soulignées.

Limites pharmacologiques

- Il n'existe à l'heure actuelle pas d'antidote spécifique permettant de contrer l'effet anticoagulant des ACO non AVK dans des situations telles qu'un saignement aigu ou une intervention chirurgicale urgente. Chez des patients sous AVK la substitution des facteurs de coagulation (par du PPSB ou du plasma frais congelé) et de la vitamine K est recommandée (221). Sur la base de données pré-cliniques limitées, en cas de surdosage en ACO non AVK, l'administration de charbon activé dans les deux heures est conseillée (www.accessdata.fda.gov) (222). En cas d'hémorragie massive sous dabigatran ou rivaroxaban, l'administration de complexe prothombique (PPSB), de facteur VIIa ou de facteurs de coagulation purifiés, voire une dialyse ou une plasmaphérèse sur charbon activé ont été proposées (222-225). Toutefois l'efficacité clinique de ces stratégies n'a jamais été évaluée de manière adéquate (200).
- L'effet du dabigatran est reflété par le temps de coagulation de l'ecarine, le potentiel endogène de thrombine, le temps de thrombine, le temps de thromboplastine partiel activé et l'effet du rivaroxaban par le taux de prothrombine et le potentiel endogène de thrombine. Toutefois, bien que des méthodes adaptées soient à l'étude (223), il n'existe actuellement pas de mesure simple, fiable et reproductible du niveau d'anticoagulation chez des patients sous ACO non AVK. Ceci pose par exemple problème pour poser l'indication de thrombolyse chez un patient sous ACO non AVK à la phase aigüe d'un infarctus cérébral, alors que sous AVK un INR <1.7 est considéré comme compatible avec une thrombolyse intraveineuse.
- Dans l'étude ROCKET-AF, après arrêt du traitement randomisé, le temps pour atteindre l'INR cible sous AVK chez les patients randomisés dans le bras rivaroxaban était beaucoup plus élevé (13 jours) que pour les patients qui étaient dans le bras AVK (3 jours). Par ailleurs, le nombre d'événements primaires (AVC ou embolie systémiques) dans le mois suivant l'arrêt de l'étude était plus élevé chez les patients randomisés dans le bras rivaroxaban que chez les patients randomisés dans le bras AVK (N = 22 vs N = 7, p = 0,008) (207). Ce type d'information n'est pas disponible pour les autres études, mais incite à la prudence en cas de changement d'une prescription d'ACO non AVK vers une prescription d'AVK.

Limites méthodologiques des essais publiés

- Tous les essais thérapeutiques randomisés comparant les ACO non AVK aux AVK étaient conçus pour démontrer la non-infériorité des ACO non AVK par rapport aux AVK et non pas leur supériorité.
- La durée de tous les essais thérapeutiques randomisés comparant les ACO non AVK aux AVK est courte (< 2 ans), nous ne disposons pas de données sur le rapport risque-bénéfice à plus

long terme. Les données issues de registres post AMM (autorisation de mise sur le marché) seront cruciales pour déterminer les bénéfices et risques à plus long terme des ACO non AVK. Les premières données de *post-marketing* du dabigatran en Europe, aux Etats-Unis et en Australie, incluant des rapports d'évènements indésirables à type d'hémorragies, notamment digestives, ont conduit la *Food and Drug Administration* (FDA) et la *European Medicines Agency* (EMA) à mettre à jour leurs recommandations et recommander une évaluation de la fonction rénale avant prescription du dabigatran et dans des situations cliniques susceptibles d'entraîner un déclin de la fonction rénale.

- L'étude RE-LY est un essai ouvert (184), conduit selon le modèle PROBE (*prospective, randomized, open with blinded evaluation*), et non pas en double aveugle – double placebo comme les études ROCKET-AF, J-ROCKET-AF, AVERROES et ARISTOTLE. Ce *design* expose à un biais potentiel d'évaluation et un risque de surestimation des effets.
- Dans l'étude ROCKET-AF (193), le temps passé dans la fourchette cible d'INR dans le bras AVK (TTR : *Time in Therapeutic Range*) est de 55 %, ce qui est faible par rapport à d'autres essais thérapeutiques récents sur les AVK où le TTR était de l'ordre de 62 % à 73 % (200). Toutefois, le taux d'AVC sous AVK dans l'étude ROCKET-AF est de 1,96 % par an (vs 1,58 % pour RE-LY, 1,51 % pour ARISTOTLE), ce qui reste moins que dans les études d'AVK plus anciennes, EAFT (226), *Studio Italiano Fibrillazione Atriale Study* (227) et SPORTIF III et V (228) où ce taux était de 3,27 % à 4 % par an.
- Dans l'étude ROCKET-AF (193), bien que l'analyse en intention de traiter ait aussi démontré la non-infériorité du rivaroxaban par rapport aux AVK, l'analyse primaire était effectuée en « per protocole », en incluant uniquement les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, sans violation majeure de protocole, et suivis durant la période d'administration du traitement randomisé jusqu'à 2 jours après arrêt du traitement randomisé. L'analyse de supériorité du rivaroxaban par rapport aux AVK a été effectuée « sous traitement », incluant uniquement les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, suivis durant la période d'administration du traitement randomisé jusqu'à 2 jours après arrêt du traitement randomisé. Le fait de tronquer les analyses 2 jours après arrêt du traitement randomisé est sujet à caution, d'autant plus que dans une analyse secondaire le taux d'AVC ou embolie systémique entre 2 et 7 jours après l'arrêt du traitement était plus élevé dans le groupe randomisé sous rivaroxaban que dans le groupe randomisé sous AVK.
- L'ensemble des essais thérapeutiques randomisés ayant comparé les ACO non AVK aux AVK ont inclus une population mixte de patients avec ou sans antécédent d'infarctus cérébral ou AIT ; la proportion de patients présentant un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT varie de 19 % à 64 %, les chiffres les plus élevés étant observés pour l'étude ROCKET-AF et J-ROCKET-AF (193, 194). *Stricto sensu*, la comparaison de l'efficacité et de la sécurité des ACO non AVK par rapport aux AVK en prévention secondaire des AVC n'a été évaluée que dans des analyses de sous-groupe (205-208).
- Les essais cliniques randomisés sur les ACO non AVK n'ont pas inclus de patients à la phase aiguë ou subaiguë des AVC (< 14 jours pour RE-LY (184), ROCKET-AF et J-ROCKET-AF (193, 194), < 10 jours pour AVERROES (192) et < 7 jours pour ARISTOTLE (191)). Le délai optimal pour mettre en route un traitement par ACO non AVK n'est pas connu, et il n'y a pas de données sur la prescription plus précoce d'un ACO non AVK au décours d'un AVC de petite taille ou d'un AIT.
- Dans le rapport de la commission transparence sur le Pradaxa® (dabigatran) il est mentionné qu'en France l'AVK le plus souvent utilisé est la fluindione et non pas la warfarine, qui est utilisée en traitement de référence dans tous les essais thérapeutiques d'ACO non AVK. Il est toutefois important de souligner que l'efficacité des AVK a été démontrée principalement pour la warfarine.

► Conclusions

La preuve apportée par les essais thérapeutiques d'une efficacité et sécurité des ACO non AVK comparativement aux anticoagulants, et aussi comparativement à l'aspirine chez des patients considérés comme non éligibles à un traitement par AVK, permet d'élargir les options thérapeu-

tiques pour la prévention vasculaire chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire. L'absence de nécessité d'une surveillance biologique rapprochée pourrait augmenter son acceptabilité auprès des patients et contribuer à élargir la proportion de patients avec un antécédent d'infarctus cérébral et de FA bénéficiant d'une anticoagulation efficace et de ce fait d'une meilleure prévention des récurrences d'AVC (229).

Toutefois, les limites suivantes incitent à la prudence et doivent être prise en considération dans la décision de prescrire un ACO non AVK en prévention secondaire des AVC chez un patient en FA : (i) l'absence actuelle d'antidote et de mesure fiable du niveau d'anticoagulation ; (ii) le fait qu'en prévention secondaire des AVC les données disponibles ne reposent que sur des analyses de sous-groupe et que les patients présentant un infarctus cérébral récent étaient exclus des essais ; (iii) la courte durée des essais thérapeutiques et le faible recul pour évaluer le rapport risque bénéfice des ACO non AVK en situation réelle, en dehors des essais thérapeutiques (200).

► Fermeture de l'appendice auriculaire gauche

Dans 90 % des cas d'infarctus cérébral d'origine cardio-embolique, au cours de la FA, les thrombus sont retrouvés dans l'appendice auriculaire gauche. L'occlusion de cette structure embryologique, peu fonctionnelle (peu contractile en FA) pourrait constituer une prévention contre la migration de thrombus de l'appendice auriculaire au cours de la FA.

L'étude PROTECT-AF (*Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*) (230, 231), a comparé la fermeture de l'appendice auriculaire gauche par un système mécanique (par voie endovasculaire percutanée) plus traitement anti-thrombotique au traitement anticoagulant par warfarine chez 707 patients en FA non valvulaire présentant au moins 1 FDR associé (annexe 5, tableau 32). Dans cet essai randomisé de non infériorité 463 patients ont été traités par fermeture de l'appendice auriculaire et 244 par warfarine. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique), d'une embolie périphérique ou du décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliqué. Le critère primaire de sécurité comportait les complications hémorragiques et les complications de la procédure (épanchement péricardique, AVC, embolie du matériel). Après la procédure de fermeture de l'appendice auriculaire les patients étaient traités par warfarine durant 45 jours puis (si l'échocardiographie transoesophagienne montrait une fermeture complète ou une fuite résiduelle (< 5 mm de large) en périphérie du dispositif) relais par aspirine et clopidogrel jusqu'à 6 mois puis aspirine seule. À 2,3 ans de suivi, les résultats ont montré que pour le critère principal, le taux d'évènement annuel était de 3 % pour le groupe fermeture de l'appendice auriculaire contre 4,3 % pour le groupe warfarine seule (RR : 0,71 ; IC 95 % : 0,44-1,30). La borne supérieure de l'intervalle de crédibilité à 95 % du RR 1,30 était inférieure à la limite de non infériorité fixée à 2,00. Concernant le critère de sécurité, il a été observé plus de complications dans le groupe fermeture de l'appendice auriculaire (5,5 % par an vs 3,6 % par an ; RR : 1,53 ; IC 95 % : 0,95-2,70), la plupart des évènements indésirables survenant précocement après l'intervention. Dans les analyses secondaires, post-procédure, le taux d'évènement annuel après l'intervention a été plus faible dans le groupe traité par fermeture de l'appendice auriculaire (2,5 % vs 4,3 %/an). En prévention secondaire, dans un sous-groupe de 131 patients avec antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT, répartis de la même façon entre les 2 traitements (ratio : 2 pour 1), le taux de survenue du critère principal était de 5,3 % par an dans le groupe traité par fermeture de l'appendice auriculaire contre 8,2 % par an dans le groupe traité par warfarine seule (RR : 0,64 IC 95 % : 0,24 – 1,74). Il faut toutefois prendre en compte le faible nombre de patient de ce sous-groupe. Les auteurs ont conclu à la non infériorité du traitement par fermeture de l'appendice auriculaire par rapport à la warfarine en prévention primaire des AVC, embolie systémique et mortalité cardiovasculaire. Toutefois, il n'existe pas actuellement de données à long terme pour ce type de traitement. Le risque de tamponnade obligeant à recourir à un drainage péricardique en urgence impose la réalisation de la procédure à proximité d'un service de chirurgie cardiaque. Une des critiques de l'étude PROTECT AF est la forte proportion de patients non inclus dans l'étude (4 291 non inclus/4 998 sélectionnés). D'autres critiques ont porté sur la petite taille de l'échantillon comparé aux essais pharmacologiques des

anticoagulants, sur la limite de non infériorité utilisée (232), et sur la population à bas risque (33,9 % du groupe fermeture et 27 % du groupe warfarine seule avaient un score CHADS₂ à 1).

La FDA a donc requis une étude à plus long terme. Il s'agit de l'étude PREVAIL (*Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy*). Les résultats, non publiés, ont été rendus public : le succès de l'implantation a été plus important que dans PROTECT AF (95 % vs 91 %). La survenue d'un événement composant le critère primaire de sécurité (décès, infarctus cérébral, embolie systémique ou complication de la procédure nécessitant une intervention majeure dans les 7 premiers jours) était conforme aux objectifs prédéfinis (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 2,618 % pour un critère pré-spécifié de 2,67 %). Pour le critère principal (AVC, embolie systémique, décès d'origine vasculaire ou inexpliqué), l'étude n'a pas montré la non infériorité de la fermeture de l'appendice auriculaire par le système Watchman comparativement à la warfarine (borne supérieure de l'IC 95 % : 1,88 % plus grande que le critère de succès pré-spécifié (< 1,75 %) (232).

La fermeture percutanée de l'appendice auriculaire est possible, plusieurs systèmes sont étudiés mais seul Watchman a fait l'objet d'essais randomisés. Il faut prendre en compte la courbe d'apprentissage du chirurgien/cardiologue opérateur avant de réduire le risque de complications de l'intervention.

La fermeture chirurgicale de l'appendice auriculaire fait actuellement l'objet d'un essai randomisé (LAAOS III : *Left Appendage Occlusion Study*) au cours de la chirurgie cardiaque, après une étude de faisabilité (LAAOS II) réalisée chez 51 patients (233).

S'appuyant sur les résultats de l'étude PROTECT-AF (230), l'AHA-ASA, a conclu à la nécessité de données supplémentaires chez des patients ayant une FA et à fort risque d'AVC et ayant des contre indications au traitement anticoagulant oral, avant de pouvoir faire des recommandations (16).

Selon l'*European Society of cardiology*, s'appuyant sur les résultats de cette même étude et des études non randomisées, la fermeture percutanée de l'appendice auriculaire pourrait être envisagée chez des patients à haut risque d'AVC et ayant des contre-indications au traitement anticoagulant (159).

Conclusion du rapport d'évaluation technologique - Évaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée (HAS - juillet 2014 – à paraître)

Les données d'efficacité disponibles suggèrent que la fermeture transcutanée de l'AAG peut permettre de réduire les événements thromboemboliques en situation de FA non valvulaire. Néanmoins, le profil de sécurité de l'implantation et la nécessité de prescrire en post-intervention un traitement anti-thrombotique associé à un risque hémorragique important limitent fortement les situations cliniques pour lesquelles un bénéfice clinique peut être attendu. La pertinence et la robustesse des résultats dans la fermeture transcutanée de l'AAG ne permettent notamment pas de proposer cette technique en alternative aux anticoagulants oraux. Dans ces conditions, la HAS considère qu'en l'absence d'alternative chez des patients en FA non valvulaire avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4, l'intérêt de l'intervention en termes de réduction des événements thromboemboliques peut être supérieur aux risques liés à l'intervention et au traitement antiplaquettaire associé. La sélection des patients doit reposer sur une concertation multidisciplinaire.

La HAS estime que la fermeture transcutanée de l'AAG a une place dans la stratégie thérapeutique en dernier recours en prévention des événements thromboemboliques chez des patients en FA non valvulaire, avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux.

La HAS attend les résultats d'un registre incluant les patients implantés par cette technique afin de confirmer l'efficacité et sécurité de ce type d'intervention en vie réelle France, et de documenter le type et la durée de traitement anti-thrombotique suivi par ces patients.

► Synthèse de l'analyse de la littérature

Essais thérapeutiques comparant les anticoagulant oraux non AVK aux AVK (tableau 11)

Chez des patients ayant une FA non valvulaire et un facteur de risque vasculaire supplémentaire, les trois essais ayant comparé un anticoagulant oral non AVK à l'AVK de référence (warfarine) ont démontré (à deux ans ou moins) la non infériorité des trois molécules testées pour prévenir la survenue d'AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'embolie systémique (critère de jugement principal) (objectif principal). Ces essais ont également démontré sur le critère principal la supériorité de l'apixaban et du dabigatran 150x2 par rapport à la warfarine.

Dans les trois essais, le risque d'hémorragies majeures n'a pas été augmenté dans le groupe traité par rapport au groupe warfarine (voire diminué pour le dabigatran 110 et l'apixaban) et il y a eu moins d'hémorragies intra-crâniennes (intra-cérébrales et sous-durales) dans le groupe traité par rapport au groupe warfarine. En revanche, les hémorragies digestives majeures ont été plus fréquentes sous dabigatran 150x2 et sous rivaroxaban.

Les essais n'ont pas démontré de réduction de la mortalité globale pour le dabigatran et le rivaroxaban par rapport à la warfarine. L'apixaban a été associé à une diminution de la mortalité globale par rapport à la warfarine (intervalle de confiance à 95 % 0,8 - 0,998).

Les infarctus du myocarde symptomatiques ont été plus fréquents sous dabigatran 150x2.

Les comparaisons indirectes ne permettent pas de distinguer une des molécules par rapport aux autres.

Les trois molécules ont une activité anti-coagulante dose dépendante, plus prédictible que celle des AVK et elles ne nécessitent pas d'ajustement de la posologie. Mais on ne dispose pas d'antidote.

Tableau 11. Essais thérapeutiques comparant les anticoagulant oraux non AVK aux AVK

Essai	Méthode	Efficacité		Effets indésirables		Population
		Critère principal AVC (I ou H) ou embolie systémique	Critère secondaire Mortalité toutes causes	Saignement majeur	Autres	
RE-LY dabigatran 110	Essai contrôlé randomisé contre W en ouvert suivi 2 ans	non infériorité/W	NS	supériorité/W	hémorragies digestives majeures infarctus du myocarde	CHADS ₂ 2,1 † atcd IC/AIT 40 % âge 71,5 ans ≥ 75 ans 40 % Clcr < 50 19 %
dabigatran 150		non infériorité/W* (et supériorité/W)	NS	NS		
ROCKET AF rivaroxaban	Essai contrôlé randomisé contre W double aveugle double placebo	non infériorité/W	NS	NS	hémorragies digestives majeures	CHADS ₂ 3,5 † atcd AVC/ES/AIT 55 % âge 71 ans ‡ ≥ 75 ans 43 %

Essai	Méthode	Efficacité		Effets indésirables		Population
		Critère principal AVC (I ou H) ou embolie systémique	Critère secondaire Mortalité toutes causes	Saignement majeur	Autres	
	suivi 1,9 an					Clcr < 50 21 %
ARISTOTLE apixaban	Essai contrôlé randomisé contre W double aveugle double placebo suivi 1,8 an 	non infériorité/W* (et supériorité/W)	supériorité/W	supériorité/W		CHADS ₂ 2,1 † atcd AVC/ES/AIT 19,5 % âge 70 ans ¶ ≥ 75 ans 31 % Clcr < 50 16,5 %

AIT : accident ischémique transitoire ; atcd : antécédent ; AVC : accident vasculaire cérébral ; Clcr : clairance créatinine en ml/mn ; ES : embolie systémique ; IC : infarctus cérébral ; W : warfarine ; * : objectif principal de l'essai ; † : CHADS₂ moyen ; ‡ : âge moyen ; || : avec hiérarchie séquentielle de tests déterminée *a priori* ; ¶ : âge médian

Fermeture de l'appendice auriculaire gauche

Un essai contrôlé randomisé en ouvert ayant comparé la fermeture percutanée de l'appendice auriculaire gauche (plus traitement antithrombotique) à la warfarine (chez des adultes ayant une FA non valvulaire et un score CHADS₂ ≥ 1) a suggéré, à 2 ans de suivi, la non infériorité de la fermeture par rapport à la warfarine sur un critère composite (AVC, embolie systémique, décès d'origine vasculaire ou inexpliqué). La fermeture a été associée à des complications de type épanchement péricardique nécessitant un drainage (4,8 %), embolisation du dispositif, AVC péri-procédure. Cet essai présente plusieurs limites : inclusion de 14 % des sujets sélectionnés, limite de non infériorité fixée à 2, population à bas risque 34 % des traités et 27 % des contrôles avaient un CHADS₂ à 1.

Deux essais sont en cours : PREVAIL essai contrôlé randomisé de fermeture percutanée à long terme et LAAOS III essai contrôlé randomisé de fermeture au cours d'une chirurgie cardiaque.

► Avis du groupe de travail

Essais thérapeutiques comparant les anticoagulant oraux non AVK aux AVK

Les essais comparant les anticoagulants oraux non AVK à la warfarine ont été réalisés sur des échantillons suffisamment larges pour être représentatifs de la population cible.

Ces essais ne sont pas des études de prévention secondaire mais un mélange de prévention cardio-neurovasculaire primaire et secondaire. Leurs résultats sont extrapolables à la population vue en pratique courante visée par ces recommandations. Cependant, il faut prendre en compte le fait que les données dans la population des plus de 75 ans sont limitées.

Pour les ACO non AVK le recul disponible est celui que l'on a dans les essais c'est-à-dire moins de 2 ans.

Quand un traitement anticoagulant par AVK est équilibré, il n'est pas démontré qu'il y a un bénéfice à passer à un ACO non AVK.

L'efficacité et la sécurité de l'association d'un antiagrégant plaquettaire avec le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban n'ont pas été évaluées dans la prévention vasculaire après infarctus cérébral ou AIT.

Fermeture de l'appendice auriculaire gauche

Ce dispositif ne constitue pas une alternative à la warfarine.

Le traitement antithrombotique post implantation n'a pas été évalué par rapport à d'autres protocoles de traitement.

Les données actuelles (issues d'une étude contrôlée randomisée avec beaucoup de critiques et qui comporte une faible proportion de patients concernés par cette RBP) sont insuffisantes pour que le groupe soit en mesure de faire une recommandation sur ce dispositif. L'utilisation de ce dispositif devrait faire l'objet d'un protocole d'évaluation dans la population des patients présentant une contre-indication aux anticoagulants oraux.

► Recommandations HAS 2014

R 21. Un traitement anticoagulant oral est recommandé chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral ou un AIT associé à une fibrillation atriale non valvulaire, paroxystique ou permanente (grade A). Les médicaments possibles sont les AVK (avec un INR entre 2 et 3), ou les anticoagulants oraux non AVK (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban).

R 22. Le choix et la posologie du médicament dépendent de l'âge, du poids, des risques iatrogènes et de la polyopathie éventuelle, et pour les patients précédemment sous AVK de la difficulté à maintenir un INR entre 2 et 3 malgré une observance correcte. Les patients doivent être informés des alternatives possibles et leurs préférences prises en compte (AE).

R 23. En choisissant un anticoagulant oral non AVK, il est recommandé de prendre en considération le manque d'expérience à long terme comparé à celle que l'on a pour les AVK, l'absence de test biologique de surveillance, l'absence d'antidote (AE).

R 24. Sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban une estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft est recommandée préalablement puis annuellement et plus fréquemment en cas d'insuffisance rénale modérée entre 30 et 60 ml/min ou de situations susceptibles d'altérer temporairement la fonction rénale. Le manque de données chez les patients les plus âgés et polyopathologiques incitent à la prudence (AE).

R 25. Il est recommandé de maintenir le traitement anticoagulant au long cours même en cas de retour en rythme sinusal (Grade A).

2.2 Infarctus du myocarde et dysfonction ventriculaire gauche

► Recommandations HAS Mars 2008 (6)

Rappel des recommandations

- Un infarctus cérébral ou un AIT compliquant un infarctus du myocarde justifient un traitement anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire associée ou de thrombus intracardiaque (grade B).

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Les infarctus cérébraux survenant dans les heures ou les jours suivant un IDM sont le plus souvent de mécanisme cardio-embolique. En présence d'un thrombus intra-cardiaque ou d'une FA, il existait un consensus pour traiter ces patients par anticoagulants oraux. Des études observationnelles ont montré l'existence d'un risque élevé d'infarctus cérébral après l'IDM persistant après la phase aiguë, en partie expliqué par les facteurs de risque de l'athérosclérose.

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2008

Selon les recommandations de AHA-ASA, 2011, chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT dans le contexte d'un infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural du ventricule gauche identifié par échocardiographie ou une autre technique d'imagerie cardiaque, un traitement anticoagulant par voie orale (INR cible 2,0 – 3,0) est recommandé pendant au moins trois mois (grade B) (16).

Selon le SIGN, 2012 (157), un traitement préventif à long terme par warfarine (INR 2,0 – 3,0) est recommandé chez des patients ayant une cardiomyopathie dilatée ou une insuffisance cardiaque seulement s'ils ont des antécédents d'embolie systémique ou de fibrillation atriale (bonne pratique) (157).

► Études

Infarctus du myocarde

AHA 2011 (16), 9th edition American College of Chest Physicians (234)

Un thrombus intracardiaque complique dans les 2 semaines un infarctus du myocarde (IDM) antérieur dans un tiers des cas en l'absence de revascularisation et plus en cas d'IDM étendu avec atteinte de l'apex du ventricule gauche. Depuis la généralisation des traitements de revascularisation des IDM, la survenue d'un thrombus intra ventriculaire gauche est moins fréquente, estimée à 15 % après un IDM antérieur et jusqu'à 27 % en cas de fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 40 % (235-237). Le risque d'infarctus cérébral est estimé à 10 % en présence d'un thrombus intra ventriculaire gauche, une méta-analyse de 11 études a montré une augmentation du risque embolique en présence d'un thrombus intra-ventriculaire gauche avec un *odds ratio* de 5,45 (IC 95 % : 3,02-9,83) (238).

Le risque d'AVC est estimé à 22,6/1 000 dans les 30 jours qui suivent un IDM et reste 2 à 3 fois plus élevé dans les 3 années suivantes d'après une étude de population (239). Une méta-analyse de cohorte(240) estime le risque d'AVC à 1 % dans les 30 jours et 2 % dans l'année suivant un IDM. Les facteurs prédictifs sont l'âge, le diabète, l'HTA, l'IDM antérieur, un antécédent d'AVC ou d'IDM et la fibrillation auriculaire.

Durant plusieurs décennies, l'utilisation d'une anticoagulation efficace était préconisée en prévention de la formation d'un thrombus intracardiaque après un IDM antérieur. Dans une étude de cohorte de 10 383 patients au Canada (241) suivis au décours d'une hospitalisation pour IDM, il n'est pas montré de différence pour le taux d'AVC dans les 4 ans entre les patients avec un IDM antérieur et ceux avec un IDM d'autre topographie (5,7 % vs 5,5 % respectivement). Par ailleurs,

les patients avec un IDM antérieur traité par warfarine pendant les 3 premiers mois ne semblent pas plus protégés contre la survenue d'un AVC que les sujets traités par antiagrégant (HR : 0,68 ; 0,37-1,26).

L'anticoagulation efficace est recommandée en présence d'un thrombus intra-ventriculaire gauche. Au décours d'un infarctus cérébral le délai d'instauration doit obéir aux mêmes règles que dans la fibrillation auriculaire. Il n'existe pas de consensus sur la durée de traitement nécessaire mais les recommandations de l'*American College of Chest Physicians* sont de poursuivre 3 mois l'anticoagulation par warfarine en présence d'un thrombus ventriculaire, en prévention primaire.

Dysfonction ventriculaire gauche

Le traitement préventif des complications au cours de l'insuffisance cardiaque gauche a récemment fait l'objet de 2 essais randomisés contrôlés en prévention primaire des AVC : WATCH et WARCEF.

L'étude WATCH (242) (*Warfarine and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure Trial*) multicentrique randomisée, a comparé la warfarine à l'aspirine et au clopidogrel chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche $\leq 35\%$, en rythme sinusal. Le critère principal de jugement est un critère composite : mortalité, IDM ou AVC non fatal. Le critère secondaire inclus en plus du critère principal les hospitalisations pour poussée d'insuffisance cardiaque. En raison de difficultés de recrutement, l'étude a été interrompue prématurément après inclusion de 1 587 patients au lieu des 4 500 initialement prévus. La durée moyenne de suivi était de 1,9 an, il n'a pas été montré de différence significative entre les 3 traitements pour le critère principal de jugement. Le nombre d'AVC était plus faible dans le groupe traité par warfarine que dans le groupe aspirine ($p < 0,01$) ou clopidogrel ($p < 0,01$) mais il faut tenir compte du faible nombre d'évènements dans chaque groupe (respectivement 1/540, 9/523 et 11/524) de plus en considérant tous les AVC (3/540, 12/523 et 12/524) et les hémorragies du système nerveux central (6/540, 3/523 et 1/524) [soit au total : 9/540, 15/523 et 13/524], il n'existe plus de différence significative entre la warfarine et les antiagrégants.

WARCEF (*Warfarine versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction*), essai multicentrique, double aveugle, comparant la warfarine (objectif INR en 2 et 3,5) à l'aspirine 375 mg/j chez des sujets en rythme sinusal présentant une insuffisance cardiaque gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche FeVG $\leq 35\%$) (243) (annexe 7, tableau 36). Les patients porteurs de valve mécanique ou chez qui un thrombus était visualisé, n'étaient pas inclus. Le recrutement des patients s'est déroulé entre 2002 et 2010 avec un suivi minimum de 1 an. Le critère principal de jugement est la survenue d'un infarctus cérébral, hémorragie cérébrale ou décès. L'hypothèse nulle est un délai identique de survenue du critère principal de jugement pour les deux types de traitements. Parmi les 2 305 patients inclus, le suivi moyen était de 3,5 +/-1,8 ans, la FeVG moyenne de 24,7 % +/-7,5. Le critère de jugement principal est survenu chez 27 % des sujets et il s'agissait du décès dans 85 % des cas. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients, 7,47 % d'évènement pour 100 patients-année dans le groupe de sujets traités par warfarine contre 7,93 % pour 100 patients-année dans le groupe traité par aspirine. Le nombre d'infarctus cérébral est significativement moins élevé dans le groupe traité par warfarine (HR : 0,52 IC 95 % : 0,33-0,82, $p = 0,005$) mais cette différence est contre balancée par un excès d'hémorragie majeures dans le groupe warfarine.

Dans une analyse secondaire de sous-groupe (244), il apparait que pour les patients âgés de moins de 60 ans, il existe une réduction significative du risque vasculaire (décès, AVC ischémique ou hémorragique) sous warfarine comparativement à l'aspirine. Ces résultats suggèrent un intérêt à l'anticoagulation efficace dans les cardiopathies non ischémiques, plus fréquentes chez les sujets jeunes, toutefois ils nécessitent d'être confirmés par une étude spécifique.

Une méta-analyse de ces 2 études et des données de 2 autres essais prospectifs randomisés de moindre effectif (WATCH, WARCEF, WASH et HELAS) comparant une anticoagulation efficace aux antiagrégants en prévention au cours de l'insuffisance cardiaque sans FA a été publiée en

2013 (245). Au total, 3 663 patients ont été inclus dans cette analyse, ils étaient porteurs de cardiopathie ischémique ou non. Le taux de mortalité était similaire dans les deux groupes (OR : 1,01 IC95 % : 0,86-1,19). Le traitement par warfarine était associé à un taux d'infarctus cérébral inférieur comparativement à l'aspirine (OR : 0,49 ; IC 95 % : 0,32-0,74 ; NNT : 50). Le traitement anticoagulant est associé à un risque significativement plus élevé de complication hémorragique majeure (OR : 2,01 IC 95 % : 1,39-2,89) soit un cas supplémentaire pour 35 patients traités.

En conclusion, le traitement par anticoagulant (warfarine) n'a pas montré de supériorité sur les antiagrégants plaquettaires en prévention primaire des AVC chez les patients présentant une insuffisance cardiaque gauche.

La warfarine est supérieure aux antiagrégants plaquettaires en prévention des infarctus cérébraux mais avec une augmentation du risque d'hémorragie majeure. Dans ces conditions, la décision de traiter par anticoagulation efficace un patient ayant présenté un infarctus cérébral ou un AIT secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche doit être évaluée au cas par cas en fonction de la balance bénéfice risque. Les ACO non AVK n'ont pas fait l'objet d'étude dans cette indication (246).

► Avis du groupe de travail

Les essais réalisés dans l'insuffisance cardiaque en rythme sinusal ont inclus très peu de sujets ayant un antécédent d'infarctus cérébral. Il n'existe pas de données sur l'efficacité et la tolérance des AVK chez ces patients. Le groupe de travail considère qu'il n'est pas possible d'établir une recommandation dans cette population.

► Recommandations HAS 2014

R 26. Un infarctus cérébral ou un AIT compliquant un infarctus du myocarde justifie un traitement anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire associée ou de thrombus intracardiaque (ne pas associer AVK et antiagrégant plaquettaire) (grade B).

2.3 Anomalies du septum interauriculaire

► Recommandations HAS Mars 2008 (6)

Rappel des recommandations

- Il n'a pas été démontré d'association entre anomalie septale et infarctus cérébral après 55 ans.
- En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT associé à un foramen ovale perméable (FOP) isolé un traitement antiplaquettaire est recommandé.
- En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT associé à un FOP et un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) > 10 mm, le rapport bénéfice/risque des différentes stratégies thérapeutiques (antiplaquettaires, anticoagulants oraux, fermeture du foramen ovale par voie veineuse transcathéterisée) n'est pas établi. Le choix du traitement antithrombotique (antiplaquettaire ou anticoagulant oral) est discuté en fonction du contexte clinique.
- La fermeture du FOP n'est pas recommandée chez les patients ayant un premier infarctus cérébral ou un AIT associé à un FOP.
- La fermeture du FOP pourrait être envisagée après concertation neuro-cardiologique chez les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT sans cause, récidivant sous traitement antithrombotique bien conduit.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

La relation entre anomalies septales et infarctus cérébral est discutée. Le risque de récurrence d'infarctus cérébral chez les porteurs d'une anomalie septale est controversé (données issues d'études observationnelles). Les données concernant la prévention des récurrences d'infarctus cérébral en cas d'anomalies septales sont issues d'études non randomisées.

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Cinq RBP publiées depuis 2008 ont abordé la prévention de la récurrence d'un infarctus cérébral chez des patients ayant un FOP (tableau 12).

Tableau 12. Anomalies du septum interauriculaire – RBP publiées depuis 2008

Promoteur	Recommandation	Grade
<i>Royal College of Physicians</i> 2012 (15)	Une fermeture d'un FOP ne devrait pas être réalisée en dehors du contexte d'un essai clinique.	
<i>American Heart Association</i> 2010 (16)	Chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT et un FOP, un traitement par anti-agrégant plaquettaire est raisonnable	B
	Les données sont insuffisantes pour déterminer si un traitement anticoagulant est équivalent ou supérieur à l'aspirine pour la prévention secondaire de l'AVC chez des patients ayant un FOP	B
	Les données sont insuffisantes pour faire une recommandation relative à la fermeture d'un FOP chez des patients ayant un infarctus cérébral et un FOP	C
<i>National Stroke Foundation</i> 2010 (18)	Tous les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT, et un FOP devrait recevoir un traitement anti-agrégant plaquettaire en première intention.	C
	Un traitement anticoagulant peut aussi être envisagé en prenant en compte les autres facteurs de risque et l'augmentation du risque d'effets indésirables.	C
	Les données sont insuffisantes pour recommander une fermeture d'un FOP.	BP
SIGN, 2008 (19)	Des patients ayant un AVC cryptogénique et un FOP un traitement anti-agrégant antiplaquettaire est recommandé pour réduire le risque de récurrence	B
	La fermeture percutanée d'un FOP peut être envisagée chez des patients ayant un AVC cryptogénique récidivant sous traitement médical optimal	BP
ESO, 2008 (247)	Il est recommandé qu'une fermeture endovasculaire du FOP soit envisagée chez des patients ayant un AVC cryptogénique et un FOP à haut risque	BP

► **Études publiées depuis 2008**

Depuis 2008, 3 essais thérapeutiques randomisés ont été publiés (248-250) (annexe 8, tableau 37) ainsi que deux méta-analyses de ces essais (sur données publiées) (251, 252).

Essais thérapeutiques randomisés

L'étude **CLOSURE I** (248) est un essai thérapeutique randomisé ouvert ayant comparé la fermeture percutanée par STARFlex® au traitement médical seul chez des patients âgés de moins de 60 ans, ayant présenté un infarctus cérébral cryptogénique (autres étiologies écartées) ou un AIT dans les 6 mois précédents, associé à un FOP. L'étude était financée par NMT Medical, le fabricant de STARFlex®.

Le critère de jugement principal était composite : AVC ou AIT (nouvelle définition fondée sur l'imagerie) dans les 2 ans, décès de toute cause dans les 30 jours, ou décès d'une cause neurolo-

gique entre 31 jours et 2 ans. Il s'agit d'une étude de supériorité et les analyses principales étaient effectuées en intention de traiter.

Au total, 909 patients ont été inclus aux USA et au Canada entre 2003 et 2008. Parmi 447 patients randomisés dans le groupe de fermeture percutanée, 405 patients ont eu une tentative d'implantation de STARFlex®, dont 362 avec succès. La procédure était associée à la prescription de clopidogrel 75 mg pendant 6 mois et de l'aspirine 81 à 325 mg pendant 2 ans. Les 462 patients randomisés dans le groupe avec traitement médical recevaient au choix de l'investigateur principal soit de la warfarine avec un INR cible entre 2 et 3, soit de l'aspirine 325 mg, soit les deux. La proportion d'anévrisme septal auriculaire était de 37 % dans le groupe fermeture percutanée et 35 % dans le groupe traitement médical. Après deux ans de suivi, l'incidence du critère de jugement principal était de 5,5 % dans le groupe avec fermeture percutanée et 6,8 % dans le groupe avec traitement médical, la différence n'étant pas significative: HR = 0,78 [IC95 %:0,45-1,35], $p=0,37$. Les résultats des analyses secondaires per protocole et sous-traitement étaient également non significatifs.

En critères de jugement secondaires, le taux d'AVC n'était pas significativement différent entre le groupe avec fermeture percutanée et le groupe avec traitement médical seul : 2,9 % vs 3,1 %, HR = 0,90 [0,41-1,98], $p=0,79$. Il en est de même pour le taux d'AIT ($p=0,44$). Aucun décès n'était enregistré dans les 2 groupes.

Le taux d'effets indésirables graves ne différait pas significativement entre les deux groupes. En revanche, le taux de survenue de fibrillation auriculaire était significativement plus fréquent dans le groupe de fermeture percutanée que dans le groupe sous traitement médical : 5,7 % vs 0,7 %, $p < 0,001$.

L'étude **RESPECT** (249) est un essai thérapeutique randomisé ouvert ayant comparé la fermeture percutanée par Amplatzer® au traitement médical seul chez des patients âgés de moins de 60 ans, ayant présenté un infarctus cérébral cryptogénique dans les 270 jours, associé à un FOP. L'infarctus cérébral était défini par un déficit neurologique focal dont l'origine était présumée en rapport avec une ischémie focale et des symptômes durant soit plus de 24 heures, soit moins de 24h mais associés à une nouvelle lésion dans un territoire compatible en IRM ou scanner cérébral (nouvelle définition d'AVC). L'étude était financée par St Jude Medical, le fabricant de Amplatzer®.

Le critère de jugement primaire était composite: infarctus cérébral non fatal, infarctus cérébral fatal ou décès précoce (dans les 30 jours après l'implantation ou les 45 jours après la randomisation pour le groupe avec fermeture percutanée et dans les 45 jours après la randomisation pour le groupe avec traitement médical). L'infarctus cérébral était défini comme dans les critères d'inclusion (nouvelle définition). Il s'agit d'une étude de supériorité et les analyses principales étaient effectuées en intention de traiter.

Au total, 980 patients ont été inclus aux USA et au Canada entre 2003 et 2011. Parmi 499 patients randomisés dans le groupe de fermeture percutanée, 464 patients ont eu une tentative d'implantation de Amplatzer®, dont 462 ont abouti. La procédure était associée à la prescription de clopidogrel 75 mg pendant 1 mois et de l'aspirine 81 à 325 mg pendant 5 mois ; par la suite le traitement antiagrégant plaquettaire était laissé au choix de l'investigateur. Les 481 patients randomisés dans le groupe avec traitement médical recevaient au choix de l'investigateur principal soit de l'aspirine seule (46,5 %), soit de la warfarine (25,2 %), soit du clopidogrel (14,0 %), soit de l'aspirine associée au dipyridamole (8,1 %), soit de l'aspirine associée au clopidogrel (6,2 %). La proportion d'anévrisme septal auriculaire était de 36 % dans le groupe fermeture percutanée et 35 % dans le groupe traitement médical. Après un suivi moyen de 2,6 ans, le taux d'événements pour le critère de jugement primaire était de 0,66 pour 100 patients-années dans le groupe avec fermeture percutanée et 1,38 pour 100 patients-années dans le groupe avec traitement médical, la différence n'étant pas significative : HR = 0,49 [IC 95 %:0,22-1,11], $p=0,08$. Dans l'analyse *per protocole* et sous traitement la différence atteignait la significativité : HR = 0,37 [IC 95 % : 0,14-0,96], $p=0,03$ et HR = 0,27 [IC 95 %:0,10-0,75], $p=0,007$ respectivement.

Le taux d'AVC était de 1,3 % et 1,7 % à 1 an dans le groupe avec fermeture percutanée et le groupe avec traitement médical seul, de 1,6 % et 3,0 % à 2 ans, et de 2,2 % et 6,4 % à 5 ans.

Une interaction significative (à $p < 0,10$) était retrouvée avec la taille du shunt et la présence d'un ASIA associé, avec un bénéfice supérieur et significatif de la fermeture percutanée chez les patients présentant un shunt de grande taille (> 20 microbulles) et chez les patients présentant un ASIA associé.

Dans la phase précoce post-randomisation 3 décès sont survenus dans le groupe avec fermeture percutanée et 6 décès dans le groupe avec traitement médical ; ces décès ont été considérés comme non liés à l'étude par le comité de validation. Une tamponnade péricardique est survenue chez deux patients lors de la procédure. L'incidence de fibrillation auriculaire ne différait pas significativement entre les deux groupes (3,0 % vs 1,5 % sous fermeture percutanée et traitement médical, $p = 0,13$).

A noter un temps d'exposition au traitement inégal entre les deux groupes, due à un taux de sortie d'étude plus élevé dans le groupe sous traitement médical, avec 1 375 patients-année dans le groupe avec fermeture percutanée et 1 184 patients-année dans le groupe avec traitement médical ($p = 0,009$).

L'étude **PC** (250) est un essai thérapeutique randomisé ouvert ayant comparé la fermeture percutanée par Amplatzer® au traitement médical seul chez des patients âgés de moins de 60 ans, ayant présenté un infarctus cérébral ou un AIT documenté en imagerie cérébrale ou un événement thromboembolique périphérique extracrânien, associé à un FOP. L'étude était financée par St Jude Medical, le fabricant de Amplatzer®.

Le critère de jugement primaire était composite : décès, AVC non fatal, AIT ou embolie périphérique. Il s'agit d'une étude de supériorité et les analyses principales étaient effectuées en intention de traiter.

Au total, 414 patients ont été inclus en Europe, Australie, au Canada et Brésil entre 2000 et 2009. Parmi 204 patients randomisés dans le groupe de fermeture percutanée, 196 patients ont eu une tentative d'implantation de Amplatzer®, dont 191 ont abouti. La procédure était associée à la prescription d'aspirine 100 à 325 mg pendant au moins 5 à 6 mois, associé à de la ticlopidine 250 à 500 mg ou du clopidogrel 75 à 150 mg pendant 1 à 6 mois. Les 210 patients randomisés dans le groupe avec traitement médical recevaient au choix de l'investigateur principal soit un traitement anticoagulant, soit un traitement antiagrégant plaquettaire. La proportion d'anévrisme septal auriculaire était de 23 % dans le groupe fermeture percutanée et 24 % dans le groupe traitement médical.

Après un suivi moyen de 4,1 ans dans le groupe avec fermeture percutanée et 4,0 ans dans le groupe sous traitement médical, 3,4 % dans le groupe avec fermeture percutanée et 5,2 % dans le groupe avec traitement médical ont présenté un événement du critère de jugement principal, la différence n'étant pas significative : HR = 0,62 [IC 95 %:0,24-1,62], $p = 0,14$. Les résultats de l'analyse secondaire per protocole étaient également non significatifs.

En critères de jugement secondaires, le taux d'AVC n'était pas significativement différent entre le groupe avec fermeture percutanée et le groupe avec traitement médical seul : 0,5 % vs 2,4 %, HR = 0,20 [0,02-1,72], $p = 0,14$. Il en est de même pour le taux d'AIT ($p = 0,44$) et pour le taux d'AVC comprenant les déficits de moins de 24 h avec lésion récente en imagerie (selon la nouvelle définition des AVC, ces déficits transitoires étant antérieurement inclus dans les AIT), bien que ce résultat était proche de la significativité (HR = 0,14 [0,02-1,17], $p = 0,07$). Deux patients sont décédés dans le groupe avec fermeture percutanée et aucun dans le groupe sous traitement médical ($p = 0,24$).

Bien qu'aucun seuil de significativité n'était pré-spécifié, un p d'interaction de 0,09 était observé pour la présence concomitante d'un ASIA, avec un bénéfice supérieur du traitement chez les patients ne présentant pas d'ASIA.

L'incidence de fibrillation auriculaire était de 2,9 % dans le groupe avec fermeture percutanée vs 1,0 % dans le groupe sous traitement médical : HR = 3,15 [0,64-15,6], $p = 0,16$.

Méta-analyses

Deux méta-analyses ont récemment été publiées, combinant les résultats de CLOSURE I, RESPECT et PC (251, 252). Les résultats de ces méta-analyses sont à interpréter avec prudence parce qu'elles ne reposent que sur des données publiées et non pas sur la méta-analyse de données brutes. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas utilisé les hazard ratios fournis par les études (qui tiennent compte de la durée d'exposition au traitement), mais ont extrait le nombre d'évènements de chaque étude en recalculant un odds ratios. Ils n'ont pas étudié le critère de jugement principal, qui différait dans les trois études.

Pour le critère de jugement AVC, les deux méta-analyses concluent à l'absence de différence significative en combinant les trois études. En revanche, en combinant uniquement les deux études utilisant Amplatzer®, une étude rapporte un bénéfice significatif de la fermeture percutanée (OR = 0,46 [0,21-0,98], $p = 0,04$) (252), alors que l'autre étude ne retrouve pas de différence significative (OR = 0,47 [0,22-1,02], $p = 0,06$) (251), alors que les données poolées sont identiques. Après vérification de ces résultats avec le logiciel R (version 2.15.1) (par l'une des rédactrices de l'argumentaire), la différence est non significative, avec un OR et intervalle de confiance superposable à celui de l'étude de Kwong et collaborateurs (251).

Les deux études ont combiné les résultats concernant la survenue de fibrillation auriculaire incidente, mais pour RESPECT une étude n'a compté que les cas de fibrillation auriculaire jugés par le comité de validation comme étant en rapport avec l'intervention (252), alors que l'autre étude a compté tous les cas de fibrillation auriculaire incidents sur la période de suivi (251). Dans les deux méta-analyses la fermeture percutanée est associée à une augmentation significative du risque de fibrillation auriculaire incidente en combinant les trois essais thérapeutiques. Seulement dans la méta-analyse par Kwong *et al.* qui comptabilise l'ensemble des cas de fibrillation auriculaire incidente de RESPECT, la fermeture percutanée par Amplatzer® (PC et RESPECT) est associée à un risque significativement plus élevé de fibrillation auriculaire incidente (OR = 2,31 [1,05-5,10], $p = 0,04$) (251).

Une des études a également méta-analysé les résultats pour les critères de jugement secondaire AIT, décès, et infarctus du myocarde, ne retrouvant pas d'association significative (252).

A noter qu'aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré pour la méta-analyse par Kwong *et al.* (251) alors qu'un des auteurs de la méta-analyse par Ntaios *et al.* a reçu des « speaker fees » de St Jude Medical (252).

► Résumé et perspective

En résumé, les résultats de ces trois essais thérapeutiques comparant une fermeture percutanée du FOP à un traitement antithrombotique seul chez des patients ayant présenté un AVC ou AIT cryptogénique (sans autre cause retrouvée que le FOP) sont négatifs. Il est probable que la puissance de ces études n'était pas optimale, du fait d'un taux d'évènements plus faible qu'attendu et possiblement parce que ces études n'ont pas ciblé une population à haut risque d'évènements emboliques (bien que les facteurs de risque d'évènements emboliques ne soient pas bien connus). Par ailleurs, il est possible qu'un bénéfice éventuel d'une fermeture percutanée ait été dilué par l'inclusion de décès (pas forcément liés à la condition étudiés) et d'AIT (dont le diagnostic est moins précis) dans le critère de jugement principal.

L'étude RoPE a pour objectif de développer des modèles prédictifs pour identifier les caractéristiques de patients avec FOP, la probabilité que le FOP soit pathogène, et d'estimer le risque de récurrence d'AVC chez des patients porteur d'un FOP associé à un ASIA (253).

Plusieurs autres essais thérapeutiques sont en cours, évaluant la fermeture percutanée du FOP en prévention secondaire des AVC ou AIT :

- DEFENSE-PFO (clinicaltrials.gov: NCT01550588), qui inclut des patients à haut risque de récurrence (FOP \geq 2 mm ou ASIA ou hypermobilité du septum interauriculaire) et utilise Amplatzer® ;
- Gore-REDUCE (clinicaltrials.gov: NCT00738894) qui utilise GORE® HELEX® Septal Occluder / GORE® Septal Occluder chez des patients ayant présenté un AVC ou un AIT confirmé en imagerie ;
- CLOSE (clinicaltrials.gov: NCT00562289) qui compare d'une part l'anticoagulation au long cours et d'autre part la fermeture transcutanée du FOP à un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours, chez des patients présentant un antécédent d'AVC et un FOP avec shunt > 30 microbulles ou ASIA associé (avec base \geq à 15 mm, excursion totale > à 10 mm).

Les recommandations actuelles devront donc être mises à jour après publication des résultats de ces études et idéalement d'une méta-analyse des différentes études sur données brutes. Notons que STARFlex® n'est actuellement plus commercialisé.

► Avis du groupe de travail

Les limites des études sont les suivantes :

- dans deux études, le critère de jugement diffère des critères de jugement usuels. Car le critère AVC placé dans le critère principal pour RESPECT et CLOSURE est défini selon la nouvelle définition AVC fondée sur l'imagerie, mais il n'est pas indiqué quelle proportion de patients, parmi ceux ayant présenté un déficit de moins de 24 h, ont bénéficié d'une imagerie cérébrale, de quel type (TDM ou IRM) et dans quel délai, et si ces paramètres diffèrent entre les deux groupes. Il n'y a pas d'éléments sur la sévérité du déficit.
- Le traitement médical reçu n'est pas contrôlé.

En cas d'infarctus cérébral cryptogénique associé à un FOP chez un sujet de moins de 60 ans, la supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement médical n'a pas pu être démontrée. Le taux absolu d'événements est faible ce qui limite la puissance des études, peut expliquer leur négativité et conduit à s'interroger sur la pertinence de la procédure.

La fermeture du FOP n'a pas été évaluée chez les sujets de plus de 60 ans ayant présenté un infarctus cérébral cryptogénique et la tolérance de la procédure est inconnue dans cette population.

► **Recommandations HAS 2014**

R 27. En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT associé à un foramen ovale perméable (FOP) un traitement **antithrombotique** est recommandé (AE).

R 28. **Un traitement antiplaquettaire est recommandé de première intention (AE). En cas de pathologie thrombo-embolique veineuse concomitante un traitement par anticoagulant oral est recommandé (AE).**

R 29. La fermeture du FOP n'est pas recommandée chez les patients ayant un premier infarctus cérébral ou un AIT associé à un FOP (**grade B**).

R 30. La fermeture du FOP peut être envisagée après concertation neuro-cardiologique chez les patients **d'âge inférieur à 60 ans** ayant un infarctus cérébral ou un AIT de cause indéterminée, récidivant sous traitement antithrombotique bien conduit (AE).

2.4 Prothèses valvulaires mécaniques

► **Recommandations HAS Mars 2008 (6)**

Rappel des recommandations

- En cas de prothèse valvulaire, il est recommandé de suivre les recommandations sur le traitement anticoagulant présentées dans le tableau 13⁶.

Tableau 13. Recommandations sur le traitement anticoagulant des prothèses valvulaires mécaniques

INR cible selon la thrombogénicité de la prothèse et la cardiopathie		Thrombogénicité de la prothèse (déterminée par le taux de thrombose de la prothèse)		
		Faible	Moyen	Elevé
Cardiopathie	Sans facteur de risque Rythme sinusal Oreillette gauche de taille normale Pas de gradient transvalvulaire mitral Fraction d'éjection normale Pas de contraste spontané Remplacement valvulaire aortique	2,5	3,0	3,5
	Avec facteurs de risque Fibrillation auriculaire Diamètre auriculaire gauche > 50 mm Gradient transvalvulaire mitral présent Fraction d'éjection < 35 % Contraste spontané présent Remplacement valvulaire mitral, tricuspide ou pulmonaire	3,0	3,5	4,0

Thrombogénicité faible : Medtronic Hall, Saint-Jude Medical, Carbomedics en position aortique, bioprothèse

Thrombogénicité moyenne : valves à double ailette avec données insuffisantes, Bjork-Shiley

Thrombogénicité élevée : Lillehei Kaster, Omniscience, Starr-Edwards

⁶ D'après Butchart EG *et al.*, 2005 (254).

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Les recommandations concernant l'intensité du traitement anticoagulant sont fondées sur des études non randomisées et des consensus d'experts. L'intensité du traitement anticoagulant est modulée selon le risque thrombogène de la prothèse et la présence de facteurs de risque associés à la cardiopathie sous-jacente.

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Les recommandations de l'AHA/ASA concernant les prothèses valvulaires sont les suivantes (16) :

- chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT et une prothèse valvulaire mécanique, la warfarine est recommandée avec un INR cible de 3,00 (2,5 – 3,5) (grade B) ;
- chez des patients ayant une prothèse valvulaire mécanique et un infarctus cérébral ou une embolie systémique malgré un traitement anticoagulant oral adapté, l'aspirine de 75 mg/j à 100 mg/j en plus du traitement anticoagulant oral et le maintien de l'INR à 3,0 (2,5- 3,5) est raisonnable si le patient n'a pas un risque hémorragique élevé (par exemple, antécédent d'hémorragie, varices, ou autres anomalies vasculaires connues augmentant le risque hémorragique, coagulopathie) (grade B) ;
- chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT et une bioprothèse valvulaire avec ou sans autre source thromboembolique, un traitement anticoagulant par warfarine (INR cible 2,0 – 3,0) peut être envisagé (grade C).

► **Études**

Le traitement anticoagulant en prévention d'évènements emboliques chez les patients porteurs de valve mécanique cardiaque repose initialement sur des études d'observation (255), et sur une étude randomisée comparant la warfarine aux antiplaquettaires pendant 6 mois. Le taux d'évènements était de 8 % à 10 % par an dans le groupe antiplaquettaire contre 2 % par an dans le groupe sous warfarine mais au prix d'une augmentation de risque hémorragique (256). Dans une méta-analyse de 46 études observationnelles et essais randomisés (257) sur un total de 13 088 patients, le risque embolique sans traitement antithrombotique était de 4 pour 100 patients-années, 2,2 pour 100 patients-années sous antiplaquettaires et 1 pour 100 patients-années sous coumadine. Le risque varie en fonction du type de valve et de la position, les prothèses valvulaires mitrales étant plus à risque. Le traitement pas coumadine augmente le risque d'hémorragie. L'adjonction d'aspirine à la coumadine d'après ces données augmente le risque hémorragique sans réduire le risque embolique. Mais une étude randomisée de 1993 (258) chez 370 patients a comparé l'adjonction d'aspirine 100 mg ou d'un placebo au traitement par warfarine. Il a été observé une réduction de la mortalité et des évènements emboliques. Une augmentation du risque hémorragique était compensée par le bénéfice.

Le niveau d'anticoagulation requis est fonction du type de valve et des facteurs de risque thromboembolique associés (254, 259).

Une étude prospective réalisée chez 4 202 patients suivis dans une clinique des anticoagulants, a évalué le risque d'évènement hémorragique ou thrombo-embolique (260). En fonction de la pathologie pour lequel les patients étaient sous anticoagulation, un taux d'INR « cible » soit celui pour lequel le risque d'évènement était le plus faible, était défini. Seuls 12 % des sujets étaient porteurs de valve cardiaque mécanique. Le taux d'évènement majeur annuel était de 4,3 %, essentiellement hémorragique. L'INR « cible » calculé à partir des données de cette étude pour les porteurs de valve mécanique était situé entre 2,5 et 2,9. Cette étude prospective de faible effectif, n'a qu'un faible suivi (3 ans) et le nombre d'évènements observé est faible, le type de valve non précisé.

Une étude randomisée (LOWERing) (261) a comparé en ouvert 2 niveaux d'anticoagulation par AVK chez 396 patients porteurs de valve mécanique aortique. Ces patients à faible risque thrombotique, avaient un objectif d'INR entre 1,5 et 2,5 dans le premier groupe (LOW-INR) comparativement au second groupe traité de façon conventionnelle avec un INR cible de 2,5 (entre 2 et 3).

Au cours des 5,6 ans de suivi moyen, 1 évènement thromboembolique est survenu dans le groupe LOW-INR *versus* 3 évènements dans le groupe conventionnel, la différence n'est pas significative entre les 2 groupes ($p = 0,62$, OR : 0,33 IC 95 % : 0,006-4,20). Mais le traitement avec objectif de faible INR est considéré comme non inférieur au traitement conventionnel puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % de la différence estimée entre les deux groupes qui est de 1,45 % est inférieure à la limite de non-infériorité pré-établie qui est de 3,6 % à 4 ans. Le taux de complication hémorragique était significativement plus faible dans le groupe LOW-INR (6 vs 16 évènements). Le faible effectif et nombre d'évènement embolique, là encore limite le niveau de preuve apporté.

Le dabigatran, un anticoagulant non AVK a été comparé à la warfarine dans un essai de phase 2 (RE-ALIGN) (262) chez des patients porteurs de valve cardiaque mécanique aortique ou mitrale. La dose de dabigatran était adaptée pour une concentration minimum de 50 ng/ml. Deux populations étaient distinguées : les sujets récemment implantés (population A) et les sujets porteurs de valve mécanique depuis plus de 3 mois (population B). L'essai a été interrompu après 252 inclusions compte tenu d'un excès de complications emboliques et hémorragiques dans le groupe traité par dabigatran. La plupart des patients ont été inclus dans le cadre de la population A (79 %). Un AVC est survenu chez 5 % des patients sous dabigatran (vs 0 % sous warfarine). Le critère composite (AVC, AIT, embolie systémique, IDM ou décès) est survenu chez 9 % des patients du groupe dabigatran vs 5 % dans le groupe warfarine (NS) et 5 patients (3 %) du groupe sous dabigatran avaient une thrombose de valve asymptomatique. Un excès d'hémorragie est observé sous dabigatran comparé à la warfarine (27 % vs 12 % ; $p = 0,01$). Les auteurs concluent à l'inefficacité et l'effet délétère du dabigatran dans cette indication.

Les recommandations actuelles de l'ACCP (263) et ASA/AHA (16) sont de traiter par anti-vitamine K les patients porteurs de valve mécanique. L'objectif d'INR est de 2,5 (entre 2 et 3) pour les valves aortiques, 3 (entre 2,5 et 3,5) pour les valves mitrales et 3 (2,5-3,5) pour les patients porteurs de valves mécaniques mitrale et aortique.

En prévention secondaire, après un AIT ou un infarctus cérébral, le risque de complication thromboembolique semble plus élevé et l'objectif d'INR est de 3 (2,5-3,5).

L'adjonction d'un antiplaquettaire peut être envisagée chez les patients à haut risque thrombotique lorsque le risque hémorragique est faible, en cas d'évènement ischémique sous traitement par AVK bien conduit.

Pour les bioprothèses valvulaires, en prévention secondaire après un AIT ou infarctus cérébral, en l'absence d'autre cause, un traitement par AVK est recommandé avec un objectif d'INR entre 2 et 3.

► Conclusion de l'analyse de la littérature

Les AVK sont actuellement le seul traitement anticoagulant oral pouvant être utilisé chez les patients porteurs de valve cardiaque mécanique.
Chez des patients porteurs de valve cardiaque mécanique aortique ou mitrale, un essai de phase 2 comparant dabigatran à warfarine a été interrompu prématurément en raison d'un excès de complications emboliques et hémorragiques dans le groupe traité par dabigatran.
Il n'y a pas de données pour les autres anticoagulants oraux non AVK.

► Avis du groupe de travail

En cas d'infarctus cérébral chez un patient porteurs de prothèse valvulaire mécanique, les données récentes de la littérature n'amènent pas à modifier les recommandations de 2008.

► Recommandations HAS 2014

R 31. En cas de prothèse valvulaire **mécanique**, il est recommandé de suivre les recommandations sur le traitement anticoagulant présenté dans le tableau 14 (AE).

R 32. **Les AVK sont le seul traitement anticoagulant oral pouvant être prescrit (AE).**

Tableau 14. INR cible pour les prothèses valvulaires mécaniques quelles qu'elles soient⁷

Thrombogénicité de la prothèse ^a	Facteurs de risque liés au patient ^b	
	Aucun facteur de risque	Facteur de risque ≥ 1
Faible	2,5	3,0
Moyenne	3,0	3,5
Élevée	3,5	4,0

a : thrombogénicité faible = Carbomedics, Medtronic Hall, St Jude, Medical, ON-X; thrombogénicité moyenne = autres valves à double ailette ; thrombogénicité élevée = Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley et autres valves à disque oscillant.

b : remplacement de valve mitrale, valve tricuspide ou antécédent thrombo-embolique si FOP, fibrillation atriale, rétrécissement mitral quel que soit son degré, fraction éjection du ventricule gauche < 35 %

2.5 Valvulopathies

► Recommandations HAS Mars 2008

Rappel des recommandations

- Les anticoagulants oraux sont recommandés après un infarctus cérébral ou un AIT compliquant un rétrécissement mitral rhumatismal.
- En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT chez un sujet porteur d'un prolapsus de la valve mitrale isolé ou de calcifications valvulaires, un traitement par antiagrégant plaquettaire est recommandé. Un traitement par anticoagulant n'est requis qu'en cas de fibrillation auriculaire associée.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Le risque d'infarctus cérébral chez les patients ayant un rhumatisme mitral a été documenté par des études observationnelles. Les anticoagulants n'ont pas été évalués dans des essais randomisés cependant ils réduisent le risque de récurrence embolique.

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2008

Les recommandations de l'AHA/ASA concernant les valvulopathies sont les suivantes (16) :

⁷ D'après les recommandations de l'European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33(19):2451-96.

- chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT et un rétrécissement mitral rhumatismal, avec ou sans FA, un traitement au long cours par warfarine (INR cible 2,0 – 3,0) est raisonnable (grade C) ;
- pour éviter un risque hémorragique supplémentaire, des anti-agrégants plaquettaires ne devraient pas être ajoutés systématiquement à la warfarine (grade C) ;
- chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT et une valvulopathie aortique congénitale ou une valvulopathie mitrale non rhumatismale qui n'ont pas de FA, un traitement par anti-agrégant plaquettaire peut être raisonnable (grade C) ;
- chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT et des calcifications de l'anneau mitral, un traitement anti-agrégant plaquettaire peut être envisagé (grade C) ;
- chez des patients ayant un prolapsus valvulaire mitral et un infarctus cérébral ou un AIT, un traitement anti-agrégant plaquettaire au long cours peut être envisagé (grade C).

► Études

Cette partie a été rédigée à partir de l'argumentaire des Recommandations AHA/ASA 2011 (16).

Valvulopathie mitrale d'origine rhumatismale

Le risque de récurrence embolique est élevé (30 % à 65 %) surtout durant la première année. Des études observationnelles ont montré une efficacité à long terme de l'anticoagulation efficace en prévention du risque l'infarctus cérébral (264). Les recommandations actuelles de différentes sociétés savantes (SIGN, AHA, ASA, ACCP) (263) sont d'instaurer une anticoagulation efficace, par warfarine chez les patients présentant une valvulopathie mitrale d'origine rhumatismale, en particulier le rétrécissement mitral, en cas de haut risque embolique, soit en cas d'antécédent d'évènement embolique, de fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque, de thrombus ou contraste spontané à l'échographie.

Prolapsus mitral

Anomalie congénitale fréquente de la valve mitrale, le prolapsus mitral semble associé à un excès de risque de complication embolique d'après des études cas témoins et une étude de population avec un risque relatif d'AVC ou d'AIT de 2,2 ($p < 0,001$) (265). Toutefois cet excès de risque s'explique au moins partiellement par la survenue d'une fibrillation atriale et les complications d'une chirurgie cardiaque devenue nécessaire. Considérant le risque hémorragique et l'absence de données disponible démontrant le bénéfice d'une anticoagulation efficace en prévention des récurrences emboliques, une anti agrégation plaquettaire est recommandée en première intention en prévention de la récurrence d'accident ischémique cérébral (16, 263).

Calcification valvulaire mitrale

La présence de calcifications mitrales est associée à une augmentation du risque d'AVC d'après 2 études de populations de 1 159 et 2 723 patients (266, 267) puisqu'il multiplie le risque par 2 environ après ajustement sur les FDR vasculaires. Les calcifications mitrales sont fréquemment associées à une maladie athéromateuse plus générale justifiant un large bilan. La possibilité d'embolies calciques qui contrairement aux embols thrombotiques ne seront pas prévenues par le traitement anti thrombotique peut faire discuter un remplacement valvulaire.

Aucune donnée comparant le traitement anticoagulant aux antiagrégants plaquettaire n'étant disponible, les recommandations sont d'instaurer un traitement antiagrégant.

Calcification valvulaire aortique

Pas de nouvelles données disponibles

► Avis du groupe de travail

Il n'y a pas de nouvelles données disponibles depuis 2008.

► **Recommandations HAS 2014**

R 33. Les anticoagulants oraux AVK sont recommandés après un infarctus cérébral ou un AIT compliquant un rétrécissement mitral rhumatismal (AE).

R 34. En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT chez un sujet porteur d'un prolapsus de la valve mitrale isolé ou de calcifications valvulaires, un traitement par antiagrégant plaquettaire est recommandé (AE). Un traitement par anticoagulant est recommandé en cas de fibrillation auriculaire associé (AE).

3. Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères, ou d'origine indéterminée

3.1 Traitement antithrombotique

► Recommandations HAS Mars 2008 (6)

Rappel des recommandations

- Chez les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères (lacunes) ou sans cause identifiée, un traitement antiagrégant plaquettaire est recommandé (grade A).
- Trois options de traitement sont envisageables : l'aspirine (de 50 à 300 mg/jour), l'association aspirine (25 mg x 2/jour)-dipyridamole (200 mg LP x 2/jour) et le clopidogrel (75 mg/jour).
- Chez les patients allergiques à l'aspirine, le clopidogrel est recommandé (grade B).
- Il n'y a pas d'indication à prescrire une association aspirine-clopidogrel après un premier AIT ou infarctus cérébral (grade A).
- Il n'existe pas d'indication aux anticoagulants oraux, qui ne sont pas supérieurs à l'aspirine et exposent à un risque hémorragique plus élevé (grade A).

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

L'administration d'un agent plaquettaire au décours d'un infarctus cérébral a réduit de 22 % le risque d'événement vasculaire par rapport au placebo (AVC non fatal, IDM non fatal, décès de cause vasculaire) (résultat d'une méta-analyse de l'*Antithrombotic Trialists'Collaboration*, à partir de 21 essais, 18 270 patients). Après 29 mois de traitement, 36 événements vasculaires sont prévenus pour 1 000 patients traités ($p < 0,0001$) et la mortalité globale a été réduite de 15 décès pour 1 000 patients traités ($p = 0,002$).

Après infarctus cérébral ou AIT :

- l'aspirine a réduit le risque de récurrence d'événement vasculaire (AVC, IDM, décès de cause vasculaire) (établi par plusieurs essais contrôlés randomisés et confirmé par une méta-analyse). Dans cette indication, la supériorité d'un autre anti-plaquettaire en monothérapie (ticlopidine, clopidogrel, dipyridamole) sur l'aspirine n'a pas été établie ;
- l'association aspirine-dipyridamole a été supérieure à l'aspirine dans deux essais (ESPS2 et ESPRIT) et deux méta-analyses sur le risque d'AVC et d'événement vasculaire, ces résultats devant être pondérés par la mauvaise tolérance du dipyridamole, responsable d'un arrêt du traitement dans 29 % à 34 % des cas ;
- l'association aspirine-clopidogrel a augmenté le risque hémorragique sans réduire le risque vasculaire comparé à l'aspirine ou au clopidogrel en monothérapie (deux essais MATCH et CHARISMA) ;
- l'essai ProFESS comparant clopidogrel en monothérapie et l'association aspirine-dipyridamole était en cours en 2008 ;
- les anticoagulants oraux ont augmenté le risque hémorragique sans réduire le risque vasculaire comparé à l'aspirine (essai ESPRIT).

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2008

Six RBP publiées depuis 2008 abordent cette question (tableau 15) :

- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* 2012 (157) ;
- *Royal College of Physicians* 2012 (15) ;
- *American Heart Association* 2010 (16) ;
- Stratégie canadienne de l'AVC 2010 (17) ;

- *National Stroke Foundation* 2010 (18) ;
- *European stroke Organization* 2009 (247).

Tableau 15. Traitement antithrombotique - Autres RBP publiées depuis 2008

Promoteur	Recommandation	Grade
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> 2012 (157)	Le clopidogrel en monothérapie (75 mg/j) ou l'association aspirine (75 mg) + dipyridamole LP (200 mg) deux fois par jour devrait être prescrite après un infarctus cérébral ou un AIT en prévention secondaire des événements vasculaires.	A
<i>Royal College of Physicians</i> 2012 (15)	Chez des patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT en rythme sinusal, le clopidogrel devrait être le traitement antithrombotique standard :	Recommandation clé
	<ul style="list-style-type: none"> • Le clopidogrel devrait être utilisé à la dose de 75 mg/j ; 	Recommandation clé
	<ul style="list-style-type: none"> • Aux patients qui ne tolèrent pas le clopidogrel, proposer l'aspirine 75 mg par jour en association avec le dipyridamole LP 200 mg 2 fois par jour ; • Si le clopidogrel et le dipyridamole LP sont contre-indiqués ou non tolérés, proposer l'aspirine 75 mg/j ; • Si le clopidogrel et l'aspirine sont contre-indiqués ou non tolérés proposer dipyridamole LP 200 mg 2 fois par jour. • L'association aspirine + clopidogrel n'est pas recommandée pour la prévention à long terme après un infarctus cérébral ou un AIT à moins qu'il existe une autre indication telle qu'un syndrome coronarien aigu ou la pose récente d'un stent coronarien. 	
<i>American College of Chest Physicians, États-Unis,</i> 2012 (158)	Chez des patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT non cardioembolique, les auteurs recommandent un traitement à long terme par aspirine (75 – 100 mg 1 fois/j), clopidogrel (75 mg 1 fois/j), l'association aspirine + dipyridamole LP (25 mg/200 mg 2 fois/j)	
	<ul style="list-style-type: none"> • par rapport à l'absence de traitement antiplaquettaire ; 	1A
	<ul style="list-style-type: none"> • par rapport à un traitement anticoagulant oral ; 	1B
	<ul style="list-style-type: none"> • par rapport à l'association clopidogrel + aspirine. 	1B
	Parmi les traitements antiplaquetitaires recommandés, les auteurs suggèrent le clopidogrel ou l'association aspirine + dipyridamole LP par rapport à l'aspirine	2B
<i>American Heart Association</i> 2010 (16)	Chez des patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT non cardio-emboliques, l'utilisation d'un agent antiplaquettaire est recommandée de préférence à un traitement anticoagulant oral pour réduire le risque de récurrence d'AVC et d'autres événements cardiovasculaire	A
	L'aspirine (50 à 325 mg/j) en monothérapie (grade A), la combinaison aspirine 25 mg + dipyridamole LP 200 mg deux fois par jour (grade B) et le clopidogrel 75 mg en monothérapie (grade B) sont des options acceptables en traitement initial. La sélection d'un agent antiplaquettaire devrait être individualisée sur la base des facteurs de risque du patient, du coût, de la tolérance et des autres caractéristiques cliniques.	A, B
	L'association aspirine-clopidogrel augmente le risque d'hémorragies et n'est pas recommandée en pratique médicale courante en prévention secondaire après un infarctus cérébral ou un AIT	A

Promoteur	Recommandation	Grade
	Chez des patients allergiques à l'aspirine, le clopidogrel est raisonnable.	C
	Chez des patients qui ont eu un infarctus cérébral sous aspirine, il n'est pas prouvé que l'augmentation de la dose d'aspirine apporte un bénéfice supplémentaire. Bien que les autres agents antiplaquettaires soient souvent envisagés, il n'y a pas eu d'étude évaluant un agent en monothérapie ou une association chez des patients ayant eu un événement sous aspirine.	C
Stratégie canadienne de l'AVC 2010 (17)	Un traitement antiplaquettaire devrait être prescrit pour tous les patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT en prévention secondaire, à moins qu'une anticoagulation soit indiquée	A
	L'acide acétylsalicylique (AAS), l'association AAS (25 mg)-dipyridamole à libération prolongée (200 mg) ou le clopidogrel (75 mg) sont tous des choix appropriés et leur sélection devrait dépendre du contexte clinique.	A
	La dose d'entretien habituelle pour les patients adultes traités à l'AAS est de 80 à 325 mg/j	A
	L'utilisation à long terme de l'AAS en même temps que le clopidogrel n'est pas recommandée pour la prévention secondaire de l'AVC	B
National Stroke Foundation 2010 (18)	Un traitement antiplaquettaire à long terme devrait être prescrit à toute personne ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT n'ayant pas d'indication à un traitement anticoagulant.	A
	L'aspirine à faible dose + dipyridamole LP ou le clopidogrel seul devraient être prescrits à toute personne ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT en tenant compte des comorbidités es patients	A
	L'aspirine seule peut être utilisée en particulier chez des personnes qui ne tolèrent pas l'aspirine + dipyridamole ou le clopidogrel	A
	L'association aspirine + clopidogrel n'est pas recommandée pour la prévention secondaire de la maladie cérébro-vasculaire chez des patients qui n'ont pas une maladie coronarienne aiguë ou la pose récente d'un stent coronaire.	A

En 2012, l'ANSM a publié conjointement avec la HAS des recommandations au sujet du Bon usage des agents antiplaquettaires (268). Concernant la prévention à long terme des événements vasculaires dans les suites d'un infarctus cérébral ou d'un AIT non cardio-emboliques (athérome, lacune et étiologie indéterminée) :

- la prescription d'un antiplaquettaire en monothérapie est recommandée chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral et ne présentant pas d'indication à un traitement anticoagulant (grade A) ;
- trois antiplaquettaires (l'aspirine, le clopidogrel et l'association aspirine-dipyridamole) sont recommandés :
 - ▶ aspirine 50 mg-325mg/j (grade A),
 - ▶ aspirine 25 mg+ dipyridamole 200 mg LP deux fois par jour (grade A),
 - ▶ clopidogrel 75 mg (grade A).

▶ Études publiées depuis 2008

Les nouveaux essais thérapeutiques, publiés depuis 2008, évaluant l'efficacité et la tolérance des traitements antithrombotiques après un infarctus cérébral ou un AIT d'origine non-cardioembolique sont présentés. Une description détaillée des essais publiés avant 2008 est disponible dans les recommandations de l'HAS de 2008. Les documents sources pour la rédaction de cet argumentaire sont les articles originaux des essais ainsi que les dernières recommandations de l'AHA-ASA (16) et de l'ACCP.(158). Certains essais n'étaient pas inclus dans ces recommandations, car plus récents.(23, 269, 270).

► Antiagrégants plaquettaires

Monothérapies

Aspirine

Le bénéfice de l'aspirine en prévention secondaire de l'infarctus cérébral a été largement démontré et est détaillé dans l'argumentaire des recommandations de l'HAS en 2008. Une méta-régression des essais thérapeutiques contre placebo suggère une réduction de risque de tout type d'AVC (ischémique ou hémorragique) en prévention secondaire de 15 % (IC 95 % : 6-23 %) (271). La magnitude du bénéfice est similaire pour une posologie allant de 50 mg à 1 500 mg, bien que les données à < 75 mg soient limitées. En revanche les doses plus élevées (> 325 mg) sont associées à une toxicité plus importante, notamment à type d'hémorragie gastro-intestinale (16). L'aspirine est associée à un risque accru d'hémorragie cérébrale (non significatif en méta-analyse), mais ce risque est compensé par la réduction du risque d'infarctus cérébral, avec pour résultat un bénéfice net significatif (272). L'aspirine prise au long cours (>5 ans) est également associée à une réduction du risque de décès par cancer (273, 274), ce qui n'a été démontré pour aucun autre antiagrégant plaquettaire.

Ticlopidine

Il n'y a pas eu de nouvel essai sur la ticlopidine depuis les recommandations de l'HAS en 2008 (cf. argumentaire de 2008 pour plus de détails). Bien qu'une réduction du risque vasculaire en prévention secondaire des AVC ait été démontrée dans les essais randomisés CATS (*Canadian American Ticlopidine Study*, comparant la ticlopidine 250 mg x 2/j au placebo (275)) et TASS (*Ticlopidine Aspirin Stroke Study*) comparant la ticlopidine 250 mg x 2/j à l'aspirine 650 mg x 2/j, (276)), des effets indésirables graves ont été rapportés, incluant une neutropénie (< 2 %), parfois sévère, et un purpura thrombotique thrombocytopénique. De ce fait la ticlopidine n'est plus utilisée en prévention secondaire des infarctus cérébraux en France.

Clopidogrel

L'étude CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) (277) ayant randomisé 19 185 patients avec un antécédent d'infarctus cérébral, infarctus du myocarde (IDM) ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs pour recevoir soit du clopidogrel 75 mg/j soit de l'aspirine 325 mg/j a montré une réduction significative du critère de jugement principal composite sous clopidogrel, avec un taux annuel d'infarctus cérébral, IDM ou décès vasculaire de 5,32 % vs 5,83 % ($p = 0,043$). Dans une analyse de sous-groupe des patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral à l'inclusion, l'effet du clopidogrel était plus faible et n'atteignait pas la significativité (taux annuel d'infarctus cérébral, IDM ou décès vasculaire de 7,15 % vs 7,71 %, $p = 0,26$). Les résultats de l'étude CAPRIE sont décrits plus en détail dans l'argumentaire des recommandations HAS de 2008.

Le clopidogrel n'a pas été comparé au placebo en prévention secondaire des AVC. Les deux IPP oméprazole et ésoméprazole (métabolisés par le site CYP2C19 du cytochrome p450)(278) pourraient diminuer l'efficacité du clopidogrel, bien que la signification clinique de ces interactions ne soit pas bien établie (279). De même, les porteurs d'au moins 1 allèle de perte de fonction du polymorphisme CYP2C19 du cytochrome p450 ont une exposition plasmatique moindre au métabolite actif du clopidogrel par rapport aux non-porteurs (280). Là encore l'impact clinique de ces effets est incertain.

Bithérapies

Dipyridamole et aspirine

Les résultats des trois grands essais randomisés comparant l'association dipyridamole + aspirine à l'aspirine ont déjà été présentés en détail dans les recommandations de l'HAS de 2008 (ESPS-I,

ESPS-II, ESPRIT) (281-283). Dans l'ensemble, ces essais indiquent que l'association dipyridamole + aspirine est au moins aussi efficace que l'aspirine en prévention secondaire des AVC.

L'essai randomisé en double aveugle JASAP (*Japanese Aggrenox Stroke Prevention versus Aspirin Programme Study*) a comparé l'efficacité relative et la tolérance de la combinaison dipyridamole + aspirine (200 mg + 25 mg deux fois par jour) et de l'aspirine (81 mg), chez 1 294 patients japonais ayant présenté un infarctus cérébral non-cardioembolique 1 semaine à 6 mois avant l'inclusion, et suivis pendant 15 mois (284). Le critère de jugement principal était la survenue d'un infarctus cérébral. La non-infériorité de l'association dipyridamole + aspirine par rapport à l'aspirine n'a pas pu être démontrée (taux de récurrence d'infarctus cérébral : 6,9 % dans le groupe dipyridamole + aspirine et 5,0 % dans le groupe aspirine, HR =1,47 [0,93-2,31]). Les taux d'hémorragie majeure, d'hémorragie intracrânienne et de décès étaient similaires dans les deux groupes. L'effectif est moindre et la méthodologie moins rigoureuse par rapport aux études précédentes.

L'étude EARLY (*Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischemic attack or ischemic stroke within 24h of symptom onset*) est un essai ouvert avec évaluation en aveugle des critères de jugement, ayant randomisé 543 patients à la phase aiguë d'un infarctus cérébral (< 24h) pour recevoir soit la combinaison dipyridamole + aspirine (200 mg + 25 mg deux fois par jour), soit l'aspirine 100 mg seule pendant 7 jours, suivi de la combinaison dipyridamole + aspirine pendant 90 jours (285). Le taux de récurrence d'AVC à 90 jours était évalué dans la cadre d'un critère de jugement secondaire composite (AVC non fatal, AIT, IDM non fatal, et complications hémorragiques majeures), le critère de jugement principal étant le score de Rankin modifié à 90 jours. Aucune différence significative n'était notée entre les deux groupes pour le critère de jugement principal ou pour le critère de jugement composite secondaire comprenant le risque de récurrence d'AVC. Cette étude est à la limite du champ de la RBP. Le critère de jugement principal évalue la conséquence de l'infarctus.

L'étude PRoFESS (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*) est un essai randomisé en double aveugle ayant évalué deux interventions selon un plan factoriel, chez des patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral récent (patients ≥ 55 ans, infarctus cérébral < 90 jours, étendu à des patients ≥ 50 ans, infarctus cérébral < 120 jours après inclusion de près de 6000 patients) : dipyridamole + aspirine vs clopidogrel et telmisartan vs placebo (25) (annexe 9, tableau 38). La comparaison de l'efficacité relative et de la tolérance de la combinaison dipyridamole + aspirine (200 mg + 25 mg deux fois par jour) et du clopidogrel (75 mg) est présentée ici. A noter que le protocole initial prévoyait de comparer l'association dipyridamole + aspirine à l'association clopidogrel + aspirine. Les 2 027 premiers patients ont été randomisés sous ce régime (avec une durée maximale de traitement de 8 mois). Le protocole a ensuite été modifié pour comparer l'association dipyridamole + aspirine au clopidogrel seul, en raison de la démonstration d'un risque accru d'hémorragie sous clopidogrel + aspirine dans l'étude MATCH (286). Au total, 20 332 patients ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 2,5 ans (25). L'infarctus lacunaire était le sous-type le plus fréquent (52 %). Les patients ont été inclus dans 35 pays en Europe, Amérique du Nord et Sud, Australie, Afrique du Sud, Israël et Asie. Le délai médian entre l'infarctus cérébral et l'inclusion était de 15 jours. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique). Les analyses étaient effectuées en intention de traiter et une analyse séquentielle était planifiée avec d'abord un test de non-infériorité de la combinaison dipyridamole + aspirine par rapport au clopidogrel (avec un seuil <1,075 pour la borne supérieure de l'intervalle de confiance utilisé comme limite de non infériorité), puis, si cette condition était remplie, un test de supériorité). Le taux de récurrence d'AVC était similaire dans les deux groupes, soit 9 % sous dipyridamole + aspirine et 8,8 % sous clopidogrel (hazard ratio [HR] = 1,01 [95 % CI : 0,92-1,11]), mais la non-infériorité de l'association dipyridamole + aspirine par rapport au clopidogrel n'a pas pu être démontrée. Les hémorragies majeures étaient plus fréquentes chez les patients sous dipyridamole + aspirine que sous clopidogrel (4,1 % vs 3,6 %, HR =1,15 [1,00-1,32]). Les hémorragies intracrâniennes (incluses aussi dans le critère de jugement principal) étaient significativement plus fréquentes chez les patients recevant la combinaison dipyridamole + aspirine que chez les patients sous clopidogrel (1,4 vs 1,0 %, HR = 1,42 [1,11-

1,83]). Le taux de mortalité ne différait pas entre les deux groupes (7,3 % vs. 7,4 %, HR = 0,97 [0,87-1,07]), ainsi que le critère composite d'AVC, IDM ou décès vasculaire (13,1 % vs 13,1 %, HR = 0,99 [0,92-1,07]). Le taux d'arrêt du traitement pour effet indésirable était plus élevé parmi les patients sous dipyridamole + aspirine que sous clopidogrel (16,4 % vs 10,6 %), avec une survenue plus fréquente de céphalées (30,2 % vs 10,2 %). Concernant le plan factoriel, aucune interaction entre l'effet du traitement antiagrégant plaquettaire et le telmisartan n'a été retrouvée.

Chez des patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral récent, l'étude PROFESS n'a pas démontré la non-infériorité de l'association dipyridamole + aspirine par rapport au clopidogrel pour prévenir la survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique (critère de jugement principal). Les hémorragies majeures ont été plus fréquentes, et les hémorragies intracrâniennes significativement plus fréquentes, chez les patients sous dipyridamole + aspirine que sous clopidogrel. Les arrêts prématurés du traitement et les arrêts du traitement pour effet indésirable ont été significativement plus fréquents dans le groupe dipyridamole + aspirine.

Clopidogrel et Aspirine

Deux essais randomisés comparant l'association clopidogrel + aspirine au clopidogrel seul (étude MATCH (286)) ou à l'aspirine (étude CHARISMA (287)) en prévention secondaire des infarctus cérébraux, à distance de la phase aiguë, ont été décrits en détail dans l'argumentaire des recommandations de l'HAS de 2008. L'étude MATCH avait randomisé 7 599 patients avec un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT récent (< 3 mois, avec un délai moyen de 26 jours entre l'évènement et l'inclusion) pour recevoir l'association clopidogrel + aspirine ou du clopidogrel seul, avec un suivi de 3,5 ans. Le critère de jugement principal était un critère composite évaluant la survenue d'un infarctus cérébral, IDM, décès vasculaire, ou réhospitalisation pour tout nouvel évènement vasculaire central ou périphérique. Le traitement combiné n'était pas associé à un bénéfice significatif pour ce critère de jugement principal (16 % sous aspirine + clopidogrel vs 17 % sous clopidogrel, $p = 0,24$), mais à un risque d'hémorragie majeure significativement accru (2 % vs 1 %, $p < 0,0001$). L'étude CHARISMA avait randomisé 15 603 patients avec un antécédent de pathologie cardiovasculaire cliniquement évidente ou de multiples facteurs de risque vasculaire pour recevoir l'association clopidogrel + aspirine ou l'aspirine seule, avec un suivi médian de 28 mois (287). Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC, IDM, ou décès vasculaire. Le taux de survenue de ce critère combiné était de 6,8 % sous clopidogrel + aspirine vs 7,3 % sous aspirine ($p = 0,22$), avec une augmentation non significative du risque d'hémorragie sévère (1,7 % vs 1,3 %, $p = 0,09$). Dans le sous-groupe des 12 153 patients symptomatiques, ayant un antécédent de pathologie cardiovasculaire cliniquement évidente, le taux de survenue du critère de jugement principal était de 6,9 % sous clopidogrel + aspirine vs 7,9 % sous aspirine ($p = 0,046$), avec une augmentation non significative du risque d'hémorragie sévère (1,6 % vs 1,4 %, $p = 0,39$). Une analyse secondaire de l'étude CHARISMA portant sur les 4 320 patients présentant un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT montre une réduction non significative du risque de récurrence d'AVC (ischémique ou hémorragique), HR = 0,80 [0,62–1,03], et une augmentation non significative du risque d'hémorragie sévère, HR = 1,11 [0,71-1,73]. En restreignant l'analyse aux patients traités dans 30 jours suivant l'évènement qualifiant le risque de récurrence d'AVC était de (HR = 0,74 [0,46-1,16] et le risque d'hémorragie sévère de HR = 0,83 [0,34-2,01]) (288). Une autre analyse secondaire de l'étude CHARISMA indique que chez des patients stables à haut risque vasculaire les allèles de perte de fonction CYP2C19 ne sont pas associés aux évènements ischémiques mais à un risque significativement moindre de saignement (289).

L'étude FASTER (*Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to prevent Early Recurrence*), publiée en 2007, avait comparé l'association aspirine + clopidogrel à l'aspirine seule débutée moins de 24h après un AIT ou un infarctus cérébral mineur (score NIHSS < 3) (290). Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) à 90 jours. L'essai, conduit au Canada, a été interrompu précocément en raison d'un recrutement trop lent (N = 392 patients), en grande partie parce que les patients sous statines ne pouvaient pas être inclus, et les résultats n'étaient de ce fait pas concluants. L'étude était conduite selon un plan fac-

toriel. Ainsi, en plus de 81 mg d'aspirine par jour administré à tous les participants (avec une dose de charge de 162 mg chez ceux qui ne prenaient pas d'aspirine antérieurement), les patients étaient randomisés pour recevoir d'une part soit un placebo, soit 300 mg de clopidogrel en dose de charge suivi par 75 mg de clopidogrel par jour, et d'autre part soit un placebo, soit 40 mg de simvastatine immédiatement suivi par 40 mg de simvastatine par jour. Au total, le taux d'AVC à 90 jours était de 7,1 % chez les patients sous aspirine + clopidogrel et 10,8 % chez les patients sous aspirine seule (risque relatif = 0,7 [0,3-1,2], $p = 0,19$). Il y avait un risque accru non significatif d'hémorragie intracrânienne (ces événements étant inclus dans le critère de jugement principal) sous aspirine + clopidogrel (augmentation de risque absolu = 1,0 % [-0,4-2,4], $p = 0,50$), et une augmentation significative des hémorragies symptomatiques (+3,0 % [0,6-5,4], $p = 0,03$) et asymptomatiques (+16,9 % [8,8-25,0], $p = 0,0001$). Le risque de décès n'était pas analysé séparément, mais le taux du critère combinant AVC, AIT, syndrome coronarien aigu et décès de toute cause à 90 jours était de 14,7 % chez les patients sous aspirine + clopidogrel et 21,7 % chez les patients sous aspirine seule (risque relatif = 0,7 [0,4-1,2], $p = 0,07$).

Depuis 2008, deux études randomisées ont été publiées comparant l'association clopidogrel + aspirine à l'aspirine seule en prévention secondaire des infarctus cérébraux (269, 270). Dans la première étude le traitement était débuté à distance de la phase aiguë, et chez des patients ayant présenté un infarctus cérébral de sous-type lacunaire uniquement (SPS3 (269)). Dans la deuxième étude le traitement était débuté à la phase aiguë d'un AIT ou infarctus cérébral mineur, et la double antiagrégation plaquettaire n'était maintenue que pendant 3 semaines (CHANCE (270)).

L'étude SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*) est un essai randomisé ayant évalué deux interventions selon un plan factoriel, chez des patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral lacunaire, symptomatique et confirmé en IRM cérébrale : d'une part clopidogrel et aspirine *versus* aspirine seule et d'autre part deux niveaux cibles de pression artérielle (< 130 mmHg vs 130-149 mmHg) (22) (Annexe 9, tableau 38). La composante évaluant le traitement antiagrégant plaquettaire était conduite en double aveugle. Au total, 3 020 patients avec un infarctus cérébral lacunaire récent (*i.e.* dans les 180 jours) ont été randomisés en Amérique du Nord et du Sud et en Espagne, pour recevoir la combinaison clopidogrel 75 mg + aspirine 325 mg ou l'aspirine 325 mg seule (269). Le délai moyen entre l'infarctus cérébral et l'inclusion était de 2,5 mois (24). Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique). Les analyses étaient effectuées en intention de traiter. Aucune interaction entre l'effet du traitement antiagrégant plaquettaire et le niveau cible de pression artérielle n'a été retrouvée. Après un suivi de 3,4 ans, le taux annualisé de récurrence d'AVC n'était pas significativement diminué chez les patients recevant la combinaison clopidogrel et aspirine par rapport à l'aspirine seule (2,5 % vs 2,7 %). Le risque de récurrence d'infarctus cérébral n'était pas non plus significativement différent, en revanche le taux annualisé d'hémorragie majeure était presque doublé chez les patients recevant la combinaison clopidogrel et aspirine par rapport à l'aspirine seule (2,1 % vs 1,1 %, $p < 0,001$). Le taux de mortalité annualisé était également significativement plus élevé dans le groupe recevant la combinaison clopidogrel et aspirine (2,1 % vs 1,1 %, $p = 0,004$), ce qui n'était pas expliqué uniquement par l'excès d'hémorragies majeures. Ce surcroît de mortalité n'a pas été observé dans les autres essais évaluant l'efficacité de la combinaison clopidogrel et aspirine après infarctus cérébral (286, 287, 291, 292).

L'étude CHANCE (*Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events*) est un essai en double aveugle, double placebo, conduit en Chine, ayant inclus 5 170 patients dans les 24 h (délai médian = 13 h) suivant la survenue d'un infarctus cérébral mineur ou d'un AIT à haut risque de récurrence. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit la combinaison clopidogrel et aspirine pendant 21 jours suivie de clopidogrel seul, soit l'aspirine seule (270). Un infarctus cérébral mineur était défini par un score NIHSS < 3 et un AIT mineur par un score ABCD2 ≥ 4 . Le score ABCD2 évalue le risque d'AVC en se basant sur l'âge, la pression artérielle, les caractéristiques cliniques, la durée de l'AIT, et la présence de diabète, un score élevé (échelle : 0-7) indiquant un risque plus important (293). Tous les patients ont reçu 75 à 300 mg d'aspirine le premier jour, au choix du médecin ; ensuite, les patients randomisés dans le bras clopidogrel +

aspirine recevaient une dose de charge de 300 mg de clopidogrel, suivie de 75 mg par jour pendant 90 jours, et de l'aspirine 75 mg par jour pendant 21 jours ; les patients randomisés dans le groupe aspirine recevaient de l'aspirine à 75 mg par jour. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) à 90 jours dans une analyse en intention de traiter. Le taux de récurrence d'AVC était significativement diminué (8,2 % vs 11,7 %, $p < 0.001$) chez les patients recevant la combinaison clopidogrel + aspirine par rapport aux patients sous aspirine seule. Il n'y avait pas de différence significative en termes de risque d'hémorragie modérée à sévère (0,3 % dans les deux groupes, $p = 0.73$), ni d'AVC hémorragique (0,3 % dans les deux groupes, $p = 0.98$). Le taux de mortalité était également semblable (0,4 % dans les deux groupes, $p = 0.94$). Les analyses de sous-groupes montraient des résultats similaires chez les patients inclus pour un infarctus cérébral et ceux inclus pour un AIT, mais des résultats par sous-type étiologique ne sont pas disponibles. La réduction du risque de récurrence d'AVC était notée surtout dans les tous premiers jours suivant l'évènement qualifiant, les taux devenant similaires entre les deux groupes durant le reste du suivi, en accord avec les données observationnelles suggérant que le taux de récurrence après un infarctus cérébral ou AIT est maximal dans les jours qui suivent immédiatement l'évènement initial (294, 295).

Au total, ces données suggèrent qu'une double antiagrégation plaquettaire par clopidogrel + aspirine à distance d'un AVC n'apporte pas de bénéfice significatif en termes de risque de récurrence d'AVC, y compris de sous-type lacunaire, avec en revanche un surcroît d'hémorragies majeures, et une augmentation du risque de décès de toute cause dans l'étude portant sur la prévention secondaire des infarctus cérébraux lacunaires. En revanche, il semble exister un bénéfice significatif en termes de récurrences précoces sous clopidogrel + aspirine, lorsque le traitement est débuté à la phase aiguë. Toutefois, ce résultat doit être interprété avec précaution dans la mesure où il émane d'une étude conduite en Chine exclusivement. Du fait de différences importantes en termes de fréquence et prise en charge des facteurs de risque vasculaires et traitements associés entre des populations chinoises et d'origine européenne, ainsi qu'en termes de fréquence allélique des polymorphismes influençant le métabolisme du clopidogrel, les résultats de l'étude CHANCE ne peuvent pas être extrapolés à la population française. Un essai de *design* similaire est actuellement conduit aux États-Unis (*The Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke* [POINT], ClinicalTrials.gov NCT00991029).

Nouveaux agents antiagrégants plaquettaires

Un certain nombre de nouveaux agents antiagrégants plaquettaires ont été évalués récemment (triflusal, sarpogrelate, cilostazol, terutroban), mais aucun n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour la prévention secondaire des AVC. Le Cilostazol a l'AMM depuis 2008 pour la claudication intermittente des membres inférieurs en seconde intention.

Le triflusal a été comparé à l'aspirine dans une étude pilote (TAPIRSS [*Triflusal versus Aspirin for Prevention of cerebral Infarction : a Randomized Stroke Study*] (296)). Au total 431 patients ayant présenté un AIT ou infarctus cérébral dans les 6 mois, ont été randomisés pour recevoir de l'aspirine 325 mg par jour ou du triflusal 600 mg par jour, avec un suivi moyen de 586 jours. Aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes pour le critère de jugement principal combinant décès vasculaire, infarctus cérébral, IDM non fatal ou hémorragie majeure. L'incidence des hémorragies majeures ou mineures était significativement plus faible sous triflusal.

L'étude S-ACCESS (*Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction*) est un essai de non infériorité ayant randomisé 1 510 patients avec un infarctus cérébral récent (1 semaine à 6 mois) pour recevoir du sarpogrelate (100 mg trois fois par jour) ou de l'aspirine (81 mg par jour) (297). Le critère de jugement principal était la survenue d'un infarctus cérébral. Après 1,59 an de suivi en moyenne, la non-infériorité du sarpogrelate par rapport à l'aspirine n'a pas pu être démontrée. L'incidence des évènements hémorragiques était plus faible sous sarpogrelate que sous aspirine.

L'étude CASISP (*Cilostazol versus aspirin for secondary ischaemic stroke prevention*), menée en double placebo, a randomisé 720 patients chinois avec un infarctus cérébral récent (1-6 mois) pour recevoir du cilostazol ou de l'aspirine (dose non spécifiée), avec une durée moyenne de traitement de 740 personne-années (298). Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique). Le taux de survenue d'un AVC était diminué de façon non significative dans le groupe sous cilostazol (HR = 0,62 [0,30-1,26], $p = 0,185$), avec une fréquence significativement moindre d'hémorragie cérébrale dans ce groupe ($p = 0,034$).

Une deuxième étude (CSPS2 [*Cilostazol Stroke Prevention Study*]), menée au Japon, a comparé le cilostazol 100 mg x 2 par jour à l'aspirine 81 mg par jour (299). Au total 2 757 patients ayant un antécédent d'AVC récent (< 26 semaines) ont été randomisés et suivis pendant 29 mois. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique). Le taux d'AVC était significativement moins élevé dans le groupe de patients sous cilostazol que dans le groupe sous aspirine (HR = 0,743 [0,564-0,981], $p = 0,0357$). Les hémorragies sévères (hémorragie intracérébrale ou sous-arachnoïdienne, ou hémorragie nécessitant une hospitalisation) étaient moins fréquentes sous cilostazol que sous aspirin ($p = 0,0004$). En revanche la survenue d'effets indésirables à type de céphalées, diarrhée, palpitations, vertiges et tachycardie était plus fréquente sous cilostazol que sous aspirine.

Une méta-analyse Cochrane de CASISP et CSPS2 retrouve une réduction significative du risque d'AVC sous cilostazol (RR = 0,72 [0,57-0,91]) et un risque moindre d'AVC hémorragique (RR = 0,26 [0,13-0,55]) (300). Toutefois, le fait que ces essais soient limités à des populations asiatiques incite à la prudence dans la généralisabilité de ces résultats.

L'étude PERFORM (*Prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack*) a comparé le terutroban à l'aspirine en prévention secondaire des AVC (301). Cet essai en double aveugle a randomisé 19 120 patients ayant présenté un infarctus cérébral dans les 3 mois précédents ou un AIT dans les 8 jours précédents, pour recevoir soit du terutroban 30 mg soit de l'aspirine 100 mg par jour, avec une durée moyenne de suivi de 28,3 mois. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant infarctus cérébral, IDM et décès vasculaire (à l'exclusion de décès par hémorragie). Une analyse séquentielle de non-infériorité (seuil < 1,05 pour la borne supérieure de l'intervalle de confiance), suivie d'une analyse de supériorité était planifiée. Aucune différence n'était retrouvée pour le critère de jugement principal entre le groupe sous terutroban et le groupe sous aspirine (11 % d'évènements dans les deux groupes, HR = 1,02 [0,94-1,12]). Une augmentation significative du risque d'hémorragie mineure (HR = 1,11 [1,02-1,21]) mais pas majeure (HR = 1,01 [0,83-1,22]) était retrouvée sous terutroban.

Notons que d'autres agents antiagrégants plaquettaires ont été évalués en prévention secondaires chez des patients coronariens ou présentant diverses manifestations ischémiques. Ceux-ci sont mentionnés brièvement en raison d'analyses secondaires effectuées sur les patients présentant un antécédent d'AVC ou AIT.

L'étude TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) (302) a comparé le prasugrel, une thienopyridine, au clopidogrel, chez 13 608 patients à risque modéré à élevé de syndrome coronarien aigu, avec une intervention coronarienne percutanée planifiée. Le prasugrel était associé à un risque significativement réduit du critère de jugement principal (décès vasculaire, IDM non fatal ou AVC non fatal) et du risque d'évènements ischémiques coronariens, mais un risque accru d'hémorragie, y compris d'hémorragie fatale. Dans une analyse secondaire, le prasugrel était associé à un effet délétère significatif sur le critère de jugement primaire chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT (HR = 1,54 [1,02-2,32], $p = 0,04$), et un taux significativement accru d'hémorragie intracrânienne.

L'étude TRA 2P – TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events –Thrombolysis in Myocardial Infarction 50*) a randomisé 26 449 patients ayant un antécédent d'IDM, infarctus cérébral ou artériopathie oblitérante des

membres inférieurs pour recevoir du vorapaxar (un antagoniste du récepteur protéase-activé PAR-1) ou du placebo, en sus d'un traitement antithrombotique standard (303)). Le critère de jugement primaire était un critère composite (décès vasculaire ou infarctus du myocarde ou AVC). Après 2 ans le comité de surveillance a demandé l'arrêt du traitement chez les patients ayant un antécédent d'AVC en raison d'un surcroît d'hémorragies intracrâniennes. Dans l'ensemble de la population étudiée, le vorapaxar était associé à une réduction significative du critère de jugement principal, en revanche il était associé à une augmentation du risque d'hémorragie modérée ou sévère, y compris intracrânienne. Dans une analyse de sous-groupe secondaire effectuée chez les patients ayant un antécédent d'AVC (N = 4 883) dans les 2 semaines à 12 mois précédents, le critère de jugement primaire n'était pas diminué sous vorapaxar versus placebo (13,0 % vs 11,7 %; HR = 1,03 [0,85–1,25]) (304). Il n'y avait pas non plus de réduction du risque d'infarctus cérébral (HR = 0,99 [0,78-1,25]). Le risque d'hémorragie intracrânienne était significativement augmenté sous vorapaxar (2,5 % vs 1,0 % ; HR = 2,52 [1,46–4,36]). Cette analyse, bien que portant sur un sous-groupe, apporte des arguments supplémentaires en défaveur d'une double antiagrégation plaquettaire au long cours chez des patients ayant un antécédent d'AVC.

► Anticoagulants oraux

Une méta-analyse Cochrane récemment mise à jour a résumé les résultats de 8 essais randomisés (5 762 patients) ayant comparé un traitement anticoagulant par anti-vitamine K à un traitement antiagrégant plaquettaire en prévention secondaire des infarctus cérébraux ou AIT d'origine artérielle présumée (305) (annexe 9, tableau 39). Toutes ces études ont été publiées avant 2008. Cette méta-analyse montre que les anticoagulants (quelle que soit la dose) ne sont pas plus efficaces en prévention des événements vasculaires que le traitement antiagrégant plaquettaire. Un traitement anticoagulant de faible intensité (INR cible = 1,4-2,8) n'était pas associé à un risque accru d'hémorragie par rapport au traitement antiagrégant plaquettaire, mais en revanche un traitement anticoagulant d'intensité moyenne à élevée (INR entre 2,0 et 4,5) était associé à un risque accru d'hémorragies majeures (RR = 1,93 [1,27-2,94] pour une anticoagulation d'intensité moyenne, *i.e.* un INR cible entre 2,0 et 3,6 et RR = 9,0 [3,9-21] pour une anticoagulation d'intensité élevée, *i.e.* un INR cible entre 3,0 et 4,5). Des analyses de sous-groupes n'ont pas non plus identifié de bénéfice des anticoagulants dans certaines sous-populations ou sous-types d'infarctus cérébraux d'origine artérielle présumée.

Le niveau de preuve est suffisant pour conclure qu'un traitement anticoagulant par anti-vitamine K, quelle que soit la dose, n'est pas plus efficace qu'un traitement antiagrégant plaquettaire en prévention secondaire des infarctus cérébraux et AIT, et qu'une anticoagulation d'intensité moyenne à élevée est associée à une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure.

► Avis du groupe de travail

Concernant l'association dipyridamole + aspirine, chez des patients ayant un antécédent d'AIT ou d'infarctus cérébral non cardioembolique, les résultats de l'étude PRoFESS amènent à changer la recommandation. Le risque accru d'hémorragies et la mauvaise tolérance de l'association ne la font plus recommander. L'aspirine reste en 1^{ère} intention par rapport au clopidogrel en dehors des problèmes d'allergie.

L'association clopidogrel + aspirine chez des patients ayant un antécédent d'AIT ou d'infarctus cérébral (y compris lacunaire compte tenu des résultats de l'étude SPS3), à distance de la phase aiguë, n'apporte pas de bénéfice en termes de récurrence d'AVC et entraîne une augmentation du risque d'hémorragies majeures (et une augmentation du risque de décès de toute cause dans l'étude SPS3).

La stratégie comportant l'association clopidogrel + aspirine instaurée en phase aiguë et prescrite pour une courte durée est en cours d'évaluation chez des patients ayant un antécédent d'AIT ou d'infarctus cérébral mineur.

Des essais sur de nouveaux antiagrégants dans l'infarctus du myocarde ont montré un surrisque d'AVC hémorragique chez des malades ayant un antécédent d'infarctus cérébral. Par exemple, le prasugrel est contre indiqué en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Ces nouveaux antiagrégants ne doivent pas être mis sur le même plan que le clopidogrel.

Les anticoagulants oraux non AVK n'ont pas été évalués chez des patients ayant eu un infarctus cérébral non cardioembolique.

► **Recommandations HAS 2014**

R 35. Après un infarctus cérébral ou AIT d'origine non cardioembolique, l'utilisation d'un traitement antiagrégant plaquettaire est recommandée pour réduire le risque de récurrence d'AVC (grade A).

R 36. Le traitement recommandé après un infarctus cérébral ou un AIT est :

- l'aspirine à 75-325 mg/jour (grade A) ;
- ou le clopidogrel 75 mg/jour (grade B) ;

R 37. L'association clopidogrel + aspirine en prévention secondaire à distance de la phase aiguë des infarctus cérébraux n'est pas recommandée (grade A).

R 38. Une anticoagulation orale par AVK n'est pas recommandée (grade A).

R 39. Les anticoagulants non AVK n'ont pas été évalués et ne sont pas recommandés (AE).

3.2 Aspects spécifiques des infarctus cérébraux ou AIT liés à l'athérosclérose

► **Sténose athéroscléreuse symptomatique de la carotide interne extracrânienne**

► **Recommandations HAS Mars 2008 (6)**

Rappel des recommandations

- Un antiagrégant plaquettaire est recommandé quel que soit le degré de la sténose (grade A).
- L'endartériectomie carotidienne (EC) est recommandée chez les patients avec un infarctus cérébral non invalidant ou un AIT, de moins de six mois, avec une sténose athéroscléreuse symptomatique de la carotide interne comprise entre 70 et 99 % (critères NASCET) (grade A).
- Pour les patients avec une sténose carotidienne comprise entre 50 et 69 %, l'endartériectomie carotidienne peut être recommandée en prenant en considération certaines caractéristiques du patient et de l'accident ischémique cérébral (grade A). Le bénéfice est plus important chez les hommes, chez les patients de plus de 75 ans et, en cas d'AIT, chez les patients avec symptômes hémisphériques (grade B).
- Le bénéfice de l'endartériectomie carotidienne est incertain en cas de sténose pseudo-occlusive avec collapsus de la carotide interne (grade C).
- Il n'existe pas d'indication chirurgicale chez les patients avec sténose de la carotide interne < 50 % (grade A).
- La chirurgie carotidienne doit être réalisée par un chirurgien expérimenté avec un taux de morbi-mortalité inférieur à 6 %. Elle ne s'adresse qu'à des patients sans comorbidité majeure et stables sur le plan neurologique.

- Le bénéfice de l'endarterectomie est d'autant plus important que le geste est réalisé précocement (grade B).
- L'angioplastie carotidienne avec stent ne peut être proposée qu'en consultation pluridisciplinaire aux patients à haut risque de récurrence sous traitement médical et en cas de comorbidité majeure contre-indiquant la chirurgie carotidienne ou de sténose haute non accessible à la chirurgie (grade C). D'autres contextes, comme les sténoses post-radicales ou les resténoses après endarterectomie carotidienne, peuvent également constituer des indications à une angioplastie carotidienne avec stent (grade C).

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Les recommandations de 2008 étaient basées sur les résultats d'essais randomisés (NASCET, ECST, VAC) ayant comparé l'endarterectomie carotidienne avec traitement médical au traitement médical seul chez des patients avec AIT ou infarctus cérébral non invalidant et sténose homolatérale de la carotide interne dans la prévention de l'AVC. Ces études ont montré un bénéfice majeur de l'EC pour prévenir un AVC pour des sténoses entre 70 et 99 %, plus modeste pour des sténoses entre 50 et 69 %, nulle pour les sténoses < 50 %. Diverses méta-analyses de ces études ont montré que la chirurgie était plus efficace chez les hommes que chez les femmes, chez les patients ≥ 75 ans que chez ceux de moins de 65 ans, en cas de chirurgie précoce (< 2 semaines) qu'après 12 semaines ; chez les femmes, le bénéfice de la chirurgie n'est présent que pour des sténoses de plus de 70 %.

En ce qui concerne l'angioplastie carotidienne, en 2008 avaient été publiées les résultats de plusieurs études randomisées multicentriques angioplastie (avec ou sans stent) vs chirurgie : CAVATAS, SAPPHIRE, EVA-3S, SPACE (méthodologie des études présentée dans le tableau 16). Les populations incluses étaient variables : sténoses uniquement symptomatiques pour EVA-3S et SPACE, majoritairement symptomatiques (> 90 %) pour CAVATAS, symptomatiques (29 %) et asymptomatiques (71 %) pour SAPPHIRE. La nature (athéroscléreuse, post-radical, resténose, etc.) et le degré de sténose étaient également hétérogènes. Les patients étaient à risque chirurgical moyen ou faible dans CAVATAS, EVA-3S et SPACE, élevé dans SAPPHIRE. L'angioplastie était réalisée avec stent dans les études SAPPHIRE, EVA-3S et SPACE ; dans CAVATAS, seules 26 % des procédures avaient été réalisées avec stent. Le critère d'évaluation principal variait d'une étude à l'autre (tableau 16).

Chez des patients porteurs d'une sténose symptomatique, les études EVA-3S et SPACE n'ont pas démontré la non infériorité de l'angioplastie avec stent en termes de mortalité et de décès postprocédure ; dans l'étude EVA-3S, le taux cumulé de mortalité et de décès était supérieur dans le groupe ACS à J30 et à 6 mois. A noter, dans l'étude SPACE, les résultats de l'ACS étaient plus mauvais chez les patients ≥ 75 ans que chez ceux de moins de 75 ans.

CAVATAS n'a pas retrouvé de différence significative d'AVC ou décès à J30 entre les 2 techniques de revascularisation. Néanmoins, à 1 an, il existait significativement plus de resténoses supérieures ou égales à 70 % dans le groupe angioplastie que dans le groupe chirurgie.

SAPPHIRE, chez des patients majoritairement asymptomatiques et à risque chirurgical élevé, a montré une réduction de l'incidence cumulée d'AVC, d'IDM et de décès à J30 + AVC homolatéral et décès entre J31 et un an dans le groupe ACS.

A noter que les indications des techniques de revascularisation des sténoses de la bifurcation carotidienne ont fait l'objet d'un rapport d'évaluation technologique publié par la HAS en mai 2007 (306).

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Huit RBP publiées depuis 2008 abordent cette question (annexe 10, tableau 40 et 41) :

- *Royal College of Physicians* 2012 (15) ;

- *American Stroke Association / American College of Cardiology Foundation / American Heart Association* 2011 : cette RBP concerne spécifiquement la prise en charge des atteintes de la carotide extracranienne et de l'artère vertébrale (307) ;
- *American Heart Association* 2010 (16) ;
- Stratégie canadienne de l'AVC 2010 (17) ;
- *National Stroke Foundation* 2010 (18) ;
- *Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research* 2009 (308) ;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* 2008 (19) ;
- *European stroke Organization* 2009 (247).

Le traitement médical recommandé des patients avec une sténose carotidienne ayant présenté un infarctus cérébral ou un AIT inclut un antiagrégant plaquettaire, des statines et une prise en charge des facteurs de risque vasculaire (grade B) (16).

Les indications de l'EC restent inchangées mais elles sont précisées :

- taux de morbidité périopératoire des équipes chirurgicales : pour des sténoses symptomatiques entre 50 et 69 % : réalisation de l'EC par des équipes chirurgicales avec un taux connu de morbidité périopératoire < 3 % (grade A) (18, 247) ;
- délai de réalisation de l'EC après l'événement neurologique ; il doit être au mieux inférieur à 2 semaines (grade A ou B) (16-19, 247, 307, 308) ;
- différenciation en fonction du sexe : le SIGN recommande d'envisager l'EC chez les hommes avec une sténose entre 50 et 99 % (méthode Nascet⁸) et chez les femmes avec une sténose entre 70 et 99 % (19) ;
- patients âgés ayant une indication de revascularisation : le SIGN rappelle que l'EC ne doit pas être exclue chez les patients de plus de 75 ans (grade B) (19) ; l'American Stroke Association et la Stratégie canadienne de l'AVC recommandent l'EC de préférence à l'ACS chez des « patients âgés », en particulier quand l'anatomie artérielle n'est pas favorable à une intervention endovasculaire (grade B) (307) ou chez des patients > 70 ans (grade A) (17).

Les indications de l'ACS :

- elles restent limitées et inchangées par rapport aux indications proposées par la HAS en 2008 pour certains (17, 247, 308), voire non recommandée (18, 19) ;
- l'AHA (16) et l'ASA (307) la recommandent en alternative à l'EC pour les patients symptomatiques avec un risque moyen ou faible de complications liées à la procédure si le diamètre de la lumière de la carotide interne homolatérale est réduit de plus de 70 % par des méthodes d'imagerie non invasives ou de 50 % en angiographie numérisée et à condition que le taux cumulé d'AVC et de décès périprocédure soit inférieur à 6% (grade B).

► Études

Chirurgie carotidienne

Le degré de sténose de la carotide interne symptomatique est un facteur pronostic majeur du risque de récurrence d'infarctus homolatéral et conditionne le rapport bénéfice/risque du traitement chirurgical. Les résultats de la méta-analyse à partir des données individuelles des 3 essais prospectifs randomisés (NASCET, ECST et VAC) ayant comparé l'endartériectomie carotidienne au traitement médical ont montré un bénéfice de la chirurgie pour les sténoses de 50 à 99 % (309).

Le bénéfice est plus modeste pour les sténoses de 50 à 69 % (méthode NASCET), un AVC évité pour 15 patients traités à 5 ans. L'âge supérieur à 75 ans, le sexe masculin et le caractère hémisphérique de l'événement ischémique augmentent le risque de récurrence d'AVC et doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique, pour les sténoses entre 50 et 69 %.

⁸ NASCET : *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*

L'intérêt de l'endartériectomie est discuté pour les sténoses de 50 à 69 %, chez la femme dans une étude de sous-groupe de NASCET. Il semble exister un risque plus élevé de mortalité péri-opératoire, de complications neurologiques et de resténose. Toutefois les femmes étaient sous représentées dans NASCET et l'influence du sexe ne paraît pas majeure.

L'intervention doit être réalisée par un chirurgien dont le risque opératoire n'excède pas 6 %.

Pour prévenir la récurrence précoce l'endartériectomie doit être réalisée le plus tôt possible après un infarctus cérébral (310). S'il s'agit d'un AIT ou d'un infarctus cérébral mineur, l'intervention doit avoir lieu avant 2 semaines.

Ces études ont été menées dans les années 1990, avant la généralisation des traitements médicaux intensifs incluant des statines, un contrôle optimal de la pression artérielle, une antiagrégation plaquettaire systématique et le sevrage tabagique. Le bénéfice observé dans ces études est peut être différent avec cette prise en charge médicale.

Pour les patients âgés de plus de 80 ans, des séries de cas ont montré une bonne tolérance du traitement chirurgical (311, 312).

Le pronostic différent en fonction de l'âge, des co-morbidités et du sexe doit être pris en compte dans la décision de procéder à un geste chirurgical de revascularisation.

Traitement endovasculaire

Argumentaire et conclusion de la recommandation source de l'AHA/ASA et données complémentaires

L'angioplastie (AGP) avec stent par voie percutanée a été proposée depuis plus de 20 ans comme alternative thérapeutique, moins invasive que l'endartériectomie, en cas de sténose carotidienne. Des progrès techniques comme les dispositifs de protection des embols et l'amélioration du design des stents ont permis d'améliorer les résultats de ce type de procédure au cours des dernières années.

L'AGP avec stent a été proposée aux patients à haut risque chirurgical : co-morbidité sévère (cardiaque, respiratoire, rénale), anatomie difficile (carotide difficilement accessible, antécédent d'irradiation, de chirurgie, trachéotomie, paralysie controlatérale de la corde vocale).

Le premier essai randomisé réalisé chez des patients avec sténose symptomatique $\geq 70\%$, sans contre-indication à la chirurgie est l'étude CAVATAS (*Carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study*) (313) (Tableaux 16 et 17 ; annexe 10, tableau 43). Le risque d'AVC (symptômes durant plus de 7 jours) ou décès à J30 de l'intervention est similaire dans les deux groupes (10 %). Les patients traités chirurgicalement ont plus de complications locales (paralysie des nerfs crâniens : 9 % vs 0 %), les patients traités par AGP +/- stent ont davantage d'AVC mineur dans les 30 jours post intervention (symptômes durant moins de 7 jours). Chez 23 % seulement des patients traités par voie endovasculaire, la mise en place d'un stent était associée à l'AGP.

A long terme, après 5 ans de suivi en moyenne dans les deux groupes, il n'apparaît pas de différence significative de risque de récurrence d'AVC (314). Le critère de jugement principal (AVC invalidant ou décès) est survenu chez 238/504 patients. L'incidence cumulée d'AVC homolatéral, non post opératoire à 8 ans est de 11,3 % dans le groupe endovasculaire et de 8,6 % dans le groupe endartériectomie (NS). Une re-sténose de l'artère traitée est observée significativement plus fréquemment dans le groupe traité par voie endovasculaire (HR : 3,17, IC 95 % : 1,89-5,32) (315). L'incidence de la re-sténose à 5 ans est estimée à 30,7 % dans le groupe traité par AGP +/- stent contre 10,5 % dans le groupe traité par chirurgie. Les patients porteurs de stent ont moins développé de re-sténose.

L'essai randomisé multicentrique de non infériorité SAPPHERE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*) a comparé l'angioplastie avec stent (et dispositif de protection) à l'endartériectomie chez 334 patients symptomatiques (sténose $\geq 50\%$)

et asymptomatiques (sténose $\geq 80\%$) (316) (tableaux 16 et 17 ; annexe 10, tableau 43). Le taux d'AVC, décès ou IDM à 30 jours était de 9,9 % dans le groupe chirurgie contre 4,4 % dans le groupe endovasculaire (traitement réel) ($p = 0,06$). À 1 an, le critère de jugement principal (AVC, décès ou IDM à 30 jours et AVC homolatéral ou décès de cause neurologique entre 31 jours et 1 an) était survenu respectivement dans 20,1 % des cas et 12,2 % des cas pour la chirurgie et l'AGP avec stent ($p = 0,05$). Cependant parmi les patients avec sténose symptomatique (30 %), il n'a pas été observé de différence significative pour le critère de jugement principal.

A 3 ans, le critère secondaire majeur (pré spécifié) d'AVC, décès ou IDM à 30 jours et AVC homolatéral ou décès de cause neurologique entre 31 jours et 3 ans a pu être évalué pour 260 patients, il n'a pas été mis en évidence de différence significative (groupe endovasculaire : 24,6 %, groupe chirurgie : 26,9 %, $p = 0,71$) (317).

Les études EVA-3S et SPACE, de non infériorité chez de patients symptomatiques, ont été interrompue prématurément en raison d'un taux élevé d'AVC et décès dans le groupe traité par voie endovasculaire comparativement au groupe traité chirurgicalement.

Dans EVA3S, le risque d'AVC ou de décès était significativement plus élevé dans le groupe endovasculaire à 1 mois et 6 mois (respectivement : 9,6 % vs 3,9 % et 11,7 % vs 6,1 %) (318) (tableaux 16 et 17 ; annexe 10, tableau 43). Le taux de re-sténose à plus de 50 % après une moyenne de 2,1 ans de suivi est significativement plus élevé dans le groupe endovasculaire (12,5 % vs 5 % $p = 0,02$), le risque d'AVC homolatéral n'est pas significativement augmenté (319). À 4 ans, le taux d'AVC ou décès péri procédural et d'AVC homolatéral post-procédure reste plus élevé dans le groupe endovasculaire (11,1 % vs 6,2 % $p=0,03$) (320).

L'étude SPACE utilisant pour la mise en place du stent un dispositif de protection n'a pas montré la non infériorité du traitement endovasculaire (321) (tableaux 16 et 17 ; annexe 10, tableau 43).

L'étude CREST (*Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial*), est un essai prospectif randomisé, conduit chez 2 502 patients avec sténose symptomatique ou asymptomatique supérieure à 70 % de la carotide interne (Tableaux 16 et 17 ; annexe 10, tableau 43). Un peu plus de 50 % des patients avaient des sténoses symptomatiques mais l'AVC invalidant constituait un critère d'exclusion. Il n'a pas été montré de différence significative entre le traitement endovasculaire et la chirurgie pour le critère de jugement principal : AVC (déficit neurologique brutal compatible avec un infarctus cérébral durant au moins 24h, sans critère d'imagerie cérébrale), décès, IDM dans les 30 jours suivant le traitement ou AVC homolatéral à 4 ans de suivi (2,5 ans en moyenne), groupe endovasculaire 7,2 % vs groupe chirurgie 6,8 % ; $p = 0,51$. Dans les 30 jours, le taux d'AVC est plus élevé chez les patients du groupe endovasculaire (4,1 % vs 2,3 % $p = 0,012$) et le taux d'IDM est plus élevé dans le groupe chirurgie (1,1 % vs 2,3 % $p = 0,032$). Chez les patients symptomatiques, il n'existe pas de différence significative pour le taux d'événement péri-procédural (stenting : 6,7 % vs chirurgie 5,4 %) ni pour le critère de jugement principal (groupe endovasculaire 8,6 %, groupe chirurgie : 8,4 % ; $p = 0,69$). Pour le seul critère AVC péri-procédural ou ipsilatéral au cours du suivi il n'existe pas non plus de différence significative, 48 événements sont survenus dans le groupe stenting contre 37 dans le groupe traité par endartériectomie ($p = 0,25$) (322). Il est mis en évidence une interaction entre l'âge et l'efficacité du traitement avec de meilleurs résultats de l'endartériectomie au-delà de 70 ans et du traitement endovasculaire chez les patients de moins de 70 ans. Une analyse des sous types d'AVC survenus en période périprocédurale a montré qu'il s'agit dans plus de 80 % des cas d'infarctus cérébral, mineur, homolatéral à l'artère traitée. La survenue d'un AVC précoce est associée à une mortalité plus élevée à 4 ans (21,1 % vs 11,6 %) (323).

Plusieurs critiques ont été faites à l'étude CREST :

- le mélange de patients symptomatiques et asymptomatiques dans une même étude ;
- le choix du critère de jugement principal : critère composite incluant les infarctus du myocarde silencieux dont les conséquences fonctionnelles et sur la qualité de vie paraissent moins importantes que celles des infarctus cérébraux ;

- l'absence de prise en compte des infarctus cérébraux silencieux puisqu'il n'y avait pas d'imagerie cérébrale, notamment d'IRM réalisée systématiquement.

L'étude ICSS, randomisée, contrôlée, avec évaluation en aveugle, a comparé l'angioplastie avec stent à l'endartériectomie chez des patients symptomatiques (exclusion des AVC invalidant) avec une sténose supérieure à 50 % (tableaux 16 et 17 ; annexe 10, tableau 43). À 120 jours, dans l'analyse en intention de traiter, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour le critère AVC invalidant ou décès (4,0 % dans le groupe endovasculaire et 3,2 % dans le groupe chirurgie). Mais sur la même période il existe une différence en faveur du traitement chirurgical pour le critère combiné : AVC, décès et IDM (8,5 % vs 5,2 % ; $p = 0,006$) et pour le critère AVC.

Tableau 16. Méthode des études comparatives randomisées multicentriques ayant comparé l'angioplastie carotidienne à l'endartériectomie (tableau issu du rapport technologique publié par la HAS en 2007 (306) et complété avec les nouvelles données)

Etude, année	Pays Période	n	Sténose symptomatique	Angioplastie avec stent	Protection cérébrale	Durée suivi	Type étude	Degré sténose	Critère principal
CAVATAS, 2001 (313)	Royaume-Uni	504*	97 %	26 %	0	5 ans	Multicentrique Exploratoire	Sténose méritant traitement > 50 % ECST	Décès + AVC invalidants à J 30 (AVC : symptômes > 7 jours)
SAPPHIRE, 2004(316) (316)	États-Unis 2000 – 2002	334	28,3 %	100 % Cordis	95,6 %	3 ans	Multicentrique Non-infériorité Interrompue prématurément	> 50 %	Mortalité-AVC-IDM à J 30 + mortalité + AVC homolatéral de J31 à 1 an
EVA-3S, 2006 (318)	France 2000 – 2005	527	100 %	100 % libre choix matériel	91,9 %	4 ans	Multicentrique Non-infériorité Interrompue prématurément	≥ 60 %	Tous AVC + décès J 30
SPACE, 2006 (321)	Allemagne 2001–2006	1 200	100 %	100 % libre choix matériel	27 %	2 ans	Multicentrique Non-infériorité Interrompue prématurément	> 50 %	AVC homolatéraux + décès entre la randomisation et J 30
CREST, 2010 (322)	Amérique du Nord 2000-2008	2502	53%	100% Acculink	96%	2,5 ans	Multicentrique	≥ 50-70 %	Mortalité-AVC-IDM périprocédure + AVC homolatéral durant les 4 ans après randomisation
ICSS, 2010 (324)	International 2001-2008	1710	100%	100 % libre choix matériel	72%	3 ans	Multicentrique Analyse intermédiaire	> 50 %	AVC invalidant ou mortel dans n'importe quel territoire à 3 ans

* : pas de calcul du nombre de sujets nécessaire *a priori*

Tableau 17. Principaux résultats des études comparatives randomisées multicentriques ayant comparé l'angioplastie carotidienne à l'endartériectomie

Etude, année	n AGP/ n EC	Critère de jugement principal				Effets indésirables		Autres résultats (suivi à long terme ou analyse intermédiaire)		
		Description	RA AGP EC (%)	RR, DDR, OR ou HR	p	IDM* (%)	NC (%)	Description du critère de jugement	RA (%)	DDR ou HR
CAVATAS, 2001 (313)	251/ 253	Décès + AVC invalidants à J 30 (AVC : symptômes > 7 jours)	6 6	NR	NS	0 1	0 9	AVC homolatéral entre J31 et 5 ans	11,3 8,6	HR : 1,22 (0,59 – 2,54)
SAPPHIRE, 2004(316) (316)	167/ 167	Décès-AVC-IDM à J 30 + décès + AVC homolatéraux de J31 à 1 an	12,2 20,1	IT DDR : -7,9 (-16,4 à 0,7)	0,004 ni 0,053 s	2,4 6,1	0 4,9	Décès-AVC-IDM à J 30 + décès + AVC homolatéral de J31 à 3 ans	24,6 26,9	DDR : -2,3 (-11,8 à 7,0)
EVA-3S, 2006 (318)	261/ 259	Tous AVC + décès à J 30	9,6 3,9	IT DDR : +5,7 (2,1 – 9,3) RR : 2,5 (1,2 – 5,1)	NS ni 0,01 s	0,4 0,8	1,5 10,4	Tous AVC + décès J 30 + AVC homolatéral de J31 à 4 ans	11,1 6,2	HR : 1,97 (1,06 – 3,67)
SPACE, 2006 (321)	605/ 595	AVC homolatéraux + décès entre la randomisation et J 30	6,84 6,34	IT DDR : +0,51 (-1,89 à 2,91)† OR : 1,09 (0,69 – 1,72)	0,09‡ ni NS	NR NR	NR NR	Tous AVC + décès J30 + infarctus cérébral homolatéral à 2 ans	9,5 8,8	HR : 1,10 (0,75 – 1,61)
CREST, 2010 (322)	1 271/ 1 251	Décès-AVC-IDM périprocédure + AVC homolatéraux durant les 4 ans après randomisation	7,2 6,8	IT HR : 1,11 (0,81 – 1,51)	0,51 s	1,1 2,3	0,3 4,7			
ICSS, 2010 (324)	855/ 858	AVC invalidant ou mortel dans n'importe quel territoire à 3 ans		Résultats non disponibles Étude en cours				AVC invalidants ou décès 120 j après randomisation (d'après la 1ère analyse intermédiaire)	4,0 3,2	IT HR : 1,28 (0,77 – 2,11) p = 0,34s

AGP : angioplastie carotidienne avec stent ; EC : endartériectomie ; IT : analyse en intention de traiter ; ni : non infériorité ; RA : risque absolu ; s : supériorité ; * : IDM infarctus du myocarde, définition SAPPHIRE : ↑ CPK > 2N, CPK MB + ; définition CREST : ↑ troponine ou CPK MB > 2N + douleur thoracique ou signes ischémie à l'ECG ; définition ICSS : 2 parmi 3 : (↑ enzymes cardiaques > 2N, douleur thoracique ≥ 30 mn, anomalies spécifiques ECG) ; † : intervalle de confiance à 90 % ; ‡ : p unilatéral ; || : critère sur lequel a été calculé le nombre de sujets nécessaires

Meta analyses

La méta-analyse de la Carotid Stenting Trialists' Collaboration est une analyse poolée des trois essais randomisés EVA-3S, SPACE et ICSS (325). Cette analyse a été planifiée à l'avance lors de la rédaction des protocoles des trois essais. Elle a porté sur 3 343 patients ayant une sténose symptomatique sévère ou modérée. Elle a montré un taux plus élevé d'AVC ou décès entre la randomisation et 120 jours (critère principal) dans le groupe angioplastie carotidienne que dans le groupe endartériectomie (8,9 % et 5,8 % RR : 1,53 IC95 % :1,20 à 1,95 ; $p = 0,0006$). Il y avait une interaction entre l'âge et l'effet du traitement sur le critère principal. Chez les patients < 70 ans, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 types de traitement.

D'autres méta-analyses d'essais randomisés comparant l'angioplastie et l'endartériectomie ont été publiées.

Les résultats d'une méta-analyse de 2010 (11 RCT 4 796 patients) (326) sont confirmés par les résultats d'une métanalyse de 2011 des essais contrôlés randomisés comparant l'endartériectomie carotidienne à l'angioplastie avec stent (7 390 patients, 13 essais) (327). Ces deux méta-analyses n'ont pas différencié sténoses symptomatiques et sténoses asymptomatiques. L'angioplastie a des résultats inférieurs à l'endartériectomie pour le critère AVC ou décès péri procédure (OR : 1,54 IC 95 % : 1,25-1,89 $p < 0,01$) et pour le risque d'AVC à long terme. Le risque de paralysie d'un nerf crânien et d'infarctus du myocarde est plus élevé dans le groupe chirurgie. Chez les patients plus jeunes (< 68 ans), il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements.

Deux méta-analyses ont inclus des patients avec sténose symptomatique ou asymptomatique mais l'analyse a été réalisée séparément pour les deux populations (328, 329).

Les méta-analyses sont présentées annexe 10, tableau 42.

L'angioplastie avec stent comme alternative thérapeutique ne doit être considérée que dans les centres où le risque d'AVC ou de décès péri procédural est inférieur à 6 %.

► Avis du groupe de travail

Les résultats des essais CREST et ICSS et les méta-analyses publiées depuis confirment un excès de risque d'AVC à 30 jours après angioplastie-stent par rapport à la chirurgie. Par conséquent, le groupe de travail juge qu'il n'y a pas de données amenant à changer les recommandations 2008.

L'endartériectomie reste le traitement de référence de la sténose athéroscléreuse symptomatique de l'artère carotide interne cervicale.

► **Recommandations HAS 2014**

R 40. L'endarterectomie carotidienne est recommandée chez les patients avec un infarctus cérébral non invalidant ou un AIT, de moins de six mois, avec une sténose athéroscléreuse symptomatique de la carotide interne comprise entre 70 et 99 % (critères NASCET) (grade A).

R 41. L'endarterectomie carotidienne peut être recommandée chez les patients avec une sténose carotidienne comprise entre 50 et 69 %, en prenant en considération certaines caractéristiques du patient et de l'accident ischémique cérébral (grade A). Le bénéfice est plus important chez les hommes, chez les patients de plus de 75 ans et, en cas d'AIT, chez les patients avec symptômes hémisphériques (grade B).

R 42. Le bénéfice de l'endarterectomie carotidienne est incertain en cas de sténose pseudo-occlusive (grade C).

R 43. Il n'existe pas d'indication chirurgicale chez les patients avec sténose de la carotide interne < 50 % (grade A).

R 44. La chirurgie carotidienne doit être réalisée par un chirurgien expérimenté avec un taux de morbi-mortalité inférieur à 6 % (AE). Elle ne s'adresse qu'à des patients sans comorbidité majeure et stables sur le plan neurologique (AE).

R 45. Le bénéfice de l'endarterectomie est d'autant plus important que le geste est réalisé précocement (dans les 15 jours après l'accident) (grade B).

R 46. L'angioplastie carotidienne avec stent ne peut être proposée qu'en consultation pluridisciplinaire aux patients à haut risque de récurrence sous traitement médical et en cas de comorbidité majeure contre-indiquant la chirurgie carotidienne ou de sténose non accessible à la chirurgie (grade C).

R 47. D'autres contextes, comme les sténoses post-radiques ou les resténoses après endarterectomie carotidienne, peuvent également constituer des indications à une angioplastie carotidienne avec stent (AE).

► **Sténose athéroscléreuse de l'artère vertébrale extracrânienne**

► **Recommandations HAS Mars 2008**

Rappel des recommandations

- Le traitement antithrombotique repose sur les antiagrégants plaquettaires.
- Un traitement endovasculaire ou chirurgical, après concertation pluridisciplinaire, peut être considéré chez les patients présentant des récurrences d'infarctus cérébral ou d'AIT imputables à une sténose sévère de l'artère vertébrale malgré un traitement médical maximal.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Les données concernant le traitement chirurgical étaient issues d'études rétrospectives incluant des patients pour lesquels il était difficile de savoir si la sténose de l'artère vertébrale était symptomatique ou non.

Les données concernant le traitement endovasculaire étaient issues d'un seul essai contrôlé randomisé ayant comparé angioplastie avec traitement médical au traitement médical seul

(CAVATAS) qui a inclus 16 patients (8 dans chaque groupe) (330). Aucun décès ni aucun AVC ne sont survenus dans les 30 premiers jours. Après 4,7 ans de suivi aucun patient des deux groupes n'a eu d'AVC dans le territoire vertébro-basillaire ; mais trois patients dans chaque groupe sont décédés d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC dans le territoire carotidien et un patient du groupe angioplastie a eu un AVC carotidien non fatal. Les limites de cet essai étaient une puissance insuffisante et un intervalle relativement long entre l'évènement index et la randomisation (92 jours en moyenne) qui a pu permettre de sélectionner des patients ayant un pronostic plus favorable.

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Trois RBP publiées depuis 2008 abordent cette question (tableau 18) :

- *Royal College of Physicians* 2012 (15) ;
- *American Stroke Association / American College of Cardiology Foundation / American Heart Association* 2011 : cette RBP concerne spécifiquement la prise en charge des atteintes de la carotide extracranienne et de l'artère vertébrale (307) ;
- *American Heart Association / American Stroke Association* (actualisation 2010) (16).

Tableau 18. Prise en charge des sténoses athéroscléreuses symptomatiques de l'artère vertébrale extracranienne - Autres RBP publiées depuis 2008

Promoteur	Recommandation	Grade
<i>American Heart Association / American Stroke Association</i> (actualisation 2010) (165)	Un traitement médical optimal comportant un traitement antiagrégant plaquettaire, un traitement par statine, et une modification des facteurs de risque est recommandé chez tous les patients ayant eu un AIT ou un AVC associé à une sténose d'une artère vertébrale.	B
	Un traitement endovasculaire ou chirurgical peut être envisagé chez des patients ayant une sténose de l'artère vertébrale extra-crânienne qui restent symptomatiques malgré un traitement médical optimal (comportant antithrombotiques, statines et contrôle des facteurs de risque)	C
<i>American Stroke Association / American College of Cardiology Foundation / American Heart Association</i> , 2011 (307)	Un traitement antiagrégant plaquettaire est recommandé dans le cadre de la prise en charge initiale des patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT associé à une sténose vertébrale extracrânienne. L'aspirine (81 mg à 325 mg par jour), l'association aspirine + dipyridamole libération prolongée (25 mg et 200 mg deux fois par jour, respectivement), et le clopidogrel (75 mg par jour) sont des options acceptables. Le choix d'un traitement antiplaquettaire devrait être individualisé en se fondant sur les facteurs de risque du patient, le coût, la tolérance et des autres caractéristiques cliniques	B
	Chez des patients pour lesquels l'aspirine est contre indiquée pour des raisons autres qu'un saignement actif, y compris des patients ayant une allergie à l'aspirine, le clopidogrel (75 mg par jour) ou la ticlopidine (250 mg deux fois par jour) sont une alternative raisonnable.	C
	Pas de recommandations concernant la revascularisation	
<i>Royal College of Physicians</i> , 2012 (15)	Une ACS de l'artère vertébrale devrait uniquement être réalisée dans le contexte d'un essai clinique.	

► Nouvelles études publiées depuis 2008

La présence d'une sténose athéromateuse cérébrale proximale ou cervicale augmente le risque d'infarctus du territoire vertébro-basilaire. Le risque de récurrence est plus élevé dans les 7 premiers jours après un infarctus cérébral.

Les seules données disponibles issues d'un essai randomisé sont celles de l'étude CAVATAS, portant sur 16 patients avec sténose vertébrale symptomatique (330). La comparaison de l'angioplastie au traitement médical n'a pas mis en évidence de différence du nombre de récurrence d'infarctus cérébral entre les 2 groupes.

Une série monocentrique de 22 patients consécutifs, avec sténose de l'ostium vertébrale symptomatique, a montré de bons résultats angiographiques à 24 h. Un patient a présenté un infarctus silencieux au décours de l'intervention. A un an le taux de resténose est de 55 % (parmi les 20 patients suivis) (331).

Une revue de la littérature de 2012, a analysé les données de plus de 1 000 patients (1 117 artères vertébrales) issues de séries de cas publiés pour l'essentiel (332). Un AIT ou AVC est observé dans 1,5 % des cas au cours de la procédure. Des symptômes d'insuffisance vertébrobasilaire sont rapportés dans 8 % des cas au cours du suivi (6 à 54 mois) et une resténose est observée dans 23 % des cas. Ces résultats sont probablement largement biaisés puisqu'il s'agit la plupart du temps de cas rapportés.

L'essai VAST *Vertebral Artery Stenting Trial*, en cours a pour objectif d'évaluer la faisabilité et la tolérance de l'angioplastie avec stent dans les sténoses vertébrales $\geq 50\%$, symptomatiques (333).

► Avis du groupe de travail

Le groupe de travail juge qu'il n'y a pas de données amenant à changer les recommandations 2008.

► Recommandations HAS 2014

R 48. Un traitement endovasculaire ou chirurgical, après concertation pluridisciplinaire, peut être considéré chez les patients présentant des récurrences d'infarctus cérébral ou d'AIT imputables à une sténose de l'artère vertébrale malgré un traitement médical maximal (AE).

► Sténose athéroscléreuse intracrânienne

► Recommandations HAS Mars 2008

Rappel des recommandations

- Après un infarctus cérébral ou un AIT imputable à une sténose intracrânienne, le traitement antithrombotique recommandé repose sur les antiagrégants plaquettaires. Les anticoagulants ne sont pas indiqués (grade B).
- Un traitement endovasculaire, après concertation pluridisciplinaire, peut être considéré chez les patients présentant des récurrences d'AIT ou d'infarctus cérébral imputables à une sténose intracrânienne sévère malgré un traitement médical maximal.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Le rapport efficacité-tolérance du traitement antiagrégant par aspirine a été meilleur que celui du traitement anticoagulant en cas de sténose intracrânienne symptomatique (essai WASID - Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease qui a comparé la warfarine avec INR 2-3 à l'aspirine 1 300 mg/j). Cependant le taux de récurrence sous aspirine a été important d'où la prise en charge impérative des autres facteurs de risque. Les autres traitements antiagrégants n'ont pas été évalués dans cette indication.

Les données sur le traitement endovasculaire des sténoses intracrâniennes symptomatiques ont été jugées insuffisantes sur plusieurs aspects (la technique sans ou avec endoprothèse, le taux de complications de la procédure, son efficacité à long terme pour la prévention des AVC).

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Deux recommandations ont été publiées depuis la publication en 2011 de l'essai SAMMPRIS (*Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis*) (tableau 19) :

- *Royal College of Physicians* 2012 (15) ;
- National Institute for Health and Clinical Excellence - interventional procedure guidance 2012 (334);

Tableau 19. Prise en charge des sténoses athéroscléreuses intracrâniennes - RBP élaborées après la publication de SAMMPRIS

Promoteur	Recommandation	Grade
NICE, 2012 (334)	Les données scientifiques actuelles concernant l'efficacité d'un traitement endovasculaire avec pose d'un stent pour les sténoses athéromateuses intracrâniennes ne montrent pas de différence comparé au traitement médical seul après 1 à 2 ans. Les résultats concernant la sécurité montrent qu'il y a un risque significatif de survenue d'AVC et de décès périopératoires. Ce traitement devrait être utilisé uniquement dans un contexte de recherche clinique. Les études devraient clairement définir la sélection des patients et être conçues pour donner des résultats à 2 ans minimum.	
<i>Royal College of Physicians</i> , 2012 (15)	Un traitement antiplaquettaire intensif (par exemple aspirine clopidogrel) durant 3 mois devrait être proposé aux patients ayant une sténose intracrânienne symptomatique en plus des recommandations habituelles de prévention secondaire et de modification du mode de vie.	
	Un traitement endovasculaire pour une sténose intracrânienne ne devrait pas être réalisé excepté dans le contexte d'un essai clinique.	

► **Avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (janvier 2013)**

La HAS a effectué une évaluation de l'ensemble des endoprothèses utilisées dans le traitement des sténoses athéromateuses intracrâniennes. L'objectif de cette évaluation est, suite à publication des résultats de l'étude SAMMPRIS, d'entreprendre une ré-évaluation des performances cliniques et de la sécurité de ces endoprothèses, ainsi que de définir leur place dans la stratégie thérapeutique.

Une recherche documentaire a été réalisée sur la période de janvier 2000 à janvier 2013.

La Commission considère que les données disponibles sont insuffisantes pour préciser la place dans la stratégie thérapeutique des endoprothèses intracrâniennes concernant les indications telles que définies par le groupe de travail, chez les patients ayant :

- une récurrence dans le territoire de l'artère sténosée sous la forme d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'un accident ischémique constitué (de nature thrombotique, ou hémodynamique). La récurrence devant être située en aval de la lésion⁹ ;

⁹ Sténoses athéromateuses symptomatiques de plus de 70 % du segment M1 de l'artère cérébrale moyenne ou du tronc basilaire si l'accident ischémique transitoire ou constitué est identifié comme siégeant en aval de la plaque :
 - en cas d'infarctus visible en IRM de diffusion : si l'hypersignal siège devant la plaque d'athérome,
 - en cas de normalité de l'IRM de diffusion : si les symptômes ne siègent pas dans un territoire cortical. Pour le tronc basilaire, un déficit visuel est forcément cortical. Pour le segment M1, un déficit moteur brachial ou brachio-facial (mais non proportionnel ou n'atteignant pas le membre inférieur) est très probablement cortical.

- ayant une sténose comprise entre 70 – 99 % ;
- ayant score modifié de Rankin ≤ 3 ;
- ayant un traitement médical optimal et une prise en charge des facteurs de risque vasculaire efficace (LDL-cholestérol, tension artérielle, équilibre du diabète, autres facteurs de risque modifiable (tabac, obésité...)),

Par conséquent, dans cette population, la Commission souligne la nécessité d'obtenir des données cliniques complémentaires, comparant l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse associée à un traitement médical bien conduit au même traitement médical bien conduit.

► **Nouvelles études publiées depuis 2008**

Cette partie a été rédigée à partir de l'argumentaire et de la conclusion de la recommandation de l'AHA/ASA 2011 (16).

Risque d'AVC associé aux sténoses intracrâniennes symptomatiques

Le risque annuel d'AVC dans le territoire d'une sténose intracrânienne symptomatique est élevé malgré un traitement médical. Il est estimé à 11 % par an dans l'étude WASID (335) (résultat pour les deux groupes de patients combinés). Ce risque augmente à 18 % par an pour les sténoses supérieures à 70 % dans cette même étude. L'évènement cérébro-vasculaire survient le plus souvent dans les premiers mois suivant l'inclusion puisque le risque à 2 ans pour les deux groupes de patients combinés est de 14 %. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude prospective multicentrique GESICA (336), où 13,7 % des patients ont présentés une récurrence d'AVC à 23 mois. Le caractère hémodynamique de la sténose était associé à un risque plus élevé de récurrence dans cette étude.

Traitement interventionnel

Le traitement par voie endovasculaire consistant à réaliser une angioplastie de l'artère sténosée parfois associée à la mise en place d'un stent pourrait constituer une alternative thérapeutique en vue d'améliorer le flux sanguin et réduire ainsi le risque de récurrence d'AVC. Des séries prospectives et rétrospectives ont mis en évidence de bons résultats techniques et la FDA a approuvé l'utilisation du Wingspan stent pour améliorer le diamètre des artères cérébrales intracrâniennes avec sténose athéromateuse de plus de 50 %, accessible au traitement et résistant au traitement médical.

Mais la supériorité de cette approche thérapeutique sur le traitement médical n'a pas été établie, c'était l'objectif de l'étude randomisée SAMMPRIS (337) (annexe 11, tableau 44). Cet essai comparant le traitement médical maximal seul à l'angioplastie avec stent par voie endovasculaire associée au traitement médical a été interrompu compte tenu d'une augmentation du risque d'AVC ou décès dans les 30 jours dans le groupe traité par angioplastie et stent (14,7 % vs 5,8 % $p=0,002$). Sur 764 patients prévus initialement, seuls 451 ont été randomisés. Les critères d'inclusion étaient la survenue d'un AIT ou d'un infarctus cérébral non invalidant dans les 30 jours, associé à une sténose de 70 à 99 % d'une grosse artère intracrânienne. La procédure d'angioplastie avec stent était réalisée dans les 3 jours suivant la randomisation par un neuroradiologue interventionnel expérimenté, sous anesthésie générale. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC ou le décès dans les 30 jours suivant l'inclusion (ou la procédure endovasculaire) ou un infarctus cérébral (déficit neurologique durant plus de 24 h et imagerie cérébrale compatible) dans le territoire de l'artère qualifiante au cours du suivi. La plupart des AVC sont survenus durant la procédure et 30 % étaient hémorragiques. Au-delà de 30 jours le risque de récurrence d'infarctus cérébral dans le territoire de l'artère qualifiante ne diffère pas entre les deux groupes mais il existe une différence significative, en faveur du traitement médical seul, pour le critère de jugement principal sur toute la durée de suivi (à 1 an : 20,0 % vs 12,2 %).

Les résultats négatifs de cette étude sont attribués au taux élevé d'hémorragies intracrâniennes et autres complications per procédure, peut-être dû à une sélection insuffisante des patients mais également au faible taux d'évènements survenus dans le groupe traité médicalement.

Traitement médical

Le traitement médical maximal dans l'étude SAMMPRIS (335) comportait aspirine 325 mg associé au clopidogrel durant 90 jours, un contrôle de la TA (objectif de PAS de 140 mmHg et 130 mmHg pour les patients diabétiques), un contrôle du LDL cholestérol (objectif : 0,7 g/l), contrôle du diabète, arrêt du tabac, prise en charge de la surcharge pondérale et activité physique. Il a été établi après analyse post hoc de l'étude WASID qui suggérait une diminution du risque en cas de contrôle optimal des facteurs de risques vasculaires notamment l'HTA et la dyslipidémie. Le faible taux d'évènement dans le groupe traité médicalement semble renforcer la pertinence de cette prise en charge. Le contrôle optimal de la tension artérielle ne s'applique pas nécessairement à la phase aiguë.

► Synthèse de l'analyse de la littérature

Chez des patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT associé à une sténose intracrânienne de 70 % à 99 %, une étude contrôlée randomisée a comparé angioplastie avec endoprothèse et traitement médical maximal au traitement médical maximal seul. Cette étude a été arrêtée à 1 an en raison du risque important d'AVC et de décès périopercutés dans le groupe angioplastie avec endoprothèse.

► Avis du groupe de travail

Les données de la littérature suggèrent une balance bénéfice-risque en défaveur du traitement endovasculaire conduisant à modifier la recommandation.

► Recommandations HAS 2014

R 49. Après un infarctus cérébral ou un AIT imputable à une sténose intracrânienne, le traitement antithrombotique recommandé repose sur les antiagrégants plaquettaires. Les anticoagulants ne sont pas indiqués (grade B).

R 50. Le traitement endovasculaire des sténoses intracrâniennes n'est pas recommandé (grade B).

► Athérosclérose de la crosse de l'aorte

► Recommandations HAS Mars 2008

Rappel des recommandations

- Après un infarctus cérébral ou un AIT associé à une athérosclérose ≥ 4 mm d'épaisseur de la crosse de l'aorte, le traitement recommandé, dans l'attente des résultats des études spécifiques, repose sur les antiagrégants plaquettaires.
- En cas d'athérosclérose sévère avec élément mobile et/ou thrombus, un traitement anticoagulant de plusieurs semaines peut être envisagé.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

La présence d'une athérosclérose ≥ 4 mm d'épaisseur de la crosse de l'aorte est un facteur de risque de récurrence d'infarctus cérébral indépendamment de la présence d'une sténose carotidienne, d'une fibrillation atriale ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (résultat

issu d'une étude prospective multicentrique portant sur 331 patients *French Study of Aortic Plaques in Stroke*, 1996 (338)).

Une moindre survenue d'événements vasculaires sous anticoagulants chez des patients ayant des éléments mobiles a été suggérée dans deux études d'observation prospectives d'une trentaine de patients chacune.

L'essai international multicentrique ARCH (*Aortic Arch Related Cerebral Hazard*) comparant en ouvert l'association aspirine + clopidogrel aux anticoagulants oraux (INR 2-3) était en cours en 2008.

► **Nouvelles recommandations publiées depuis 2008**

Seule la RBP de l'*European stroke Organization* 2008 (247) aborde cette question :

- il est recommandé de ne pas utiliser de traitement anticoagulant après un infarctus cérébral non cardio-embolique excepté dans certaines situations dont entre autres une athérosclérose de l'aorte (accord d'experts) ;
- il est recommandé une association aspirine à faible dose + dipyridamole si le traitement anticoagulant est contre indiqué (accord d'experts).

► **Nouvelles études publiées depuis 2008**

L'athérosclérose de la crosse de l'aorte constitue un marqueur d'athérome et des données d'études retrospectives suggèrent qu'elle constitue un facteur de risque de récurrence d'infarctus cérébral. Des données prospectives ont montré que les plaques de plus de 4 mm d'épaisseur sont associées à un risque de récurrence d'infarctus indépendamment d'une sténose carotidienne ou fibrillation auriculaire.

Une étude prospective plus récente (à partir de n = 516 patients de l'étude PICSS (*Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study*) ayant eu un infarctus cérébral et pour lesquels la visualisation par échographie trans-œsophagienne de la crosse de l'aorte était correcte) a montré une augmentation du risque de récurrence d'AVC et de décès à 2 ans de suivi chez des patients avec un évènement initial cryptogénique et des plaques de plus de 4 mm (101/516 patients) (HR : 6,42 IC 95 % : 1,62-25,46), ou des plaques complexes (46/516 patients) (HR : 9,5 IC 95 % : 1,92-47,10) (339). Le traitement antithrombotique était la warfarine pour 256 patients et l'aspirine pour 260 patients. Le taux de récurrence d'AVC et de décès à 2 ans était similaire dans les groupes aspirine et warfarine (16,4 % vs 15,8 %, p = 0,43).

Il n'existe pas d'étude randomisée permettant d'établir avec certitude des recommandations pour le traitement antithrombotique.

Les données de l'étude ARCH (*Aortic Arch Related Cerebral Hazard*) comparant l'association aspirine + clopidogrel à la warfarine ne sont pas publiées.

► **Avis du groupe de travail**

Peu de données supplémentaires sont disponibles. Les recommandations sont inchangées.

► Recommandations HAS 2014

R 51. Après un infarctus cérébral ou un AIT associé à une athérosclérose ≥ 4 mm d'épaisseur de la crosse de l'aorte, le traitement recommandé repose sur les antiagrégants plaquettaires (AE).

R 52. En cas d'athérosclérose sévère avec élément mobile et/ou thrombus, un traitement anticoagulant par AVK de plusieurs semaines peut être envisagé (AE).

3.3 Aspects spécifiques des infarctus cérébraux ou AIT liés à la maladie des petites artères

L'étude SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*) est un essai randomisé ayant évalué deux interventions selon un plan factoriel, chez des patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral lacunaire, symptomatique et confirmé en IRM cérébrale: d'une part, clopidogrel et aspirine versus aspirine seule et d'autre part deux niveaux cibles de pression artérielle (PA < 130 mmHg vs 130-149 mmHg) (22).

La composante évaluant le traitement antiagrégant plaquettaire est décrite ci-dessus.

La composante évaluant les deux niveaux cibles de pression artérielle était conduite en ouvert (23). Au total, 3 020 patients avec un infarctus cérébral lacunaire récent (i.e. dans les 180 jours) ont été randomisés en Amérique du Nord et du Sud et en Espagne, entre deux niveaux cibles de PA : < 130 mmHg (niveau cible bas) et 130-149 mmHg (niveau cible élevé). Le traitement antihypertenseur était ajusté par un médecin expert dans la prise en charge de la pression artérielle à partir d'un panel de traitements antihypertenseurs (au moins une molécule de toutes les principales classes de traitement antihypertenseur était disponible). Le délai moyen entre l'infarctus cérébral et l'inclusion était de 2,5 mois (24). Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique). Les analyses étaient effectuées en intention de traiter. Après un suivi moyen de 3,7 ans, le taux annualisé de récurrence d'AVC était de 2,25 % dans le groupe avec niveau cible de PA bas vs. 2,77 % dans le groupe avec niveau cible de PA élevé ($p = 0,08$) bien que les objectifs tensionnels aient été atteints dans les deux groupes. Après 1 an de suivi, les valeurs moyennes de PAS étaient de 127 mmHg dans le groupe avec PA cible basse et de 138 mmHg dans le groupe avec PA cible élevée, avec 65 % et 75 % des participants ayant respectivement atteint les valeurs cible de pression artérielle. À la dernière visite, la différence moyenne de valeurs de PAS entre les deux groupes était de 11 mmHg. Le taux annualisé d'hémorragie intracérébrale était significativement réduit dans le groupe avec niveau cible de PA bas par rapport au groupe avec niveau cible de PA élevé (0,11 % vs 0,29 %, $p = 0,03$). Aucune différence significative n'était notée entre les deux groupes pour le taux de mortalité annualisé (1,80 % vs 1,74 %, $p = 0,82$). Les effets indésirables (syncope par hypotension orthostatique, AVC secondaire à une hypotension artérielle, chute avec blessure) étaient rares, sans différence significative entre les deux groupes (0,40 % dans le groupe avec niveau cible de PA bas vs 0,26 % dans le groupe avec niveau cible de PA élevé).

► Avis du groupe de travail

Au vu des résultats de l'essai SPS3, le traitement préventif antiplaquettaire et hypotenseur chez les sujets ayant présenté un infarctus lacunaire n'est pas différent de celui des autres infarctus cérébraux non cardio-emboliques. Le groupe de travail considère qu'il n'y a pas lieu d'établir de recommandation particulière.

La recommandation pour les infarctus cérébraux non cardioemboliques s'applique aux infarctus liés à la maladie des petites artères.

3.4 Infarctus cérébral cryptogénique du sujet jeune

Il n'existe pas de données spécifiques récentes sur la prévention secondaire de l'infarctus cérébral cryptogénique.

4. Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT lié à une dissection artérielle cervicale ou intracrânienne

► Recommandations HAS Mars 2008

Rappel des recommandations

- Un traitement antithrombotique est recommandé devant une dissection artérielle cervicale (DAC) compliquée d'AIT ou d'infarctus cérébral.
- Les données de la littérature sont insuffisantes pour définir un choix entre un traitement par antiagrégant et un traitement par anticoagulant. Il n'est pas recommandé de poursuivre un traitement anticoagulant au-delà de 3 à 6 mois. Un traitement par antiagrégant au long cours peut être envisagé en cas d'anomalies persistantes de la paroi artérielle.
- L'angioplastie avec stent ne peut être envisagée que dans le cadre d'un protocole de recherche.
- Pour les dissections artérielles intracrâniennes, il convient de prendre en compte le risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à cette localisation.

Rappel des principales données sur lesquelles étaient fondées ces recommandations

Les estimations du risque de récurrence précoce après un AIT ou un premier infarctus cérébral secondaire à une DAC sont peu nombreuses et reposent sur de petites séries hospitalières rétrospectives, où les patients reçoivent un traitement antithrombotique laissé au choix du médecin évaluateur. Il n'existe aucun essai randomisé comparant les antithrombotiques entre eux à la phase aiguë. Il existe un consensus pour instaurer un traitement antithrombotique chez les patients ayant une DAC responsable d'un infarctus cérébral ou d'un AIT.

Des cas isolés et de courtes séries rétrospectives ont rapporté l'utilisation de l'angioplastie-stent dans le traitement des dissections chroniques avec sténose résiduelle ou anévrisme. Le faible risque de récurrence d'infarctus cérébral sous traitement médical limite l'intérêt de ce traitement.

► Nouvelles recommandations publiées depuis 2008

Trois RBP publiées depuis 2008 ont abordé la prévention de la récurrence d'un infarctus cérébral chez des patients ayant une DAC (tableau 20).

Tableau 20. DAC – RBP publiées depuis 2008

Promoteur	Recommandation	Grade
<i>Royal College of Physicians, 2012 (15)</i>	Il est recommandé de traiter tout patient ayant un AVC secondaire à une dissection artérielle aiguë soit par anticoagulants soit par anti-agrégants plaquettaires, de préférence dans le cadre d'un essai clinique.	
<i>American Stroke Association / American College of Cardiology Foundation / American Heart</i>	Un traitement anti-thrombotique soit par un anticoagulant (héparine, héparine de bas poids moléculaire, ou warfarine) ou par anti-agrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, ou une combinaison dipyridamole LP + aspirine) pendant au moins 3 à 6 mois est raisonnable pour des patients ayant une dissection vertébrale ou carotidienne extra-crânienne associée à un infarctus cérébral ou à un AIT.	B
	Une angioplastie carotidienne avec pose d'un stent pourrait être envisagée quand les signes ischémiques neurologiques n'ont pas répondu au traitement anti-thrombotique après une dissection carotidienne aiguë	C

Promoteur	Recommandation	Grade
Association, 2011 (307)	L'efficacité et la tolérance d'un traitement médicamenteux par bêta-bloquant, inhibiteur de l'angiotensine, ou un inhibiteur calcique non dihydropyridine (verapamil ou diltiazem) pour abaisser la pression artérielle dans une fourchette de valeurs normale et réduire la tension du mur artériel ne sont pas établies	C
SIGN, 2008 (19)	Chez des patients ayant une dissection artérielle cervicale extra-crânienne, envisager un traitement soit par anticoagulant pendant 3 à 6 mois, soit par antiagrégant plaquettaire.	D

► Nouvelles études publiées depuis 2008

► Contexte

Les dissections artérielles cervicales (DAC) correspondent à un hématome dans la paroi d'une artère carotide interne ou vertébrale et représentent une cause importante d'ischémie cérébrale chez le sujet jeune et d'âge moyen (340-342). L'âge moyen de survenue est de 44 ans (341). L'incidence des DAC est toutefois relativement faible en population générale, de l'ordre de 2,6 / 100 000 habitants par an (343). La physiopathologie des DAC est mal connue, mais un traumatisme cervical récent même mineur, une infection récente, la migraine (surtout sans aura), l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque, alors que l'hypercholestérolémie et la surcharge pondérale semblent jouer un rôle protecteur (344-358). Rarement (probablement < 2 % des cas), les DAC surviennent dans le cadre d'une maladie héréditaire du tissu conjonctif, et notamment comme complication d'un syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (359). Certaines autres pathologies artérielles non athéroscléreuses, permanentes ou transitoires, sont plus fréquentes chez les patients avec DAC que chez des témoins, notamment la dysplasie fibromusculaire et le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (360-368).

Une ischémie cérébrale survient dans 67 %-77 % des cas de DAC, bien que cette proportion soit possiblement surestimée, les plus grandes cohortes de patients avec DAC étant recrutées à partir de services de neurologie spécialisés dans la prise en charge des AVC (341). Plus rarement, les DAC peuvent se compliquer d'ischémie rétinienne et d'ischémie médullaire. Les complications ischémiques peuvent être d'origine hémodynamique ou d'origine embolique d'artère à artère. La distribution des infarctus cérébraux en imagerie cérébrale suggèrent que le mécanisme embolique est largement dominant (369). Rarement, les DAC peuvent se compliquer d'hémorragie sous-arachnoïdienne, en cas d'extension intracrânienne de la DAC notamment en cas de dissection vertébrale (363, 370, 371), ou en cas de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible associée (367).

Radiologiquement, les DAC se présentent le plus souvent sous forme de sténose, mais elles peuvent également être d'emblée occlusives ou responsables d'une dilatation anévrysmale. Sur le plan artériel, la stabilisation de l'aspect radiologique a généralement lieu dans les 6 mois suivant l'évènement, et des modifications radiologiques sont exceptionnelles au-delà d'un an. La majorité des dissections se recanalisent, mais la persistance d'irrégularités pariétales, de sténoses, occlusions ou dilatation anévrysmales résiduelles est relativement fréquente (343, 372).

Le taux de récurrence d'ischémie cérébrale est faible (341), estimé entre 0 % (343), et 13,3 % à 1 an (373), les taux de récurrences les plus élevés ayant été décrits quand les évènements précédant le diagnostic étaient pris en compte (373). Les récurrences ischémiques surviennent généralement dans les premières semaines suivant la dissection (363, 373). Dans les séries récentes rassemblant les plus grands effectifs, le taux de récurrence d'ischémie cérébrale est < 3 % à 3 mois.(374-377). Bien que des cas isolés d'infarctus cérébraux aient été rapportés sur des dilatations anévrysmales chroniques de l'artère carotide interne post-dissection (378, 379), deux séries prospectives de

DAC anévrysmales n'ont pas retrouvé d'évènement ischémique après approximativement 3 années de suivi (380, 381). De même, la présence d'une sténose ou occlusion résiduelle ne semble pas corrélée au risque de récurrence ischémique (382, 383).

► Traitement anti-thrombotique

Le traitement des DAC consiste principalement en un traitement anti-thrombotique pour prévenir les complications ischémiques, soit par antiagrégants plaquettaires, soit par anticoagulants. Aucun essai thérapeutique randomisé n'a comparé les antiagrégants plaquettaires aux anticoagulants en prévention des complications ischémiques des DAC. Une étude pilote (CADISS) est en cours de finalisation en Grande-Bretagne, visant à déterminer la faisabilité d'un essai thérapeutique randomisé comparant un traitement antiagrégant plaquettaire à un traitement anticoagulant à la phase aiguë des DAC (annexe 12, tableau 45). L'objectif de cette étude pilote est de randomiser 250 patients pour recevoir un traitement antiagrégant plaquettaire ou un traitement anticoagulant et d'évaluer si le nombre d'évènements cliniques à 3 mois est suffisant pour pouvoir comparer l'effet des traitements, sachant que la relativement faible incidence des DAC rend difficile l'inclusion de très grands effectifs (384).

Plusieurs revues systématiques de la littérature ont été publiées, avec méta-analyse des données issues d'études observationnelles, dont les deux plus récentes, postérieures à 2008, sont rapportées (la majorité des patients inclus dans ces études avaient déjà présenté un AVC ou AIT). Une revue systématique Cochrane n'a pas retrouvé de différence significative entre traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire, que ce soit sur le risque d'infarctus cérébral, sur le risque de décès ou de décès ou dépendance (385) (annexe 12, tableau 46). Pour l'analyse du risque de décès, 36 études avec 1 285 patients étaient incluses; au total, 20 patients (1,56 %) sont décédés au cours du suivi, le risque n'étant pas significativement différent chez les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire par rapport aux patients sous traitement anticoagulant (OR = 2,02 [IC 95 % : 0,62-6,60], $p = 0,25$) (385). Pour le critère de jugement décès ou dépendance, basé sur 26 études (463 patients), il y avait une tendance non-significative suggérant un risque plus élevé sous traitement antiagrégant plaquettaire (OR 1,77 [IC 95 %: 0,98-3,22], $p = 0,06$) (385). Pour l'analyse du risque d'infarctus cérébral, 34 études sur 1 262 patients ont été incluses ; au total, 24 patients (1,9 %) ont présenté un infarctus cérébral (dont deux infarctus rétiniens qui étaient comptés parmi les infarctus cérébraux) ; le risque n'était pas significativement différent chez les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire par rapport aux patients sous traitement anticoagulant (OR = 0,63 [IC 95 % : 0,21-1,86], $p = 0,41$). Des hémorragies intracrâniennes symptomatiques n'étaient rapportées que sous traitement anticoagulant, chez 0,8 % des patients, parmi 627 patients. De même, des hémorragies majeures extracrâniennes n'étaient rapportées que sous traitement anticoagulant, chez 1,6 % des patients, parmi 622 patients (385).

Une revue systématique et méta-analyse ultérieure, incluant les résultats du bras non-randomisé de l'étude CADISS, n'a pas non plus retrouvé de différence significative entre le traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire, parmi 1 636 patients issus de 39 études observationnelles (376) (annexe 12). Le risque d'AVC était de 2,6 % sous traitement antiagrégant plaquettaire versus 1,8 % sous traitement anticoagulant (OR = 1,49, différence de risque = 0,00 [-0,02 ; 0,03], $p = 0,79$). Le risque d'AVC ou AIT était de 7,5 % sous traitement antiagrégant plaquettaire versus 3,8 % sous traitement anticoagulant (OR = 2,06, différence de risque = 0,03 [-0,02 ; 0,08], $p = 0,29$, après prise en compte de l'hétérogénéité entre les études). Le taux de décès était de 1,0 % sous traitement antiagrégant plaquettaire versus 0,8 % sous traitement anticoagulant (OR = 1,27, différence de risque = -0,00 [-0,03 ; 0,02], $p = 0,89$) (376).

Au cas par cas, le choix entre traitement antiagrégant plaquettaire ou un traitement anticoagulant peut être basé sur des arguments empiriques, tels que la présence, la taille et la distribution des infarctus cérébraux (386). Ainsi, en l'absence de contre-indication, il a été suggéré par certains de privilégier un traitement anticoagulant en cas de sténose serrée ou occlusion, de thrombus intra-artériel visible, de lésions ischémiques multiples dans le territoire de la dissection, ou d'arguments en faveur de microembolies en doppler transcrânien; un traitement antiagrégant plaquettaire pour-

rait à l'inverse être préféré en cas d'infarctus cérébral étendu (notamment à la phase aiguë, en raison du risque de transformation hémorragique), de DAC sans ischémie associée, ou d'extension intracrânienne du fait du risque d'hémorragie méningée. Notons que des données observationnelles issues d'un registre finlandais n'ont pas montré de complications hémorragiques sous traitement anticoagulant dans une série de 81 patients avec dissection intracrânienne sans hémorragie méningée, dont 58 patients (71,6 %) avaient une dissection extracrânienne avec extension intracrânienne (387). Certains praticiens préconisent la réalisation d'une ponction lombaire en cas de DAC avec extension intracrânienne, afin d'éliminer formellement une hémorragie sous-arachnoïdienne (371). Enfin, un traitement antiagrégant plaquettaire est probablement moins iatrogène dans le rare cas de DAC secondaire à une maladie héréditaire du tissu conjonctif, notamment de type Ehlers-Danlos vasculaire, du fait du risque d'hémorragie fatale sous traitement anticoagulant (388).

Les pratiques sont très variables d'un pays à l'autre et entre hôpitaux au sein d'un même pays. À titre d'information, une enquête en Grande-Bretagne a montré que la majorité des médecins interrogés (65 %) utilisaient préférentiellement les anticoagulants, dont 50 % disaient utiliser toujours un traitement anticoagulant et 15 % soit un traitement anticoagulant, soit un traitement antiagrégant plaquettaire. Une minorité de médecins (30 %) disait toujours utiliser un traitement antiagrégant plaquettaire (389). À l'inverse, dans d'autres pays dont la France certains experts partent de l'observation que le rapport bénéfice-risque de l'aspirine à la phase aiguë de l'infarctus cérébral toutes causes confondues est supérieur à celui de l'héparine (390), et préconisent en première intention la prescription d'aspirine, un traitement anticoagulant n'étant instauré que dans les rares cas de DAC avec visualisation de thrombus intraluminal, de bas débit dans l'artère cérébrale moyenne ou de récurrence d'ischémie sous aspirine (371).

La durée du traitement antithrombotique et le délai pour remplacer un éventuel traitement anticoagulant instauré à la phase aiguë par un traitement antiagrégant plaquettaire reposent également sur des données purement empiriques. Souvent, le traitement anticoagulant est remplacé par un traitement antiagrégant plaquettaire au bout de 3 à 6 mois (341). En cas de recanalisation complète de l'artère tout traitement antithrombotique peut être arrêté. Un traitement antiagrégant plaquettaire est maintenu au long cours en cas de persistance de sténose ou de dilatation anévrysmale résiduelle, ou en cas de dysplasie fibromusculaire sous-jacente, du fait du risque théorique de thrombus secondaire à un flux sanguin non laminaire (341, 371). L'état artériel résiduel est généralement fixé 6 à 12 mois après l'évènement (343, 372). En cas d'occlusion résiduelle permanente, certains experts préconisent l'arrêt de tout traitement antithrombotique (371).

► Mesures accompagnantes

Le maintien en décubitus est généralement préconisé à la phase aiguë en cas de retentissement hémodynamique intracrânien en doppler transcrânien, avec un lever progressif sous surveillance étroite du retentissement hémodynamique, afin d'éviter la survenue d'un infarctus cérébral par un mécanisme de bas débit (371).

Du fait de l'association des DAC avec les traumatismes cervicaux, souvent mineurs, la pratique de sport et d'autres activités impliquant une mise en tension importante des muscles du cou (exemple : port de charges lourdes) ou des mouvements prolongés ou brusques d'hyperextension ou d'hyperrotation (exemple : repeindre son plafond) (391) sont contre-indiqués dans les premiers mois suivant la dissection, durant la phase de cicatrisation de l'artère. Par la suite, les recommandations sont à adapter au cas par cas, en fonction du sport pratiqué, des facteurs ayant favorisé la DAC, de la présence d'une fragilité artérielle sous-jacente, et de la psychologie et du contexte professionnel du patient (371). La pratique de manipulations cervicales semble définitivement contre-indiquée après une DAC, sur la base de données observationnelles (357, 392).

► Place de traitements endovasculaires ou chirurgicaux

Étant donné le très faible risque de récurrence d'ischémie cérébrale sous traitement médical, et l'absence d'influence de l'état artériel résiduel sur le risque de récurrence ischémique, un traitement invasif endovasculaire ou chirurgical n'est généralement pas recommandé en première intention. Ces traitements sont réservés aux exceptionnels cas de récurrence ischémique malgré traitement médical optimal (393). Dans ce cas un traitement endovasculaire avec pose de stent est probablement à discuter en première intention (371, 394, 395). Seules des études observationnelles sur de faibles effectifs et des séries de cas sont disponibles dans la littérature (396).

► Dissections intracrâniennes isolées

Très peu de données sont disponibles sur les modalités diagnostiques et la prise en charge des dissections intracrâniennes isolées (sans dissection extracrânienne associée), responsables d'infarctus cérébral ou d'AIT. Ces dissections intracrâniennes sont plus rares que les dissections des artères cervicales chez les adultes d'origine européenne, même si des données précises sur leur incidence ne sont pas disponibles. Les dissections semblent être plus fréquemment de localisation intracrânienne chez les enfants (397, 398), et dans des populations asiatiques (399-401), selon des études observationnelles. En l'absence d'hémorragie sous-arachnoïdienne associée, qui pourra être vérifiée formellement par la réalisation d'une ponction lombaire (371), la prescription d'un traitement antiagrégant plaquettaire semble acceptable (387). La cinétique d'évolution des lésions artérielles intracrâniennes est mal connue, la durée du traitement est donc à évaluer au cas par cas.

► Conclusion de l'analyse de la littérature

Le traitement des DAC consiste principalement en un traitement antithrombotique pour prévenir les complications ischémiques :

- une ischémie cérébrale surviendrait dans 67 %-77 % des cas de DAC (proportion possiblement surestimée, les plus grandes cohortes de patients avec DAC étant recrutées à partir de services de neurologie spécialisés dans la prise en charge des AVC) ;
- le taux de récurrence d'ischémie cérébrale est faible < 3 % à 3 mois (estimé dans les séries récentes rassemblant les plus grands effectifs).

Aucun essai thérapeutique randomisé n'a comparé les antiagrégants plaquettaire aux anticoagulants en prévention des complications ischémiques des DAC. Une étude pilote (CADISS) est en cours visant à déterminer la faisabilité d'un essai thérapeutique randomisé comparant un traitement antiagrégant plaquettaire à un traitement anticoagulant à la phase aiguë des DAC.

Deux revues systématiques de la littérature avec méta-analyse des données issues d'études observationnelles ont été publiées depuis 2008. Une revue systématique Cochrane n'a pas retrouvé de différence significative entre traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire, que ce soit sur le risque d'infarctus cérébral, sur le risque de décès ou de dépendance. Une revue systématique et méta-analyse ultérieure, incluant les résultats du bras non-randomisé de l'étude CADISS, n'a pas non plus retrouvé de différence significative entre le traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire.

Il n'existe aucun essai thérapeutique randomisé guidant la durée du traitement antithrombotique.

Le choix entre un traitement antiagrégant plaquettaire ou un traitement anticoagulant et la durée du traitement antithrombotique sont fondés sur des arguments empiriques.

► **Avis du groupe de travail**

La DAC est une pathologie à la frontière des maladies rares. Une étude pilote (CADISS) est en cours pour déterminer la faisabilité d'un essai contrôlé randomisé comparant un traitement antiagrégant plaquettaire à un traitement anticoagulant à la phase aiguë des DAC (jusqu'à 3 mois).

Les données sont insuffisantes pour faire une recommandation sur la place de l'angioplastie avec stent dans les cas de DAC avec récurrence ischémique malgré traitement médical optimal.

Les données sont insuffisantes pour faire une recommandation sur la prise en charge des dissections artérielles intracrâniennes isolées.

► **Recommandations HAS 2014**

R 53. Chez des patients ayant un infarctus cérébral ou AIT secondaire à une dissection artérielle cervicale, la prescription d'un traitement antithrombotique est recommandée (AE).

R 54. La décision de prescrire un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire est à prendre au cas par cas en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et des comorbidités (AE).

R 55. Le traitement antithrombotique pourra être arrêté après recanalisation de l'artère. En cas de sténose ou dilatation anévrysmale résiduelle, un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours est recommandé (AE).

Annexe 1. Méthode de travail

► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonnes pratiques. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la RBP (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP (RPC) et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.. Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Comité de validation des recommandations de bonne pratique pour avis et au Collège de la HAS pour validation. Ce dernier autorise par sa validation leur diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide diffusé en janvier 2011 : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

► Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du Guide des déclarations d'intérêts et de gestions des conflits d'intérêts (402) et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

La candidature d'un des membres du groupe de travail a été acceptée sous réserve de non-participation aux débats et au vote concernant les dyslipidémies et l'HTA. Cette personne était absente à la quatrième réunion du groupe de travail où la question des facteurs de risque a été discutée et à la cinquième réunion du groupe de travail pour la finalisation des recommandations après la phase de relecture.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr.

► Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2008 à septembre 2013.

Sources d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis)
- PsycInfo;
- *The Cochrane Library* (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France)
- BDSP Banque de Données en Santé Publique ;
- Science direct
- *National Guideline Clearinghouse* (Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis) ;
- HTA Database (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Autres sources :

- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- Bibliographie des articles et documents sélectionnés

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 21 présente la stratégie de recherche dans la base de données *Medline*. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Tableau 21. Stratégie de recherche documentaire dans Medline

<i>Type d'étude / sujet</i>	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<i>Recommandations</i>		Période	Nombres de références
Étape 1	"Cerebral Arterial Diseases"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Arterial Occlusive Diseases"[Mesh] OR "Ischemic Attack, Transient"[Mesh] OR brain ischemia[Mesh] OR "Intracranial Arteriosclerosis"[Mesh] OR "Cerebrovascular Disorders"[Mesh] OR "Ischemic Attack, Transient"[Mesh] OR "Vertebrobasilar Insufficiency"[Mesh] OR "Intracranial Arterial Diseases"[Mesh] Or stroke OR "brain ischemia" OR "cerebral ischemia" OR "ischemic stroke" OR "intracranial stenosis" OR "intracranial arterial stenosis" OR "arterial occlusive lesions" OR "atherosclerotic disease" OR vertebrobasilar OR "atherosclerotic stenosis" [title]	01/2008-09/2013	
ET			
Étape 2	Guidelines as Topic[MeSH] OR Practice Guidelines as Topic[MeSH] OR Health Planning Guidelines[MeSH] C Guideline[Publication Type] OR "Standard of Care"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] Or consensus OR guideline* OR recommend* Field: Title		1377
<i>Méta analyses, revues de littérature</i>		01/2008-09/2013	
Étape 1			
ET			
Étape 3	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" Field: Title/Abstract		2711
Essais contrôlés randomisés		01/2008-09/2013	
Étape 1			
Étape 4	"Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR Random* Field: Title/Abstract		9972
Fermeture de l'appendice auriculaire gauche		01/2008-09/2013	

Étape 1		
Étape 5	Left atrial appendage closure[title/abstract]	45
Dissection aortique		01/2008-09/2013
Étape 1		
Étape 6	"Vertebral Artery Dissection"[Mesh] OR "Carotid Artery, Internal, Dissection"[Mesh] OR artery dissect* OR cervical dissect* OR intracranial dissect* OR carotid dissect* OR vertebral dissect* Field: Title	621
Foramen Ovale		01/2008-09/2013
Étape 1		
Étape 7	"Foramen Ovale"[Mesh] OR foramen ovale[title]	205
Maladies cardiaques :RCT, méta analyses, revues systématiques		01/2008-09/2013
Étape 1		
Étape 8	Risk OR prevent*[title/abstract] AND "Heart Diseases"[Mesh] OR cardiac valvulopathy OR heart failure or myocardial infarction [title] AND "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR Random* Field: Title/Abstract OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta-Analysis OR Review Literature Or Quantitative Review [title/abstract]	1658
Facteurs de risque		01/2008-09/2013
Étape 1		

Étape 9 ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Obesity"[Mesh] OR "Motor Activity"[Mesh] OR "Sports"[Mesh] OR "Hormone Replacement Therapy"[Mesh] Or ("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR "Hypertension"[Mesh]) OR "Dyslipidemias"[Mesh] OR "Tobacco"[Mesh] Or Hypertens* Or diabet* OR dyslipidem* [title]) AND (surviv* Or secondar* OR Or post-stroke) [title/abstract] AND ("Risk Factors"[Mesh] OR risk) [title/abstract] 604

Stents : RCT, Méta analyses, revues systématiques

01/2008-09/2013

Étape 1

Étape 10 "Stents"[Mesh] OR WINGSPANOR Pharos OR Channel OR "prostheses and implants"[mesh] OR endovascular OR stent OR "Vascular Surgical Procedures"[Mesh] OR "Balloon Dilation"[Mesh] OR "Cerebral Revascularization"[Mesh] OR revascularization OR stenting OR recanalization AND Intracranial OR intracerebral OR distal OR vertebral OR transluminal OR basilar OR WINGSPAN OR haros NOT "Intracranial Aneurysm"[Mesh:noexp] OR aneurysm*OR extracranial AND "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR Random* Field: Title/Abstract OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta-Analysis OR Review Literature Or Quantitative Review [title/abstract] 126

Atherosclérose : RCT, Meta-analyse, revues systématiques

01/2008-09/2013

Étape 1

Étape 11 "Athrosclerosis"[Mesh] OR atherosclero* [title] AND "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR Random* Field: Title/Abstract OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta-Analysis OR Review Literature Or Quantitative Review [title/abstract] 93

Traitement anti-thrombotique : RCT, Meta-analyse, revues systématiques

01/2008-09/2013

Étape 1		
Étape 12	"Anticoagulants/therapeutic use"[Mesh] OR "Aspirin/therapeutic use"[Mesh] OR "Fibrinolytic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Heparin/therapeutic use"[Mesh] OR "Platelet Aggregation Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Warfarin/therapeutic use"[Mesh] OR "Ticlopidine/therapeutic use"[Mesh] OR "Dipyridamole/therapeutic use"[Mesh] OR Anticoag* OR antithromb* Or aspirin OR heparin OR warfarin OR ticlopidine or dipyridamole [title] AND "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR Random* Field: Title/Abstract OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta- Analysis OR Review Literature Or Quantitative Review [title/abstract]	826
Hyperhomocystéinémie		01/2008-09/2013
Étape 1		
Étape 13	"Hyperhomocysteinemia"[Mesh] OR "Hyperhomocysteinemia"[title]	61
Fibrillation atriale : RCT		01/2008-09/2013
Étape 1		
Étape 14	"Atrial Fibrillation"[Mesh] or atrial fibrillation Field: Title/Abstract AND "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR Random* Field: Title/Abstract	510
Nombre total de références obtenues		18809
Nombre total d'articles analysés		1128
Nombre d'articles cités		416

En complément les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet :
Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse Médicale, Stroke.

Sites consultés

- *Adelaide Health Technology Assessment, Australie*
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Canada
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France

- Agence nationale de sécurité sanitaire (Aness) France
- *Agency for Healthcare Research and Quality*, États-Unis
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*, Canada
- *Alberta Medical Association*, Canada
- *American College of Physicians*, États-Unis
- Bibliothèque Médicale AF Lemanissier, France
- *Blue Cross Blue Shield Association*, États-Unis
- *BMJ Clinical Evidence*, Royaume-Uni
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, Canada
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*, Canada
- Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones, France
- *Centers for Disease Control and Prevention Infection Control Guidelines*, États-Unis
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique
- *Centre for Clinical Effectiveness Monash Health*, Australie
- *Centre for Reviews and Dissemination*, Royaume-Uni
- CMA Infobase, Canada
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta*, Canada
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, France
- Expertise collective de l'INSERM, France
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee*, Canada
- *Guidelines International Network*
- Haute Autorité de Santé, France
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) France
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé, France
- Institut de la statistique et des études économiques, France
- *Institute for Clinical Systems Improvement*, États-Unis
- Institut de veille sanitaire (InVS), France
- Institut national du cancer
- La Documentation française, France
- *Minnesota Department of Health – health Technology Advisory Committee*, États-Unis
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*, Royaume-Uni
- *National Guidelines Clearinghouse*, États-Unis
- *National Health Services Scotland*, Royaume-Uni
- *National Institute for Health and Clinical Excellence*, Royaume-Uni
- *National Institutes of Health*, États-Unis
- *National Library of Guidelines Specialist Library*, Royaume-Uni
- *New Zealand Guidelines Group*, Nouvelle-Zélande
- *New Zealand Health technology Assessment*, Nouvelle-Zélande
- *Ontario Medical Advisory Secretariat*, Canada
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Royaume-Uni
- *Singapore Ministry of Health*, Singapour
- Société Française de Médecine Générale, France
- Unions régionales des caisses d'assurance maladie, France
- *U.S. Preventive Services Task Force*, États-Unis
- *Veterans Affairs Technology Assessment Program*, États-Unis
- *World Health Organization*

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à décembre 2013 sur les sites internet énumérés ci-dessus.

► Critères de sélection des articles

La revue systématique de la littérature a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions proposées.

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis 2008 ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais depuis 2008 ;
- essais contrôlés randomisés ou non, publiés depuis 2008 ;
- études de cohorte ou études comparatives publiées depuis 2008.

► Résultats

Nombres de références identifiées : 18 029

Nombres de références analysées : 1 128

Nombres de références retenues : 416

Annexe 3. Recommandations internationales sur la prise en charge des AVC ou des AIT

Tableau 22. Présentation des RBP internationales sur la prise en charge des AVC ou des AIT

Promoteur, pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Date de début et de fin de la recherche documentaire	Stratégie de recherche	Critères de sélection des études	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Commentaires
<i>Royal College of Physicians, Royaume-Uni, 2012 (15)</i>	<i>National clinical guideline for stroke - 4ème édition</i>	Fin de la recherche : février 2012	Bases : Medline, AMED, CINAHL, Psychinfo, Embase, Cochrane Mots-clés : NR Langue anglaise	Recommandations nationales (SIGN, NICE, rapports d'évaluation technologique) Études publiées comparatives ou non (recherches effectuées en l'absence de revues systématiques Cochrane ou de méta-analyses pertinentes publiées dans les 2 ans)	Oui, groupe de travail pluridisciplinaire (neurologues, kinésithérapeutes, diététiciens, médecins de médecine physique et réadaptation, radiologue, médecin du travail, infirmiers, orthophonistes) + relecture externe	Oui (groupe de travail et lecture)	Déclaration des conflits d'intérêts OK
<i>American Heart Association / American Stroke Association, Etats-Unis, 2011 (16)</i>	<i>Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack</i>	Fin de la recherche : août 2009	Bases : XXX Mots-clés NR. Langue anglaise.	Études comparatives randomisées ou non, prospectives ou rétrospectives, études descriptives, séries de cas. Critères d'évaluation : prévention de l'infarctus cérébral, d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine vasculaire	Oui groupe de travail pluridisciplinaire (neurologues, cardiologues, radiologues, chirurgiens, infirmières, pharmaciens, épidémiologistes) + relecture externe	NR	Actualisation de toutes les recommandations de la RBP de l'AHA de 2006 Déclaration des conflits d'intérêts OK Mise à jour partielle en 2012
<i>National Stroke Foundation, Australie, 2010</i>	<i>Clinical guidelines for stroke</i>	Fin de la recherche : février 2010	Bases : Embase, Medline, Cochrane, Cinhal,	Recommandations en langue anglaise, revues	Groupe de travail (physiothérapeutes, pharmaciens,	Oui (groupe de travail+ consultation)	Label du NHMRC Déclaration des conflits d'intérêts

Promoteur, pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Date de début et de fin de la recherche documentaire	Stratégie de recherche	Critères de sélection des études	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Commentaires
(18)	<i>management 2010</i>		PsychInfo, PEDro Mots-clés : renseignés. Langue anglaise.	systematiques en priorité, autres études en 2 ^e intention	neurologues, gériatres, neuropsychologues, neuroradiologue, médecins rééducateurs, orthophoniste, chirurgiens vasculaires, travailleur social, urgentiste, médecins généralistes, nutritionniste, infirmière, diététicien) + consultation publique	publique)	OK
La stratégie canadienne de l'AVC (Réseau canadien contre les accidents cérébrovasculaires et fondation des maladies du cœur du Canada), Canada, 2010 (17)	<i>Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC</i>	Fin de la recherche : juin 2010	NR	Recommandations canadiennes, méta-analyses et revues systématiques, essais randomisés, études quasi expérimentales	Neurologues, psychiatres, infirmières, urgentistes, ambulanciers, physiothérapeutes, ergothérapeutes, diététiciens, orthophonistes, pharmaciens Groupe de travail + relecture externe	Oui (groupe de travail)	Actualisation de précédentes recommandations (2006 et 2008) Déclaration des conflits d'intérêts OK
<i>The European Stroke Organization</i> , Europe, janvier 2008 (247)	<i>Guidelines for the management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack</i>	NR	NR	NR	NR	NR	Actualisation d'un document de 2003 Déclaration des conflits d'intérêts OK Pas de données sur les modalités de réalisation
<i>Scottish Intercollegiate</i>	<i>Management of patients with</i>	2000-2007	Bases : Medline, Embase, Cinhal,	NR	Oui groupe de travail	Oui (groupe de travail +	Gestion des conflits d'intérêts ?

Promoteur, pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Date de début et de fin de la recherche documentaire	Stratégie de recherche	Critères de sélection des études	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Commentaires
<i>Guidelines Network</i> , Écosse, Décembre, 2008 (19)	<i>stroke or TIA : assessment, investigation, immediate management and secondary prevention</i>		PsycInfo, the Cochrane Library Mots-clés NR. Langue anglaise		pluridisciplinaire (neurologues, cardiologues, radiologues, gériatres, médecins de santé publique, médecins généralistes, chirurgiens vasculaires, infirmières, orthophonistes, pharmaciens) + relecture externe	participation à la consultation publique)	
<i>American Heart Association / American Stroke Association</i> , États-Unis, Mars 2008 (403)	<i>Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack</i>	NR	NR	NR	NR	NR	Actualisation limitée au traitement thrombotique en cas d'ischémie d'origine autre que cardioembolique et au traitement par statine Gestion des conflits d'intérêts OK Pas de données sur les modalités de réalisation Actualisée en 2010 Non retenue

Annexe 4. Contrôle des facteurs de risque (HTA, dyslipidémie)

Tableau 23. Présentation des RBP internationales sur la prise en charge des facteurs de risque (HTA, dyslipidémie) - RBP publiées depuis 2008

Promoteur, pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Date de début et de fin de la recherche documentaire	Stratégie de recherche	Critères de sélection des études	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Commentaires
<i>European Society of Hypertension / European Society of Cardiology, 2013 (14)</i>	<i>Guidelines for the management of arterial hypertension</i>	NR	Bases : NR Mots-clés : NR	études bien conduites (essais contrôlés randomisés et leur méta-analyse, études observationnelles et autres études)	Oui, groupe de travail + relecture externe (membres de l'ESH ou de l'ESC)	NR	Déclaration des conflits d'intérêts consultable sur le site de l'ESH et de l'ESC
<i>American College of Cardiology / American Heart Association, 2014 (45)</i>	<i>Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults</i>	Début : 01/07/1995 Fin : 01/12/2009	Bases : NR Mots-clés : NR	essais contrôlés randomisés, revues systématiques et méta-analyses d'essais contrôlés randomisés, (exclusion des études ayant un suivi <12 ou 18 mois selon la question)	Oui, groupe de travail pluridisciplinaire (médecins généralistes, cardiologues, endocrinologues, experts en lipidologie, essais cliniques, épidémiologie cardiovasculaire et élaboration des recommandations) + groupe de lecture constitué d'experts et de représentant des agences fédérales	NR	Recommandations initiées en 2008 par le <i>National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)</i> puis élaborées en partenariat avec l'ACC et l'AHA suite à la publication du rapport de l'IOM. Déclaration des conflits d'intérêts OK
<i>European Society of Cardiology, / European Atherosclerosis Society Europe, 2011 (46)</i>	<i>Guidelines for the management of dyslipidaemias</i>	NR	Bases : NR Mots-clés : NR	NR	Oui, groupe de travail + relecture externe	NR	Déclarations d'intérêts (GT + GL) consultables sur le site de l'ESC

Tableau 24. Contrôle de l'HTA - RBP publiées depuis 2008

Promoteur	Recommandations	Grade
<i>Royal College of Physicians</i> 2012 (15)	Il est recommandé d'instaurer un traitement et/ou renforcer un traitement autant que nécessaire ou toléré pour atteindre une PA clinique < 130/80, excepté pour les patients ayant une sténose carotidienne bilatérale sévère, pour lesquels une PA systolique cible de 130-150 est adaptée.	
	Pour des patients âgés de 55 ans ou plus, ou des patients africains ou des Antilles, il est recommandé d'instaurer un traitement antihypertenseur de type inhibiteur calcique dihydropyridine à action prolongée ou un diurétique thiazidique. Si la pression artérielle cible n'est pas atteinte un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) devrait être ajouté.	
	Pour des patients âgés de moins de 55 ans ou plus, ou des patients n'étant pas africains ni des Antilles, le traitement antihypertenseur de premier choix devrait être un IEC ou un ARA peu onéreux	
<i>American Heart Association / American Stroke Association, Etats-Unis,</i> 2012 (16)	Une réduction de la PA est recommandée à la fois pour prévenir la récurrence de l'AVC et prévenir d'autres événements vasculaires chez des patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT et qui sont au-delà des 24 premières heures.	A
	Étant donné que ce bénéfice s'étend aux personnes avec et sans antécédent d'HTA documentée, cette recommandation est raisonnable pour tous les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT chez lesquels une réduction de la PA est jugée appropriée.	B
	Il n'est pas possible de déterminer avec certitude un niveau de PA cible ou une réduction à atteindre, mais un bénéfice a été associé à une réduction moyenne d'environ 10 mmHg pour la systolique et 5 mmHg pour la diastolique et une pression artérielle systolique/diastolique normale a été définie comme < 120 mmHg/80 mmHg par le JNC7*	B
	Plusieurs modifications du mode de vie ont été associées à une réduction de la pression artérielle et font partie de la prise en charge globale du traitement antihypertenseur. Ces modifications incluent : une restriction en sel, une perte de poids, une activité physique régulière etc)	C
	Le traitement optimal est incertain parce que les comparaisons directes sont limitées. Les données disponibles indiquent que les diurétiques ou la combinaison de diurétiques et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont utiles.	A
	Le choix de traitements spécifiques et des cibles devraient être individualisés sur la base des propriétés pharmacologiques, des mécanismes d'action, et des caractéristiques spécifiques du patient, pour lequel des médicaments spécifiques peuvent être indiqués (exemple : maladie occlusive cérébrovasculaire extracrânienne, insuffisance rénale, maladie cardiaque, diabète)	B
Stratégie canadienne de l'AVC, 2010 (17)	Pour les patients qui ont été victimes d'un AVC ou d'un AIT, un traitement visant à baisser la tension artérielle est recommandé, ciblant une tension artérielle constamment inférieure à 140/90 mm Hg	C
	Pour prévenir un premier AVC ou un AVC récidivant chez des patients ayant un diabète, un traitement visant à baisser la tension artérielle est recommandé :	
	<ul style="list-style-type: none"> • Ciblant une tension artérielle systolique constamment inférieure à 130 mm Hg 	C
	<ul style="list-style-type: none"> • Ciblant une tension artérielle diastolique constamment inférieure à 80 mm Hg 	A
	Pour prévenir un premier AVC ou un AVC récidivant chez des patients ayant une népropathie chronique non diabétique, un	C

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation
DOCUMENT DE TRAVAIL : CONFIDENTIEL – NE PAS DIFFUSER

Promoteur	Recommandations	Grade
	traitement visant à baisser la tension artérielle est recommandé ciblant une pression artérielle constamment inférieure à 130/80 mmHg	
<i>National Stroke Foundation 2010 (18)</i>	Tous les patients ayant un AVC ou un AIT, qu'ils soient normotendus ou hypertendus, devraient recevoir un traitement antihypertenseur, à moins qu'il ne soit contre indiqué par une hypotension symptomatique.	A
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Écosse, Décembre 2008 (19)</i>	Chez tous les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT, il est recommandé d'envisager un traitement par IEC et thiazide indépendamment de la pression artérielle, à moins qu'il ne soit contre-indiqué.	A
	Des patients ayant une hypertension devraient être traités pour atteindre une pression artérielle < 140/85 mmHg (< 130/80 mmHg pour des patients ayant un diabète)	D
<p>* : En 2013, le JNC8 recommande (20) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans la population générale ≥ 60 ans d'instaurer un traitement pharmacologique en cas de PAS ≥ 150 mmHg ou de PAD ≥ 90 mmHg pour atteindre une PAS <150 mmHg et une PAD < 90 mmHg (grade A) ; - dans la population générale < 60 ans, d'instaurer un traitement pharmacologique en cas de PAD ≥ 90 mmHg pour atteindre une PAD < 90 mmHg (grade A entre 30 et 60 ans, opinion d'experts entre 18 et 29 ans) ; - dans la population générale < 60 ans, d'instaurer un traitement pharmacologique en cas de PAS ≥ 140 mmHg pour atteindre une PAS <140 mmHg (opinion d'experts). 		

Tableau 25. Contrôle d'une dyslipidémie - RBP publiées depuis 2008

Promoteur	Recommandations	Grade
<i>American College of Cardiology / American Heart Association, 2013 (45)</i>	Chez des femmes et des hommes ≤ 75 ans qui ont une maladie cardiovasculaire symptomatique liée à l'athérosclérose, un traitement d'intensité élevée* par statine devrait être instauré ou poursuivi en première intention à moins qu'il ne soit contre indiqué.	A
	Chez des femmes et des hommes qui ont une maladie cardiovasculaire symptomatique liée à l'athérosclérose, chez lesquels un traitement d'intensité élevée par statine aurait été utilisé, mais ce traitement étant contre indiqué ou des caractéristiques prédisposant aux effets secondaires associés aux statines étant présentes, un traitement d'intensité modérée† par statine devrait être utilisé en deuxième choix s'il est toléré.	A
	Chez des individus qui ont une maladie cardiovasculaire symptomatique liée à l'athérosclérose et âgés de plus de 75 ans, il est raisonnable d'évaluer le bénéfice potentiel d'une réduction du risque de maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses et considérer les préférences des patients, quand on instaure un traitement d'intensité modérée ou élevée par statines. Il est raisonnable de poursuivre un traitement par statines chez ceux qui le tolèrent.	Opinion d'experts
<i>Royal College of Physicians 2012 (15)</i>	Il est recommandé de proposer à tous les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT un traitement par statine en l'absence de contre-indication. Le traitement devrait être : avec une molécule peu onéreuse tel que la simvastatine 40 mg/j intensifié si une cholestérolémie totale < 4,0 mmol/l ou si un LDL-cholestérol < 2,0 mmol/l n'est pas atteint avec le traitement	

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation
DOCUMENT DE TRAVAIL : CONFIDENTIEL – NE PAS DIFFUSER

Promoteur	Recommandations	Grade
	initial.	
	Il est recommandé de proposer à tous les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT des conseils sur des facteurs liés au mode de vie qui peuvent modifier les taux de lipides, concernant la diététique, l'activité physique, le poids, la consommation d'alcool et de tabac.	
	Un traitement par statines devrait être évité et utilisé avec prudence s'il est nécessaire pour d'autres indications, chez des individus ayant une hémorragie intracérébrale récente	
<i>American Heart Association / American Stroke Association, Etats-Unis, 2012 (16)</i>	Un traitement par statine ayant un effet hypolipidémiant intensif est recommandé pour réduire le risque d'AVC et d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT qui ont une athérosclérose évidente, un niveau de LDL-C > 1 g/l, et qui n'ont pas de maladie coronarienne connue.	B
	Chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT et sans maladie coronarienne connue, il est raisonnable de cibler une réduction d'au moins 50 % du LDL-C ou un niveau de LDL-C cible < 0,70 g/l pour obtenir un bénéfice maximum.	B
	Les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT associé à une hypercholestérolémie ou à une maladie coronarienne devrait être traité selon les recommandations du NCEP III, qui comportent des modifications du mode de vie, des recommandations diététiques, et des recommandations médicamenteuses.	A
	Chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT et un cholestérol HDL bas, un traitement par niacine ou gemfibrozil peut être envisagé.	B
Stratégie canadienne de l'AVC, 2010 (17)	La prise en charge des lipides chez les patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT devrait reposer sur la modification du mode de vie et l'adoption des lignes directrices alimentaires dans le cadre d'une approche globale visant à atteindre un taux de cholestérol LDL < 2 mmol/l.	A
	D'autres paramètres peuvent également être envisagés tels qu'une baisse de 50 % de la concentration des LDL ou un taux d'apolipoprotéine B < 0,80 g/l.	B
	Il faudrait prescrire des statines à la plupart des patients victimes d'un infarctus cérébral ou d'un AIT d'origine athérosclérotique présumée en vue d'atteindre les cibles lipidiques actuellement recommandées	A
	Une statine devrait être prescrite aux patients qui ont un infarctus cérébral, quel que soit son taux de cholestérol	A
	L'atorvastatine (80 mg) devrait être envisagée pour des patients avec un infarctus cérébral ou un AIT	A
	D'autres statines(telles que la simvastatine 40 mg) peuvent être envisagées si elles réduisent le risque d'événements vasculaires majeurs	A
	Un traitement par statine pour la prévention de nouveaux événements vasculaires après un AVC hémorragique n'est pas recommandé en pratique courante, à moins que le risque de nouveaux événements vasculaires l'emporte sur le risque de nouvelle hémorragie.	A
* : un traitement d'intensité élevée par statine est défini comme un traitement dont la dose quotidienne réduit le LDL-cholestérol en moyenne d'environ 50 % ou plus ; † : un traitement d'intensité modérée par statine est défini comme un traitement dont la dose quotidienne réduit le LDL-cholestérol en moyenne d'environ 30 % à < 50 %.		

Tableau 26. Revues systématiques de la littérature/méta-analyses sur les IEC et les ARA II

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Van Vark <i>et al.</i> , 2012 (37)	Évaluer l'effet des inhibiteurs du SRAA comme classe médicamenteuse, et évaluer l'effet des IEC et des ARA II sur la mortalité toutes causes	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Ovid Medline et ADIS (ISI Web of Sciences) - Période de recherche : 01/2000 à 03/2011 - langue anglaise 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs - Type d'études : essais contrôlés randomisés publiés - essais princeps (exclut études post hoc et analyses en sous-groupes) - Populations : patients ayant une HTA (exclut les patients sélectionnés en raison d'une maladie particulière : insuffisance cardiaque, SCA, AVC, hémodyalyse, FA, chirurgie cardiaque) - Interventions évaluées : traitement par ACE ou ARA II comparés à un placebo, un traitement de référence ou la prise en charge habituelle <p>Exclus 8 essais dont moins de 2/3 des patients remplissaient les critères d'inclusion de l'essai pour la définition de l'HTA. Exclus 10 essais < 100 patients ou ayant un nombre de décès de toutes causes < 10</p>	Mortalité toutes causes et mortalité cardio-vasculaire (taux d'incidence)	<p>Méta-analyses selon un modèle aléatoire</p> <p>Au total, 20 études incluant 158 998 patients ont été retenues (IEC : 7 études, 76 615 patients ; ARA II : 13 études, 82 383 patients)</p> <p>Groupe traité SAAR : 71 401 Groupe contrôle : 87 597</p> <p>Caractéristiques des patients à l'inclusion : Age moyen : 67 ans (étendue des moyennes des essais : 59 – 84) Hommes : 58 % PAS moyenne : 153 mmHg (étendue des moyennes des essais : 135 – 182 mmHg) 91 % des patients hypertendus selon la définition utilisée dans chaque essai.</p> <p>Mortalité toutes causes (20 essais) Durée moyenne du suivi : 4,3 ans Taux d'incidence : Gpe traité SAAR : 20,9 décès/ 1 000 patients-années (PA) Gpe contrôle : 23,3 décès/ 1 000 PA HR : 0,95 (IC 95 % : 0,91 – 1,00) $p = 0,032$ (hétérogénéité faible non significative $I^2 : 15 % ; p = 0,27$) Pas d'asymétrie du funnel plot</p> <p>Mortalité cardio-vasculaire (16 essais) Durée moyenne du suivi : 4,3 ans Taux d'incidence : Gpe traité SAAR : 8,7 décès/ 1 000 patients-années (PA) Gpe contrôle : 10,1 décès/ 1 000 PA HR : 0,93 (IC 95 % : 0,88 – 0,99) $p = 0,018$ (hétérogénéité faible non significative $I^2 : 23 % ; p = 0,19$) Pas d'asymétrie du funnel plot</p> <p>Analyse en sous-groupes IEC et ARA II Mortalité toutes causes IEC (7 essais) Gpe traité : 20,4 <i>versus</i> gpe contrôle : 24,2 décès/ 1 000 PA</p>

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					<p>HR : 0,90 (IC 95 % : 0,84 – 0,97) $p = 0,004$; $I^2 = 16\%$ $p = 0,31$ Mortalité toutes causes ARA II (13 essais) Gpe traité : 21,4 versus gpe contrôle : 22,0 décès/ 1 000 PA HR : 0,99 (IC 95 % : 0,94 – 1,04) $p = 0,68$; $I^2 = 0\%$ $p = 0,63$ Différence significative d'effet des IEC et des ARA II sur la mortalité toutes causes : p interaction : 0,036</p>
Savarese <i>et al.</i> , 2013 (38)	Évaluer l'effet des IEC et des ARA II sur un critère de jugement composite et sur la mortalité toutes causes	<ul style="list-style-type: none"> - Bases : Medline, Cochrane database, ISI Web of Sciences, SCOPUS - Fin de la période de recherche : juin 2012 - pas de restrictions de langue 	<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des études par 2 relecteurs - Type d'études : essais contrôlés randomisés en double aveugle - Populations : patients ayant une HTA (exclut les patients ayant une insuffisance cardiaque) - Interventions évaluées : traitement par ACE ou ARA II comparés à un placebo 	<p>Composite (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, AVC) et mortalité toutes causes</p> <p>Chaque critère du composite, apparition d'une insuffisance cardiaque, d'un diabète</p>	<p>Méta-analyses selon un modèle aléatoire</p> <p>Au total, 25 articles correspondant à 26 essais inclus dans l'étude (108 212 patients) Comparaison IEC vs placebo : 13 essais (53 791) Comparaison ARA II vs placebo : 13 essais (54 421) Durée moyenne du suivi : 3,68 ans (2 à 6,5)</p> <p>Caractéristiques des patients à l'inclusion : Âge moyen des patients : IEC : 58,3 ans, ARA II : 57,7ans Hommes : IEC : 74 % ; ARA II : 56 % ($p < 0,05$) Comparaison du groupe placebo IEC et du groupe placebo ARA II : pas de différence sur le taux d'incidence du composite, la mortalité toutes causes, la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'un diabète.</p> <p>Effets des IEC : Diminution significative du risque de survenue du composite : OR : 0,830 (IC 95 % : 0,744 – 0,927) $p = 0,002$; hétérogénéité significative $I^2 = 62\%$ $p = 0,002$ Diminution significative de la mortalité toutes causes : OR : 0,908 (IC 95 % : 0,845 – 0,975) $p = 0,008$; hétérogénéité faible NS $I^2 = 7,8\%$ $p = 0,368$ Critères du composite : - diminution non significative de la mortalité cardio-vasculaire : OR : 0,896 (IC 95 % : 0,783 – 1,026) $p = 0,112$; hétérogénéité NS $p = 0,087$ - diminution significative du risque d'infarctus du myocarde : OR : 0,811 (IC 95 % : 0,748 – 0,879) $p < 0,001$; hétérogénéité NS $p = 0,438$ - diminution significative du risque d'AVC : OR : 0,796</p>

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					<p>(IC 95 % : 0,682 – 0,928) $p = 0,004$; hétérogénéité NS $p = 0,115$</p> <p>Diminution significative de survenue d'une insuffisance cardiaque : OR : 0,789 (IC 95 % : 0,686 – 0,908) $p = 0,001$; hétérogénéité NS $p = 0,252$</p> <p>Apparition d'un diabète : OR : 0,851 (IC 95 % : 0,749 – 0,965) $p = 0,012$; hétérogénéité NS $p = 0,069$</p> <p>Effets des ARA II :</p> <p>Diminution significative du risque de survenue du composite : OR : 0,920 (IC 95 % : 0,869 – 0,975) $p = 0,005$; hétérogénéité NS $I^2 = 0$ $p = 0,686$</p> <p>Pas d'effet significatif sur la mortalité toutes causes : OR : 1,006 (IC 95 % : 0,941 – 1,075) $p = 0,866$; hétérogénéité NS $I^2 = 0$ % $p = 0,633$</p> <p>Critères du composite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas d'effet significatif sur la mortalité cardio-vasculaire : OR : 1,033 (IC 95 % : 0,847 – 1,26) $p = 0,748$; hétérogénéité significative $p = 0,012$ - diminution non significative du risque d'infarctus du myocarde : OR : 0,903 (IC 95 % : 0,803 – 1,015) $p = 0,086$; hétérogénéité NS $p = 0,42$ - diminution significative du risque d'AVC : OR : 0,900 (IC 95 % : 0,830 – 0,977) $p = 0,011$; hétérogénéité NS $p = 0,469$ <p>Pas d'effet significatif sur l'apparition d'une insuffisance cardiaque : OR : 0,892 (IC 95 % : 0,761 – 1,046) $p = 0,159$; hétérogénéité NS $p = 0,188$</p> <p>Apparition d'un diabète : OR : 0,855 (IC 95 % : 0,798 – 0,915) $p < 0,001$; hétérogénéité NS $p = 0,819$</p>

Annexe 5. Traitement spécifique après un IC ou un AIT associé à une fibrillation atriale non valvulaire

Tableau 27. Présentation des RBP internationales sur la prise en charge de la fibrillation atriale

Promoteur, pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Date de début et de fin de la recherche documentaire	Stratégie de recherche	Critères de sélection des études	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Commentaires
<i>European Society of Cardiology, Europe, 2012 (159)</i>	<i>2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation</i>	NR	NR	NR	Groupe de travail + groupe de lecture	NR	Déclaration des conflits d'intérêts * Modalités de réalisation NR
<i>American Heart Association / American Stroke Association, Etats-Unis, 2012 (200)</i>	<i>Oral Anti-thrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation</i>	NR	NR	NR	Groupe de travail + groupe de lecture	NR	Déclaration des conflits d'intérêts OK Modalités de réalisation NR
<i>American College of Cardiology Foundation / American Heart Association, Etats-Unis, 2011 (210)</i>	<i>2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran)</i>	NR	NR	NR	Groupe de travail + groupe de lecture	NR	Actualisation de recommandations de 2006 sur le dabigatran en raison de la publication de l'étude RE-LY Déclaration des conflits d'intérêts OK Modalités de réalisation NR Mise à jour en 2012 Non retenue
<i>European Society of Cardiology, Europe, 2010 (404)</i>	<i>Guidelines for the management of atrial fibrillation</i>	NR	NR	NR	Groupe de travail + groupe de lecture	NR	Déclaration des conflits d'intérêts OK Modalités de réalisation NR Actualisée en 2012 Non retenue

Tableau 28. Présentation des RBP internationales sur les antithrombotiques

Promoteur, pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Date de début et de fin de la recherche documentaire	Stratégie de recherche	Critères de sélection des études	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Commentaires
<i>American College of Chest Physicians, États-Unis, 2012 (158)</i>	<i>Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke - 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</i>	Janvier 2005 – novembre 2009	Bases : Medline, the Cochrane Library, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects Mots clés : NR	Revue systématique Essais contrôlés randomisés, études observationnelles (études de cohortes, études cas-témoins, séries de cas)	Oui, groupe de travail pluridisciplinaire	Cotation des valeurs et préférences des membres du groupe de travail informés par une revue systématique sur le sujet	Déclaration des conflits d'intérêts OK
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Écosse, 2013 (157)</i>	<i>Antithrombotics: indications and management</i>	2003-2009	Bases : Medline, Embase, Cinhal, PsycInfo, the Cochrane Library Mots-clés NR	NR	Oui groupe de travail pluridisciplinaire (hématologues, cardiologue, radiologues, médecin généraliste, chirurgien orthopédique, médecine maternelle et fœtale, anesthésiste, pneumologue, infirmières, pharmacien) + relecture externe	Oui (groupe de travail + participation à la consultation publique)	Gestion des conflits d'intérêts ?

* pour les recommandations de l'European Society of Cardiology, 2012, parmi les 8 personnes qui ont participé au groupe de travail, 7 avaient des liens d'intérêts avec deux ou avec trois firmes produisant des ACO non AVK (Bayer, Boeringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb/Pfizer)

Tableau 29. Recommandations sur la prévention de la récurrence de l'AVC dans la fibrillation atriale non valvulaire abordant les ACO non AVK et publiées depuis 2008

Promoteur	Recommandation	Grade	Lien d'intérêts
La stratégie	Prévention de l'AVC récidivant chez des patients ayant une FA non valvulaire.		4 des 143

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation
DOCUMENT DE TRAVAIL : CONFIDENTIEL – NE PAS DIFFUSER

Promoteur	Recommandation	Grade	Lien d'intérêts
canadienne de l'AVC, 2010 (17)	i. Un traitement anticoagulant (warfarine ou dabigatran) par voie orale devrait être instauré chez des patients avec FA qui ont eu un AIT dès que l'imagerie du cerveau a exclu la présence d'une hémorragie intracrânienne ou d'un infarctus volumineux (niveau de preuve B).		personnes qui ont participé à l'élaboration et à l'examen des recommandations ont signalé un conflit d'intérêt mineur, tel que des honoraires reçus pour parler de l'AVC lors d'autres événements.
	ii. Le dabigatran est préférable à la warfarine lorsqu'un patient ayant une FA satisfait les critères d'inclusion de l'essai RELY (niveau de preuve A).		
	iii. La plupart des patients ayant eu un infarctus cérébral et ayant une FA devraient suivre un traitement anticoagulant (warfarine ou dabigatran) par voie orale (niveau de preuve A). La phase aiguë de l'hospitalisation est le moment optimal pour prendre cette décision. Le moment optimal pour l'instauration du traitement anticoagulant par voie orale après un infarctus cérébral chez un patient ayant une FA n'a pas été fixé. La pratique courante consiste à attendre de deux à 14 jours et de procéder à une nouvelle imagerie du cerveau (TDM ou IRM) afin d'éliminer toute possibilité d'hémorragie intracrânienne asymptomatique avant d'instaurer la warfarine (niveau de preuve C).		
	Pour l'essai RELY, qui porte sur le dabigatran, aucun patient dont l'AVC datait de moins de 14 jours n'a été enrôlé, ni aucun patient victime d'un AVC grave au cours des six derniers mois.		
	iv. Les préférences du patient, le degré d'incapacité, son pronostic et son état clinique général, incluant la taille de l'infarctus constatée par la neuroimagerie, peuvent être des contre-indications à un traitement anticoagulant par voie orale chez certains patients ayant eu un infarctus cérébral (niveau de preuve C).		
	v. Il n'est pas recommandé d'utiliser immédiatement un traitement anticoagulant à l'héparine/héparinoïde chez les patients avec FA présentant un infarctus cérébral (niveau de preuve A).		
<i>American Heart Association / American Stroke Association, Etats-Unis, 2012 (16)</i>	La warfarine (classe I, niveau de preuve A), le dabigatran (classe I, niveau de preuve B), l'apixaban (classe I, niveau de preuve B), et le rivaroxaban (classe IIa, niveau de preuve B) sont tous indiqués pour la prévention primaire et secondaire de l'AVC chez des patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire. Il est recommandé que le choix d'un médicament anti-thrombotique soit individualisé sur la base des facteurs de risque, du coût, de la tolérance, des préférences du patient, des interactions médicamenteuses potentielles, et des autres caractéristiques cliniques, incluant le pourcentage de temps passé dans la zone cible si le patient est traité par warfarine.	Voir ci-contre	Parmi les 8 personnes qui ont participé au groupe de travail, une a déclaré un lien d'intérêt avec Bristol-Myers Squibb
	Le dabigatran 150 mg x 2/jour est une alternative efficace à la warfarine pour la prévention primaire et secondaire de l'AVC chez des patients ayant une FA non valvulaire et au moins un facteur de risque supplémentaire et qui ont une clairance de la créatinine > 30 ml/min (niveau de preuve B)	I	
	Sur la base des données pharmacocinétiques, l'utilisation du dabigatran 75 mg x 2/jour peut être envisagée chez des patients ayant une FA et au moins un facteur de risque supplémentaire et qui ont une clairance de la créatinine entre 15 et 30 ml/min, mais son efficacité et sa sécurité ne sont pas établies (niveau de preuve C)	IIb	
	En l'absence de données à l'appui de l'utilisation du dabigatran chez des patients ayant une insuffisance rénale plus sévère, le dabigatran n'est pas recommandé chez des patients ayant une clairance de la créatinine < 15 ml/min (niveau de preuve C)	III	

Promoteur	Recommandation	Grade	Lien d'intérêts
	L'apixaban 5 mg x 2/jour est une alternative efficace à l'aspirine chez des patients ayant une FA non valvulaire jugés inéligibles pour un traitement par AVK et qui ont au moins un facteur de risque supplémentaire et pas plus d'une des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids \leq 60 kg, ou créatininémie \geq 1,5 mg/100 ml (niveau de preuve B)	I	
	Bien que sa sécurité et son efficacité ne soient pas établies, l'apixaban 2,5 mg x 2/jour peut être envisagé comme une alternative à l'aspirine chez des patients ayant une FA non valvulaire jugés inéligibles pour un traitement par AVK et qui ont au moins un facteur de risque supplémentaire et plus de deux des critères suivants : âge \geq 80 ans, poids \leq 60 kg, ou créatininémie \geq 1,5 mg/100 ml (niveau de preuve C)	IIb	
	L'apixaban 5 mg x 2/jour est une alternative relativement bien tolérée et efficace par rapport à la warfarine chez des patients ayant une FA non valvulaire jugés éligibles pour un traitement par AVK qui ont au moins un facteur de risque supplémentaire et pas plus d'une des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids \leq 60 kg, ou créatininémie \geq 1,5 mg/100 ml (niveau de preuve B)	I	
	Bien que sa sécurité et son efficacité ne soient pas établies, l'apixaban 2,5 mg x 2/jour peut être envisagé comme une alternative à la warfarine chez des patients ayant une FA non valvulaire jugés éligibles pour un traitement par AVK et qui ont au moins un facteur de risque supplémentaire et plus de deux des critères suivants : âge $>$ 80 ans, poids $<$ 60 kg, ou créatininémie $>$ 1,5 mg/100 ml (niveau de preuve C)	IIb	
	L'apixaban ne devrait pas être utilisé si la clairance de la créatinine est $<$ 25 ml/min (niveau de preuve C)	III	
	Chez des patients ayant un FA non valvulaire qui sont à risque modéré ou élevé d'AVC (antécédent d'AIT, d'AVC, ou d'embolie systémique ou \geq deux facteurs de risque supplémentaire), le rivaroxaban 20 mg/jour est raisonnable comme alternative à la warfarine (niveau de preuve B)	IIa	
	Chez des patients ayant une insuffisance rénale et une FA non valvulaire et qui sont à risque modéré ou élevé d'AVC (antécédent d'AIT, d'AVC, ou d'embolie systémique ou \geq deux facteurs de risque supplémentaire), ayant une clairance de la créatinine de 15 à 50 ml/min, une dose de 15 mg/jour de rivaroxaban peut être envisagée ; cependant, son efficacité et sa sécurité ne sont pas établies (niveau de preuve C)	IIb	
	Le rivaroxaban ne devrait pas être utilisé si la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min (niveau de preuve C)	III	
	La sécurité et l'efficacité d'associer dabigatran, rivaroxaban ou apixaban à un antiagrégant plaquettaire n'est pas établie (niveau de preuve C)	IIb	
<i>Royal College of Physicians, Royaume-Uni, 2012 (15)</i>	Chez des patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT associé à une FA paroxystique, persistante ou permanente (valvulaire ou non valvulaire) le traitement standard recommandé est un traitement anticoagulant.		Parmi les 39 personnes qui ont participé au groupe de travail 5 avaient des liens d'intérêts avec une ou
	Il est recommandé un traitement anticoagulant par warfarine à dose ajustée pour obtenir un INR entre 2 et 3 et un pourcentage de temps passé dans la zone cible $>$ 72 %. Si une instauration rapide est nécessaire, il est recommandé de faire précéder le traitement par AVK d'un traitement par HBPM, ou d'utiliser un inhibiteur direct de la thrombine ou un inhibiteur du facteur Xa.		
	Chez un patient ayant un AVC cardioembolique pour lequel un traitement par warfarine est considéré inadapté, une des trois options suivantes devrait être envisagée :		

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation
DOCUMENT DE TRAVAIL : CONFIDENTIEL – NE PAS DIFFUSER

Promoteur	Recommandation	Grade	Lien d'intérêts
	<ul style="list-style-type: none"> Pour des patients ayant des contre indications absolues à un traitement anticoagulant (par exemple, saignement inexpliqué) il n'est pas recommandé d'utiliser un traitement antiagrégant plaquettaire à la place ; Pour des patients ayant des contre indications relatives à un traitement anticoagulant, il est recommandé de prendre des mesures pour réduire le risque de saignement, en utilisant un outil tel que l'HAS-BLED (annexe 6, tableau 35) pour identifier des facteurs de risque modifiables. Si après une intervention sur des facteurs de risque pertinents, le risque de saignement est considéré trop élevé pour un traitement anticoagulant, il n'est pas recommandé d'utiliser un traitement antiplaquettaire à la place. <i>Dans certains cas, une fermeture de l'appendice auriculaire gauche peut être adaptée.</i> Pour des patients chez lesquels un traitement par warfarine s'est révélé impossible ou mal contrôlé, ou en cas d'intolérance à la warfarine, il est recommandé d'utiliser un inhibiteur direct de la thrombine ou un inhibiteur du facteur Xa. 		plusieurs firmes produisant des ACO non AVK (Bayer, Boeringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013 (157)	Chez tous les patients ayant une FA non valvulaire et un score de CHADS2 ou CHA2DS2-VASC score (annexe 6, tableau 33 et 34) ≥ 1 (un ou plus d'un facteur de risque cliniquement pertinents), il est recommandé d'envisager un traitement par warfarine (INR cible 2-3) ou un ACO non AVK. Il est recommandé d'évaluer et de discuter annuellement avec le patient la balance bénéfices-risques d'un traitement anticoagulant, en prenant en compte la préférence du patient.	A	Non disponibles dans le rapport mis en ligne
	Il est recommandé d'envisager un traitement antiagrégant plaquettaire seulement quand la warfarine ou un des ACO non AVK ont été écartés.	A	
	Chez des patients ayant une FA non valvulaire, l'association aspirine et warfarine n'est pas recommandée. Si la warfarine est indiquée pour une FA à risque modéré ou élevé, il est recommandé de l'utiliser seule même avec une maladie cardiovasculaire stable associée.	A	
	Le dabigatran exilate peut être considéré comme une alternative à la warfarine dans la prise en charge des patients ayant une FA non valvulaire avec un ou plus d'un facteur de risque d'AVC (1+)	A	
	En choisissant le dabigatran exilate, il est recommandé de considérer : <ul style="list-style-type: none"> Le relatif manque d'expérience d'utilisation à long terme comparé aux AVK ou à l'aspirine ; L'absence d'antidote ; La plus grande fréquence de saignements gastro-intestinaux, en particulier à la dose la plus forte et chez des sujets âgés ; Les données limitées d'utilisation chez des patients de poids extrêmes et chez ceux ayant une insuffisance rénale ou hépatique. 	BP	
Le rivaroxaban peut être considéré comme une alternative à la warfarine dans la prise en charge des patients ayant une	A		

Promoteur	Recommandation	Grade	Lien d'intérêts
	FA non valvulaire avec un ou plus d'un facteur de risque d'AVC (1+)		
	En choisissant le rivaroxaban, il est recommandé de considérer : <ul style="list-style-type: none"> Le relatif manque d'expérience d'utilisation à long terme comparé aux AVK ou à l'aspirine ; Le manque d'expérience de la disparition de l'effet anticoagulant chez des patients recevant un concentré de complexe prothrombinique ; La plus grande fréquence de saignements gastro-intestinaux, en particulier à la dose la plus forte et chez des sujets âgés ; Les données limitées d'utilisation chez des patients de poids extrêmes et chez ceux ayant une insuffisance rénale ou hépatique. 	BP	
<i>American College of Chest Physicians, États-Unis, 2012 (158)</i>	Chez des patients ayant un antécédant d'infarctus cérébral ou d'AIT et une FA incluant une FA paroxystique, les auteurs recommandent un traitement anticoagulant oral :		1 parmi les 13 auteurs des recommandations a déclaré un conflit d'intérêt avec une firme produisant un ACO non AVK (Boehringer Ingelheim)
	<ul style="list-style-type: none"> par rapport à l'absence de traitement antithrombotique ; 	1A	
	<ul style="list-style-type: none"> par rapport à l'aspirine ; 	1B	
	<ul style="list-style-type: none"> par rapport à une association aspirine et clopidogrel. 	1B	
	Chez ces même patients, ils suggèrent un traitement anticoagulant oral par dabigatran 150 mg x 2 / j par rapport à un traitement par AVK à dose ajustée (INR 2-3)	2B	
Chez des patients ayant un antécédant d'infarctus cérébral ou d'AIT et une FA incluant une FA paroxystique pour lesquels un traitement anticoagulant oral n'est pas indiqué ou qui choisissent de ne pas prendre un traitement anticoagulant oral (pour des raisons autres qu'un risque d'hémorragie majeure), les auteurs recommandent une association aspirine et clopidogrel par rapport à l'aspirine seule	1B		

Tableau 30. Anticoagulants oraux non AVK utilisables en cas de fibrillation atriale chez l'adulte – Avis de la Commission de la transparence

Famille	DCI	Nom commercial	Date de l'avis	SMR/ASMR	Indication remboursable – place dans la stratégie thérapeutique	Précautions d'emplois
Inhibiteur direct de la thrombine	Dabigatran etexilate	Pradaxa® 110 mg Pradaxa® 150 mg	29/02/12	SMR important ASMR V	<p>Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique - fraction d'éjection du ventricule gauche < 40% - insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA) - âge ≥ 75 ans ou ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle <p>Posologie AMM : 150 mg X 2/ j sauf si âge ≥ 75 ans ou sur-risque hémorragique : 110 mg X 2/ j</p> <p>Les patients qui seraient le plus à même de bénéficier du dabigatran sont ceux ayant un risque thromboembolique important ou chez lesquels le contrôle de l'INR (cible INR : 2 à 3) n'est pas obtenu sous AVK.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - activité anticoagulante dose-dépendante prédictible - pas de nécessité, ni de possibilité de surveillance biologique de l'hémostase (pas de contrôle de l'INR) - pas d'antidote connu - surveillance attentive de la fonction rénale (clairance de la créatinine) notamment chez les patients fragilisés (grand-âge, comorbidités importantes, risque hémorragique \uparrow notamment) - risque de surdosage en dabigatran en cas de co-administration avec les inhibiteurs puissants de la P-gp (amodiarone, verapamil, quinidine) - utiliser avec prudence chez les patients à risque hémorragique, notamment en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la creat 30-50 ml/min), d'âge ≥ 75 ans, de poids < 50 kg ou d'association à un inhibiteur de P-gp - contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/min - association antiagrégant plaquettaire + dabigatran : \uparrow risque hémorragique
Inhibiteur du facteur Xa	Rivaroxaban	Xarelto® 15 mg Xarelto® 20 mg	14/03/12	SMR important ASMR V	<p>Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance cardiaque congestive - hypertension artérielle - âge ≥ 75 ans - diabète - antécédent d'AVC ou d'AIT 	<ul style="list-style-type: none"> - activité anticoagulante dose-dépendante davantage prédictible que celle des AVK - pas de possibilité de surveillance biologique de l'hémostase (pas de contrôle de l'INR) - pas d'antidote connu - peut être prescrit en cas d'insuffisance rénale modérée à la posologie de 15 mg/j, non recommandé en cas de clairance de la créatinine < 15 ml/min - utilisation non recommandée chez les patients traités par inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la

Famille	DCI	Nom commercial	Date de l'avis	SMR/ASMR	Indication remboursable – place dans la stratégie thérapeutique	Précautions d'emplois
					Posologie AMM : 20 mg X 1/ j ou 15 mg X 1/j en cas d'insuffisance rénale modérée Les patients qui seraient le plus à même de bénéficier du rivaroxaban sont ceux ayant un risque thromboembolique important ou chez lesquels le contrôle de l'INR (cible INR : 2 à 3) n'est pas obtenu sous AVK.	P-gp du fait du sur-risque de saignement - non évalué et à ne pas utiliser chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques
Inhibiteur du facteur Xa	Apixaban	Eliquis® 2,5 mg	12/06/13	SMR important ASMR V	Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et ayant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II) Les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier de l'apixaban, comme du rivaroxaban et du dabigatran, sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous AVK	Voir résumé des caractéristiques du produit (EMA)

AIT : accident ischémique transitoire ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; AVC : accident vasculaire cérébral ; FA : fibrillation atriale ; SMR : service médical rendu.

Tableau 31. Essais randomisés concernant les anticoagulants oraux non AVK en cas de fibrillation atriale non valvulaire

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
RE-LY (<i>Ran-domized Evalua-tion of Long-term Anticoagulation</i>), 2009 (184, 405)	Étude comparative randomisée multi-centrique internationale (951 centres dans 44 pays dont la France), en 3 gp parallèles (dabi-gatran 110X2, dabigatran 150X2, warfarine), en ouvert pour la warfarine avec évaluation en aveugle des résultats Etude de non infériorité (limite de non infériorité 1,46). Analyse de supé-	Inclusion (n=18113) : patients ≥ 18 ans avec FA non valvulaire documentée et au moins un autre facteur de risque d'AVC (atcd d'AVC, d'AIT ou d'ES, FEVG ≤ 40%, insuff. card. sympto (NYHA ≥ 2), âge ≥ 75 ans, âge ≥ 65 ans + diabète, coronaropathie ou HTA) Exclusion : - atteinte valvulaire sévère et/ou prothèse valvulaire - AVC récent < 2 sem ou AVC sévère invali-dant < 6 mois	Gp dabigatran 220 (DG 220) : 110 mg X2 n=6015 Gp dabigatran 300 (DG 300) : 150 mg X2 n=6076 Gp warfa-rine (W) : 1 à 5 mg ajusté pour obtenir un INR entre 2 et 3 n=6022	Principal : taux AVC (isch. ou hémorr.) ou ES Autres critères : - taux de chacun des composants du critère principal - mortalité de toute cause et de cause vasculaire - taux IDM ¹⁰ , embolie pulm., AIT, hospitalisa-tions - taux d'hémorragie majeure	Suivi médian : 2 ans Perdus de vue : n = 20 (0,1 %) Taux d'arrêt du ttt à 1 et 2 ans plus élevés sous DG 220 et 300 que sous W (à 2 ans, respectivement 20,7 %, 21,2 % et 16,6 %, p<0,001) Analyse en ITT Critère principal (AVC ou embolie systémique) : - taux dans les gp DG 220, DG 300 et W : 1,53%/an, 1,11%/an et 1,69%/an - DG 300 vs W : réduction de 34% du taux d'AVC ou d'ES, non infériorité et supériorité démontrées (RR=0,66, IC95 % 0,53-0,82, p<0,001 pour non infériorité et supériorité) - DG 220 vs W : non infériorité démon-trée (RR=0,91, IC95 % 0,74-1,11,	Financement : Boe-hringer Validité interne : - randomisation adé-quate - étude en ouvert - résultats per proto-cole non présentés (concernant l'analyse de non infériorité) - groupes comparables à l'entrée dans l'étude Validité externe : - exclusion AVC récent < 2 sem ou AVC sévère invalidant < 6 mois

¹⁰ Définition d'un infarctus du myocarde : selon qu'une angioplastie coronaire percutanée ou qu'un pontage coronarien a été réalisé, la définition du critère infarctus du myo-carde est la suivante :

- Un patient n'ayant pas eu d'angioplastie coronaire percutanée ou de pontage coronarien doit remplir au moins deux des trois critères suivants :
- douleur thoracique sévère prolongée typique ou signes ECG évocateurs d'un infarctus du myocarde (par exemple : modifications de ST ou inversion de l'onde T),
- augmentation de la troponine ou de la créatine kinase MB (CKMB) au dessus de la limite supérieure de la normale (LSN), ou si CKMB était augmentée à l'inclusion, ré-augmentation > 50 % au-dessus du niveau précédent,
- développement d'ondes Q significatives dans au moins 2 dérivation ECG adjacentes ;
- Après une angioplastie coronaire percutanée (dans les 24 h), augmentation de la troponine ou de CKMB > 3x LSN ou si CKMB était augmentée à l'inclusion, ré-augmentation à plus de 3x LSN et augmentation > 50 % au-dessus du niveau précédent, et/ou développement d'ondes Q significatives dans au moins 2 dérivation ECG adjacentes ;
- Après un pontage coronarien (dans les 72 h), augmentation de la CKMB > 5x LSN ou si CKMB était augmentée à l'inclusion, ré-augmentation à plus de 5x LSN et aug-mentation > 50 % au-dessus du niveau précédent, et/ou développement d'ondes Q significatives dans au moins 2 dérivation ECG adjacentes ;
- Un infarctus du myocarde silencieux peut être diagnostiqué rétrospectivement sur l'apparition d'ondes Q significatives entre deux visites.
- Un infarctus du myocarde peut aussi être découvert à l'autopsie.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	<p>riorité si non infériorité démontrée.</p> <p>Randomisation centralisée, stratification selon un ttt antérieur ou non par AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> - conditions associées avec une augmentation du risque hémorr. - utilisation d'anticoagulants pour une autre raison que la FA - insuff. rénale sévère (clairance créat < 30 l/min) - pathol. hépatique active - grossesse 		<ul style="list-style-type: none"> - bénéfique clinique net = critère composite taux décès (toute cause), AVC, ES, embolie pulm., IDM ou hémorr. majeure 	<p>p<0,001) mais pas de supériorité</p> <p>Autres critères</p> <ul style="list-style-type: none"> - moins d'AVC hémorragiques sous DG 220 (réduction de 69%) ou DG 300 (réduction de 74%) que sous W - moins d'AVC ischémiques (réduction de 24%), d'AVC invalidants ou mortels (réduction de 34%) sous DG 300 que sous W (mais pas de différence entre DG 220 et W) - pas de différence de mortalité de toute cause ou de taux d'ES entre les groupes - plus d'IDM¹¹ sous DG 300 que sous W (0,74 et 0,53%/an, RR 1,38, IC95 % 1,00 à 1,91 ; p=0,048) augmentation IDM non significative pour le DG 220 (0,72 vs 0,53 %/an, RR 1,35 IC95 % : 0,98–1,87 ; p = 0.07 - bénéfique clinique net : supériorité du DG 300 vs W (RR=0,91, IC95 % 0,82-1,00, p=0,04) - pas d'interaction entre les effets du DG 220 ou 300 et la prise ou non d'AVK à l'inclusion, le sexe, la clairance de la créat, le CHADS2, l'atcd d'AVC ou d'AIT <p>Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> - principaux effets secondaires du DG 220 ou 300 : hémorragies (17,4% des patients), dyspepsie (11,6%), dyspnée (9,4%), vertiges (8,2%), œdème périph (7,9%), diarrhée (6,4%) - moins d'hémorragies majeures¹² dans le gp DG 220 que sous W mais pas de 	<ul style="list-style-type: none"> - à l'inclusion . âge moyen : 71 ans, 43,5 % ≥ 75 ans . sexe : 63,6 % d'hommes . 49,6 % des patients avaient pris des AVK pendant plus de 2 mois, 39,7 % étaient sous aspirine, 12 % sous amiodarone (<i>interaction avec le dabigatran</i>) . CHADS2 score moyen : 2,1 (34 % à 1 ; 36 % à 2-3 ; 30 % de 4 à 6) . antécédent d'IC ou d'AIT : 20 % . HTA : 79 % <p>Commentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation d'aspirine (< 100 mg/j) ou autre AAP durant l'étude : 20 % (dans chaque gp) - chez les patients sous warfarine, INR dans la zone thérapeutique 64 % du temps en moyenne

¹¹ Donnée issues de l'avis de la CT du 29/02/2012 : l'augmentation du nb d'IDM sous DG 300 est apparue dès 3 mois de ttt et jusqu'à 23 mois de suivi, pas d'effet dose ni sous groupe à risque identifié.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
					<p>différence entre DG 300 et W - moins d'hémorragies majeures¹³ mettant en jeu le pronostic vital sous DG 220 ou DG 300 que sous W - plus d'hémorragies gastrointestinales majeures (mettant en jeu ou non le pronostic vital) dans le gp DG 300 que sous W (1,51 et 1,02%/an, RR=1,50, IC95 % 1,19-1,89, p<0,001) - plus de dyspepsie sous DG que sous W (p<0,001)</p> <p>DG 220 vs DG 300 - supériorité démontrée sur le critère principal pour DG 300 vs DG 220 (RR=0,73, IC95 % 0,58-0,91, p=0,005) - moins d'AVC (isch ou hémorr), d'AVC hémorragiques, d'AVC invalidants sous DG 300 que sous DG 220 - moins d'hémorragies gastrointestinales majeures sous DG 220</p>	
ROCKET AF (<i>Rivaroxaban versus Warfarine in Nonvalvular Atrial Fibrillation</i>), 2011 (193)	Étude comparative randomisée multicentrique internationale (1178 centres dans 45 pays dont la France), en 2 gp parallèles (rivaroxaban et warfarine), en double aveugle et double placebo	Inclusion (n=14 264) : patients avec FA non valvulaire documentée avec : - atcd d'AVC ou d'AIT ou d'ES - ou au moins 2 des facteurs de risque suivant : insuff. card. sympto ou FEVG ≤ 35%, HTA, âge ≥ 75 ans, diabète (CHADS2	Gp rivaroxaban (R) + placebo : 20 mg/j (1 dose/j) (15 mg/j si clairance creat entre 30 et 49 ml/min) n= Gp warfarine (W) +	Cri- tère principal : taux AVC (isch. ou hémorr.) ou ES Autres critères : - AVC, ES ou mortalité cardiovasculaire - AVC, ES, mortalité cardio-	Suivi médian : 2 ans Perdus de vue : n = 32 (0,2 %) Taux d'arrêt du ttt 23,7 % et 22,2 % dans les gp R et W Critère principal (AVC ou embolie systémique) : - non infériorité démontrée en PP : taux dans les gp R et W : 1,7 et 2,2%/an, HR=0,79, IC95 % 0,66 à 0,96, p<0,001)	Financement : Johnson and Johnson et Bayer Validité interne : - randomisation adéquate - double aveugle double placebo - analyse <i>per protocole</i> et en intention de traiter adéquate pour

¹² Hémorragie majeure définie par une diminution du taux d'Hb d'au moins 2g/dl, transfusion d'au moins 2 concentrés de globules rouges, ou saignement symptomatique dans un organe ou un espace critiques (intracrânien : intracérébral, sous-dural ; extra-crânien : gastro-intestinal, autre).

¹³ Hémorragie majeure définie par une diminution du taux d'Hb d'au moins 5 g/dl, transfusion d'au moins 4 concentrés de globules rouges, ou l'administration d'agents inotropes, ou saignement nécessitant une chirurgie.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	<p>Etude de non infériorité (limite de non infériorité 1,46). Analyse de supériorité si non infériorité démontrée.</p> <p>Randomisation centralisée, stratification non renseignée</p> <p>Analyse PP et ITT</p>	<p>score ≥ 2)</p> <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sténose mitrale sévère, prothèse valvulaire, cardioversion planifiée, FA transitoire - conditions associées avec une augmentation du risque hémorr., chirurgie planifiée, thrombopénie, HTA non contrôlée - AVC récent datant de moins de 2 semaines ou AVC sévère invalidant dans les 3 mois précédents, AIT dans les 3 jours avant randomisation - utilisation d'anticoagulants pour une autre raison que la FA - ttt par aspirine (> 100 mg/j) ou par association aspirine/thienopyridine, par AAP en IV ou fibrinolytiques, rifampicine, AINS, ketokonazole, inh protéase - insuff. rénale sévère (clairance créat < 30 l/min) - grossesse 	<p>placebo : ajusté pour obtenir un INR entre 2 et 3 n=</p>	<p>vasculaire ou IDM</p> <ul style="list-style-type: none"> - hémorragies majeures ou non majeures cliniquement significatives 	<p>- non infériorité confirmée en ITT : taux dans les gp R et W : 2,1 et 2,4%/an, HR=0,88, IC95 % 0,74 à 1,03, p<0,001 pour la non infériorité, p=0,12 pour la supériorité)</p> <p>Autres critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de différence significative des taux d'hémorragies majeures et ou des taux d'hémorragies majeures + non majeures cliniquement significatives dans le gp R par rapport à W - plus de pertes d'Hb > 2g et d'hémorragies nécessitant une transfusion dans le gp R que dans W - plus de saignement digestif majeur dans le gp R que dans W (3,2 et 2,2%, p<0,001) - moins d'hémorragies mortelles, d'hémorragies dans un site critique (intracranien, intrarachidien, intraoculaire, péricard, intraarticulaire, intramusculaire ou rétrospéritonéal) et d'hémorragies intracranienues dans le gp R que dans W - pas de différence significative des taux d'IDM, ni de la mortalité 	<p>l'étude de la non infériorité</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupes comparables à l'inclusion sauf IDM plus fréquent dans le gpe W 18 % vs gpe R 16,6 % ; p < 0,05 <p>Validité externe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - exclusion AVC récent datant de moins de 2 semaines ou AVC sévère invalidant dans les 3 mois précédents, AIT dans les 3 jours avant randomisation - à l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> . âge médian : 73 ans ; 40 % ≥ 75 ans . sexe : 60,3% d'hommes . 62 % des patients avaient pris des AVK et 36 % de l'aspirine . CHADS2 score moyen : 3,5 (3 % à 1, 13 % à 2 et 84 % ≥ 3) . antécédent d'IC ou d'AIT ou ES : 55 % . HTA : 90,5 % <p>Commentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients à risque plus élevé d'AVC que dans les autres études (CHADS2 moyen : 3,5) - utilisation d'aspirine (< 100 mg par jour) :

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
						34,9 % des patients dans le groupe R et 36,2 % dans le groupe W ont pris de l'aspirine à un moment durant l'étude - chez les patients sous warfarine, INR dans la zone thérapeutique 55 % du temps en moyenne
ARISTOTLE (Apixaban vs Warfarin in patients with atrial fibrillation), 2011 (191)	Étude comparative randomisée multicentrique internationale (1034 centres dans 39 pays dont la France), en 2 gp parallèles (apixaban et warfarine), en double aveugle et double placebo Etude de non infériorité (limite de non infériorité 1,38). Analyse de supériorité si non infériorité démontrée (procédure de tests séquentiels hiérarchisés prévue dans le protocole).	Inclusion (n=18 201) : patients avec FA non valvulaire documentée ou un flutter pendant au moins 2 semaines dans les 12 derniers mois + au moins un autre facteur de risque d'AVC (âge ≥ 75 ans, atcd d'AVC, d'AIT ou d'ES, insuff. card. sympto ou FEVG ≤ 40%, diabète, HTA nécessitant un ttt) Exclusion : - FA réversible, sténose mitrale modérée ou sévère - utilisation d'anticoagulants pour une autre raison que la FA	Gp apixaban (A) + placebo : 5 mg X2 (2,5 mg X2 si au moins 2 critères parmi âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou creat ≥ 133 micromol/l) n=9120 Gp warfarine (W) + placebo : ajusté pour obtenir un INR entre 2 et 3 n=9081	Critère principal : taux AVC (isch. ou hémorr.) ou ES Autres critères hiérarchisés : - taux d'hémorragie majeure ¹⁴ - mortalité de toute cause Autres critères : - IDM ¹⁵ - hémorragies majeures ou non majeures cliniquement significatives ¹⁶ , tout saignement, autre effet	Suivi médian : 1,8 an Statut vital à la fin de l'essai manquant pour 380 patients (2,1 %) : Retrait de consentement : A : n = 92 (1 %) vs W : 107 (1,2 %) Perdus de vue : A : n = 35 (0,4 %) vs W : 34 (0,4 %) Taux d'arrêt du ttt plus élevé sous W que sous A (respectivement 27,5 % et 25,3 %, p=0,001) Dose réduite de A chez 4,7% des patients du gp A et 4,4% de ceux du gp W Analyse en ITT Critère principal (AVC ou embolie systémique) : - taux dans les gp A et W : 1,27%/an et 1,65%/an - réduction de 21% du risque d'AVC ou d'ES, non infériorité et supériorité de l'apixaban démontrées (HR=0,79,	Financement : Bristol-Myers Squibb et Pfizer Validité interne : - randomisation non décrite - double aveugle double placebo - résultats per protocole non présentés (concernant l'analyse de non infériorité) - groupes comparables à l'inclusion Validité externe : - exclusion AVC < 7 jours - à l'inclusion : . âge médian : 70 ans, 31 % ≥ 75 ans . sexe : 65 %

¹⁴ Hémorragie majeure selon les critères ISTH : définie par une diminution du taux d'Hb d'au moins 2g/dl, transfusion d'au moins 2 culots globulaires, ou saignement symptomatique dans un organe critique ou saignement mortel.

¹⁵ Non défini

¹⁶ Hémorragie non majeure cliniquement significative : saignement manifeste qui ne satisfait pas les critères de saignement majeur mais qui entraîne une hospitalisation, un ttt médical ou chirurgical ou un changement de ttt anti-thrombotique

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	<p>Méthode de randomisation non renseignée, stratification selon un ttt antérieur ou non par AVK</p> <p>Analyse ITT</p>	<p>- AVC récent < 7 j</p> <p>- nécessité d'aspirine > 165 mg/j ou aspirine + clopidogrel</p> <p>- insuff. rénale sévère (clairance créat < 25 l/min)</p>		<p>secondaire, anomalie hépatique</p> <p>- bénéfique clinique net = critère composite AVC, ES, hémorr. majeure ou mortalité de toute cause</p>	<p>IC95 %, 0,66 à 0,95, p<0,001 pour la non infériorité, p=0,01 pour la supériorité)</p> <p>- moins d'AVC hémorr. sous A que sous W (réduction de 49%, p<0,001) mais pas de différence significative des taux d'AVC ischémiques ou d'ES</p> <p>- moins d'AVC mortel ou invalidant sous A que sous W (0,5 et 0,71%/an, HR=0,71, IC95 % 0,54 à 0,94)</p> <p>Autres critères hiérarchisés</p> <p>- réduction de 31% du risque d'hémorr. majeures dans le gp A (2,13 et 3,09%/an, HR=0,69, IC95 % 0,60 à 0,80, p<0,001), pas de diminution des hémorragies gastro-intestinales, réduction des hémorragies intracrâniennes ou autres</p> <p>- mortalité de toute cause plus faible dans le gp A (3,52 et 3,94%/an, HR=0,89, IC95 % 0,80 à 0,99, p=0,047) (limite de significativité)</p> <p>Autres critères :</p> <p>- IDM : 0,53 et 0,61%/an dans les gp A et W, différence non significative</p> <p>- diminution de 32% des hémorragies majeures ou non majeures cliniquement significatives dans le gp A par rapport à W</p> <p>- bénéfique clinique net supérieur pour l'apixaban (HR=0,85, IC95 % 0,78 à 0,92, p<0,001)</p> <p>- pas de différence des taux d'anomalies hépatiques entre les 2 groupes (1% d'ALAT > 3X la normale dans les 2 gp)</p>	<p>d'hommes</p> <p>. 57 % des patients avaient pris des AVK pendant plus de 1 mois, 31 % étaient sous aspirine et 2 % sous clopidogrel</p> <p>. 30,5 % sous inhibiteur calcique (nom des molécules non précisé)¹⁷</p> <p>. CHADS2 score moyen : 2,1 (34 % à 1, 35,8 % à 2 et 30,0 % ≥ 3)</p> <p>. antécédent d'IC ou d'AIT ou ES : 19,5 %</p> <p>. HTA : 87,5 %</p> <p>Commentaires :</p> <p>- 34 % de patients avec score CHADS2 à 1</p> <p>- mise en place d'un programme éducatif pour le contrôle de l'INR</p> <p>- chez les patients sous warfarine, INR dans la zone thérapeutique 62 % du temps en moyenne</p> <p>- utilisation d'aspirine durant l'étude : non abordé dans l'article</p>

¹⁷ Diltiazem : inhibiteur modéré du CYP3A4 et un faible inhibiteur de la P-gp, augmentation de 1,4 fois la valeur moyenne de l'ASC et de 1,3 fois la valeur moyenne de la Cmax de l'apixaban

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
					Recherche d'interactions - critère principal : aucune retrouvée, pas de différence selon l'utilisation préalable d'AVK, l'âge, le sexe, le pays, la fonction rénale, le CHADS2, l'atcd d'AVC ou d'AIT - hémorragies majeures : réduction des taux sous apixaban chez les patients non diabétiques et avec une insuffisance rénale modérée ou sévère	
AVERROES <i>(apixaban versus acetylsalicylic acid (ASA) to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment)</i> 2011 (192) États-Unis	Étude comparative randomisée multicentrique internationale (522 centres dans 36 pays) en deux groupes parallèles en double aveugle double placebo Étude de supériorité Randomisation centralisée Analyse ITT	Inclusion : - Patients ≥ 50 ans - ayant une FA documentée dans les 6 derniers mois avant l'inclusion ou le jour de la sélection - et au moins un facteur de risque d'AVC parmi les suivants (antécédent d'AVC ou AIT, âge ≥ 75 ans, HTA traitée, diabète traité, insuffisance cardiaque (NYHA ≥ 2 lors de l'inclusion), FEVG $\leq 35\%$, artériopathie documentée) - et qui ne pouvait pas recevoir d'AVK Exclusion : Maladies autres que la FA pour lesquelles le patient a besoin d'une anticoagulation au long cours, maladie valvulaire chirurgicale, hémorragie sérieuse dans les 6 mois ou risque de saignement élevé,	Apixaban 5 mgx2/j (dose réduite à 2,5 mg/j chez les patients ayant deux critères parmi les suivants : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg créatininémie $> 133 \mu\text{mol/l}$ Aspirine 81 à 324 mg/j	Critère principal : survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique Critères secondaires : Survenue d'hémorragie majeure, Taux d'infarctus du myocarde, Mortalité vasculaire, Mortalité toutes causes	Suivi moyen : 1,1 an Patients randomisés : 5 599 Apixaban : n = 2 808 Aspirine : n = 2 791 Arrêt prématuré de l'étude en raison d'un bénéfice de l'apixaban (supérieur au seuil prévu a priori pour la première analyse intermédiaire) confirmé 3 mois après. Arrêt du traitement à 2 ans : apixaban : 17,9 %/an aspirine : 20,5 %/an Résultats sur le critère de jugement principal : apixaban : 1,6 %/an aspirine : 3,7 %/an HR : 0,45 (IC95 % : 0,32 – 0,62) $p < 0,001$ Résultats sur les critères de jugement secondaires : Proportion d'AVC et d'infarctus cérébral significativement moindre dans le groupe apixaban ($p < 0,001$), idem pour embolie systémique ($p = 0,01$) Pas de différence sur l'infarctus du	Financement Bristol-Myers Squibb et Pfizer Validité interne : - randomisation adéquate - double aveugle double placebo - analyse en intention de traiter adéquate pour l'étude de supériorité - groupes comparables à l'inclusion Validité externe : - patients qui ne pouvaient pas recevoir d'AVK - à l'inclusion : . âge moyen : 70 ans . sexe : 59 % d'hommes . 15 % des patients étaient sous AVK et 75 % étaient sous aspirine dans le mois précédent l'inclusion

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
		<p>consommation d'alcool ou de drogue, espérance de vie < 1 an, insuffisance rénale sévère (créatininémie > 221 µmol/l ou clairance créatinine calculée < 25 ml/mn), ALAT ASAT > 2 fois la normale, bilirubine > 1,5 fois la normale, allergie à l'aspirine</p> <p>Patients prenant une thiénoopyridine non éligibles</p>			<p>myocarde, la mortalité toutes causes.</p> <p>Sécurité : pas de différence de survenue d'hémorragie majeure : apixaban : 1,4 %/an aspirine : 1,2 %/an HR : 1,13 (IC95 % : 0,74 – 1,75)</p> <p>Pas de différence non plus sur la survenue d'une hémorragie intracrânienne</p> <p>Composite AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde, mortalité vasculaire, hémorragie majeure : apixaban : 5,3 %/an aspirine : 7,2 %/an HR : 0,74 (IC95 % : 0,60 – 0,90) p = 0,003</p> <p>Analyses en sous-groupes : Pas d'interactions significatives entre les effets du traitement et les caractéristiques des patients</p>	<p>. CHADS2 moyen : 2 (36 % 0 ou 1, 37 % à 2 et 27 % ≥ 3)</p> <p>. antécédent d'AVC ou d'AIT : 14 %</p> <p>. HTA : 86 %</p> <p>Commentaires : Raisons pour lesquelles les patients ne pouvaient pas recevoir d'AVK : - 40 % des patients avaient préalablement reçu des AVK mais traitement arrêté (dans 42 % des cas car INR labile) - 43 % n'auraient pas pu avoir un INR aux intervalles prévus - 21 % parce que le score CHADS2 était de 1 - 37 % refus des AVK</p>

AAP : anti-agrégant plaquettaire ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AIT : accident ischémique transitoire ; Atcd : antécédent ; AVC : accident vasculaire cérébral ; ES : embolie systémique ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IC : infarctus cérébral ; IDM : infarctus du myocarde ; ITT : analyse en intention de traiter ; PP : analyse per protocole ; ttt : traitement

Tableau 32. Essais randomisés concernant la fermeture de l'appendice auriculaire gauche en cas de fibrillation atriale non valvulaire

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
PROTECT AF (WATCHMAN left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) study) Holmes <i>et al.</i> , 2009 (230) Reddy <i>et al.</i> , 2013 (231)	Essai contrôlé randomisé prospectif en ouvert Randomisation stratifiée par centres Assignation au groupe intervention ou au groupe contrôle (ratio : 2 : 1) selon une séquence de randomisation générée à l'avance. Système informatique centralisé accessible à l'investigateur principal et au coordonateur de l'étude après que le patient eut donné son consentement et rempli les critères d'inclusion. Saisie des initiales du patient et de sa date de naissance puis assignation du patient au groupe intervention ou au groupe contrôle Étude de non-infériorité Analyse en intention de traiter	59 centres aux États-Unis et en Europe Critères d'inclusion : Patients ≥ 18 ans ayant une FA non valvulaire paroxystique, récidivante ou permanente ayant un score CHADS ₂ ≥ 1 (c'est-à-dire au moins un des facteurs de risque suivants : ATCD d'AVC ou d'AIT, insuffisance cardiaque congestive, diabète, hypertension artérielle ou d'âge ≥ 75 ans) Critères d'exclusion : contre indications à la warfarine, comorbidités autres que la FA nécessitant une anticoagulation par AVK, thrombus de l'appendice auriculaire gauche, foramen ovale perméable avec anévrysme du septum interauriculaire et shunt droit-gauche, athérome aortique avec des éléments mobiles, sténose symptomatique de l'artère carotide et critères d'exclusion échocardiographique (TEE) non précisés	Fermeture percutanée de l'appendice auriculaire gauche avec un dispositif Watchman (Atritech) et traitement par warfarine jusqu'à J45, puis traitement par clopidogrel 75 mg + aspirine 81 à 325 mg jusqu'à 6 mois puis aspirine seule indéfiniment Groupe intervention (I) Warfarine pour la durée de l'étude (INR : 2-3) Groupe contrôle (C)	Critère principal : Composite AVC (ischémique ou hémorragique), décès (cardio-vasculaire ou inexpliqué), ou embolie systémique Critères secondaires : hémorragies majeures (intra-crânienne ou gastro-intestinale) ou complications de l'intervention (épanchement péricardique nécessitant un drainage, embolisation du dispositif, AVC péri-procédure)	Résultats de la 4ème étude intermédiaire, à 1 065 patients-années de suivi Durée moyenne de suivi : 18 mois Évalués pour éligibilité : n = 4 998 Randomisés : n = 707 Groupe contrôle : n = 244 Groupe intervention : n = 463 (implantations tentées n = 449, implantations réussies n = 408). Arrêt de la warfarine à J45 : 349 /463 (75 %) Critère principal : Groupe I : 3,0 % patients années (Intervalle de crédibilité à 95 % : 1,9 – 4,5) Groupe C : 4,9 % patients années (Intervalle de crédibilité à 95 % : 2,8 – 7,1) RR : 0,62 (Intervalle de crédibilité à 95 % : 0,35 – 1,25) Probabilité de non-infériorité de l'intervention > 99,9 % (avec limite de NI = 2,00) HR : 0,70 (Intervalle de confiance à 95 % : 0,37 – 1,32) Critères de sécurité : Groupe I : 7,4 % patients années (Intervalle de crédibilité à 95 % : 5,5 – 9,7) Groupe C : 4,4 % patients années (Intervalle de crédibilité à 95 % : 2,5 – 6,7) RR : 1,69 (Intervalle de crédibilité à 95 % : 1,01 – 3,19) Épanchement péricardique nécessitant	Conflit d'intérêts potentiel : Lien d'intérêt de Holmes, premier auteur et principal investigateur (et également concepteur de l'étude) avec la firme Atritech fabricant le dispositif Validité interne : - randomisation non centralisée - essai en ouvert - Limite de non infériorité fixée à 2,00 - Il n'y a pas eu d'analyse per protocole (concernant l'étude de non infériorité) - Groupes comparables à l'inclusion Validité externe : - à l'inclusion : - âge moyen Groupe I : 71,7 ans Groupe C : 72,7 ans - âge ≥ 75 ans Groupe I : 41 % Groupe C : 47 % - score CHADS ₂ = 1 Groupe I : 33,4 % Groupe C : 27 % - antécédent d'AIT ou infarctus cérébral Groupe I : 17,7 %

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	<p>Analyse statistique bayésienne</p> <p>Calcul de la taille de l'échantillon : Risque de base attendu : 6,15 %/an 1-β = 80 % α = 0,05</p> <p>1ère analyse intermédiaire à 600 patients-années de suivi, puis toutes les 150 patients-années supplémentaires jusqu'à un maximum de 1 500</p> <p>Limite de non infériorité : 2,00</p>				<p>un drainage : I : 4,8 % (22 patients ; drainage percutané : 15 patients ; drainage chirurgical : 7 patients) vs C : 0 % Hémorragies majeures : I : 3,5% (16 patients) vs C : 4,1 % (10 patients) Infarctus cérébral lié à l'intervention : I : 1,1 % (5 patients) vs C : 0% Embolisation du dispositif : I : 0,6 % (3 patients) vs C : 0 % AVC hémorragique : I : 0,2 % vs C : 2,5 % (6 patients)</p> <p>Résultats à 1 588 patients-années de suivi Durée moyenne de suivi : 2,3 ans - Critère composite : Groupe I : 3,0 % patients années (Intervalle de crédibilité à 95 % : 2,15 – 4,3) Groupe C : 4,3 % patients années (Intervalle de crédibilité à 95 % : 2,6 – 5,9) RR : 0,71 (Intervalle de crédibilité à 95 % : 0,44 – 1,30) Probabilité de non-infériorité de l'intervention > 0,999 (avec limite de NI = 2,00) - Critères de sécurité : Groupe I : 5,5 % patients années (Intervalle de crédibilité à 95 % : 4,2 – 7,1) Groupe C : 3,6 % patients années (Intervalle de crédibilité à 95 % : 2,2 – 5,3) RR : 1,53 (Intervalle de crédibilité à 95 % : 0,95 – 2,70)</p>	<p>Groupe C : 20,1 %</p> <p>Commentaires : - Groupe contrôle : INR dans la zone thérapeutique (2-3) 66 % du temps - Risque de base du groupe C 4,9 % patients années inférieur au risque de base attendu (6,15 % patients années) - Écarts au protocole : Groupe intervention : 12 % des patients (55/463) n'ont pas eu de dispositif implanté, et 13 % des patients (59/463) n'ont pas pu arrêter la warfarine à J45 après l'implantation Groupe contrôle : 1 % des patients (3/244) chez lesquels la warfarine n'a jamais été instaurée</p>

Annexe 6. Score CHADS2, score CHA2DS2-VASc, score de risque hémorragique HAS-BLED

Tableau 33. CHADS2 score de risque d'AVC chez les patients ayant une fibrillation atriale d'après Gage *et al.*, 2010 (170)

Lettre	Caractéristique clinique	Nombre de points
C	Insuffisance cardiaque congestive	1
H	Hypertension artérielle	1
A	Âge \geq 75 ans	1
D	Diabète	1
S	Antécédent d'AVC ou d'AIT	2

Tableau 34. CHA2DS2-VASc score de risque d'AVC et d'embolie chez les patients ayant une fibrillation atriale d'après Lip *et al.*, 2010 (406)

Lettre	Caractéristique clinique	Nombre de points
C	Insuffisance cardiaque congestive	1
H	Hypertension artérielle	1
A	Âge \geq 75 ans	2
D	Diabète	1
S	Antécédent d'AVC ou d'AIT ou d'embolie systémique	2
V	Maladie vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ou athérome de l'aorte)	1
A	Âge entre 65 ans et 74 ans	1
Sc	Sexe (féminin)	1

Tableau 35. Score hémorragique HAS-BLED d'après Pisters *et al.*, 2010 (407)

Lettre	Caractéristique clinique	Nombre de points
H	Hypertension artérielle (mal contrôlée, PAS>160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (transplantation ; dialyse ; créatininémie \geq 200 μ mol/l)	1
	Maladie hépatique (cirrhose ; bilirubinémie > 2N associée à une cytolysse > 3N)	1
S	Antécédent d'accident vasculaire cérébral	1
B	Antécédent d'hémorragie majeure ou risque hémorragique (ulcère, néoplasie, anémie, trouble de la coagulation...)	1
L	INR instable ou élevé	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments augmentant le risque hémorragique (antiagrégants plaquet-taires, anti-inflammatoires non stéroïdiens)	1
	Éthylisme	1

Annexe 7. Traitement spécifique après un IC ou un AIT associé à un infarctus du myocarde ou à une dysfonction ventriculaire gauche

Tableau 36. Essais randomisés concernant le traitement antithrombotique après un infarctus cérébral associé à dysfonction ventriculaire gauche

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure), 2009 (242)	<p>Etude comparative randomisée multicentrique (142 centres aux États-Unis, Canada et Royaume-Uni) en trois groupes parallèles en ouvert pour la warfarine, et en double aveugle double placebo pour aspirine et clopidogrel</p> <p>Hypothèses testées : - warfarine > aspirine pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs - clopidogrel > aspirine</p> <p>Randomisation centralisée, enveloppe scellée par défaut</p> <p>Analyse en intention de traiter</p> <p>Taille de l'échantillon <i>a priori</i> : 1 500 patients dans chaque groupe avec un taux d'événements annuel de 18 % et une puissance de 90 % pour détecter une différence entre les</p>	<p>Inclusion (n = 1 587) Adultes ≥ 18 ans ayant une insuffisance cardiaque symptomatique NYHA II à IV > 3 mois, avec une FeVG ≤ 35 % et en rythme sinusal (et traités par diurétique et IEC depuis au moins 2 mois (sauf intolérance)</p> <p>Critères d'exclusion : Contre-indication ou indication spécifique des médicaments testés, gestes immiments nécessitant l'arrêt ou l'utilisation des médicaments testés, insuffisance cardiaque de cause corrigible ou comorbidités sévères</p>	<p>Warfarine (avec un INR cible entre 2,5 et 3 (acceptable entre 2,0 et 3,5) (n = 540)</p> <p>Aspirine 162 mg (n = 523)</p> <p>Clopidogrel 75 mg (n = 524)</p>	<p>Critère principal : Composite mortalité toutes causes, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal</p> <p>Critères secondaire : critère principal + hospitalisation pour insuffisance cardiaque</p> <p>Sécurité : Hémorragies majeures,</p>	<p>Étude arrêtée prématurément en raison de la lenteur de l'inclusion</p> <p>Puissance de l'étude calculée <i>a posteriori</i> 41 %</p> <p>Nombre de patients randomisés : 1 587</p> <p>Durée moyenne du suivi : 1,9 an (médiane 21 mois)</p> <p>Patients sortis de l'étude pour transplantation : 13</p> <p>Perdus de vue : 76</p> <p>Statut vital inconnu pour : 23</p> <p>Arrêt du traitement : warfarine n = 110, aspirine n = 100, clopidogrel n = 102</p> <p>Résultats sur le critère principal : warfarine : 19,6 % ; aspirine : 20,7 % ; clopidogrel : 21,6 % warfarine vs aspirine : HR non ajusté : 0,98 (IC 95 % : 0,86 – 1,12) ; p = 0,77 clopidogrel vs aspirine : HR non ajusté : 1,08 (IC 95 % : 0,83 – 1,40) ; p = 0,57 warfarine vs clopidogrel : HR non ajusté : 0,89 (IC 95 % : 0,68 – 1,16) ; p = 0,39</p> <p>Mortalité toutes causes : pas de différence significative</p> <p>AVC non fatals : warfarine : 0,2 % (n = 1) ; aspirine : 1,7 % (n = 9) ; clopidogrel : 2,1 % (n = 11) Différence significative pour</p>	<p>Financement Veterans Affairs et subventions de BMS, Sanofi-Synthelabo et Dupont pharmaceutical</p> <p>Validité interne : - randomisation centralisée (enveloppe scellée par défaut) - essai en ouvert pour warfarine et double aveugle double placebo pour aspirine et clopidogrel - analyse en intention de traiter adéquate - groupes comparables à l'inclusion sauf pour diabète significativement plus fréquent dans le groupe warfarine (38 %) et moins fréquent dans le groupe clopidogrel (31 %)</p> <p>Validité externe :</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	groupes de 20 % sur le taux de survenue des événements et un risque alpha = 0,017 (ajusté pour les comparaisons des 3 paires)				<p>warfarine vs aspirine : $p = 0,0095$; et pour warfarine vs clopidogrel : $p = 0,003$</p> <p>Trois AVC non fatals ont été classés comme conversion hémorragique (1 dans chaque groupe). Tous les autres étaient non hémorragiques.</p> <p>AVC fatals : warfarine : $n = 2$; aspirine : $n = 3$; clopidogrel : $n = 1$</p> <p>Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque : warfarine : 16,5 % ($n = 89$) ; aspirine : 22,2 % ($n = 116$) ; clopidogrel : 18,5 % ($n = 97$) Pas de différence significative</p> <p>Hémorragies majeures : warfarine : 5,2 % ; aspirine : 3,6 % ; clopidogrel : 2,1 % Différence significative pour warfarine vs clopidogrel : $p = 0,0074$</p> <p>Hémorragies cérébrales : warfarine : 1,1 % ($n = 6$) ; aspirine : 0,6 % ($n = 3$) ; clopidogrel : 0,2 % ($n = 1$) Pas de différence significative</p>	<p>- âge moyen : 63 ans</p> <p>- sexe : 85 % d'hommes</p> <p>- antécédent d'IDM : 58 %</p> <p>- antécédent d'AVC : 5 %</p> <p>- NYHA II : 44 %, NYHA IV : 54 %</p> <p>- FeVG moyenne : 0,25</p> <p>Commentaires :</p> <p>- Résultat non significatif. Ne permet pas de conclure.</p> <p>- Manque de puissance de l'essai</p>
WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction), 2012 (243)	<p>Étude comparative randomisée multicentrique (168 centres dans 11 pays aux Etats-Unis, Canada, Argentine, Europe) en deux groupes parallèles, en double aveugle et double placebo</p> <p>Analyse en intention de traiter</p> <p>Taille de l'échantillon <i>a priori</i> : 2 860 erreur</p>	<p>Inclusion ($n = 2\ 305$) adultes ayant une FEVG $\leq 35\%$ et un rythme cardiaque sinusal, traités par bêta-bloquant et, inhibiteur ACE, ou si inhibiteur ACE inadapté, hydralazine et dérivés nitrés</p> <p>Critères d'exclusion : mRS > 4, fort risque de cardiopathie emboligène, indication claire de traitement par warfarine ou aspirine, ou contre</p>	<p>Warfarine (avec un INR cible entre 2,0 et 3,5) + placebo d'aspirine ($n = 1\ 142$)</p> <p><i>versus</i></p> <p>Aspirine (325 mg/j) + placebo de warfarine ($n = 1\ 163$)</p>	<p>Critère principal : composite infarctus cérébral, hémorragie intra-cérébrale, ou décès.</p> <p>Critères secondaires :</p> <p>- composite infarctus cérébral, hémorragie intra-cérébrale, décès, IDM, ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque</p>	<p>Inclusions arrêtées prématurément en raison de la lenteur du recrutement (calcul de la puissance a posteriori : 69 %)</p> <p>Durée moyenne de suivi : 3,5 ans</p> <p>Suivi des patients : 93 %</p> <p>Pas de différence entre les groupes pour le critère principal (warfarine 7,49 % <i>versus</i> aspirine 7,93 % patients-années, HR 0,93 (IC95 % : 0,79 – 1,10) et ses différents composants à l'exception de l'infarctus cérébral (warfarine 0,72 % <i>versus</i> aspirine 1,36 % patients-années, HR 0,52 (0,33 – 0,82 ; $p = 0,005$))</p> <p>Pas non plus de différence significative sur le critère secondaire composite warfarine 12,70 % <i>versus</i> aspirine 12,15 % patients-</p>	<p>Financement NINDS</p> <p>Validité interne :</p> <p>- randomisation non décrite</p> <p>- double aveugle double placebo</p> <p>- analyse en intention de traiter adéquate</p> <p>- groupes comparables à l'inclusion</p> <p>Validité externe :</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	alpha = 0,05 puissance 89 % réduction de HR de 17,8 % sur le critère principal	indication à la warfarine. Les patients NYHA classe I étaient éligibles mais ne pouvaient pas représenter plus de 20 % des patients randomisés		- hémorragies majeures	<p>années HR : 1,07 (0,93–1,23). Hémorragies majeures augmentées dans le groupe warfarine 1,78 % <i>versus</i> aspirine 0,87 % patients-années HR 2,05 (1,36 – 3,12) $p < 0,001$, avec une augmentation significative des hémorragies gastrointestinales (warfarine 0,94 % <i>versus</i> aspirine 0,94 % patients-années HR 2,10 (1,19 – 3,70) $p = 0,01$) et autres (warfarine 0,57 % <i>versus</i> aspirine 0,20 % patients-années HR 2,88 (1,30 – 6,94) $p = 0,01$), sans augmentation des hémorragies cérébrales ou intra-crâniennes</p>	<p>- âge moyen : 61 ans - sexe : 80 % d'hommes - antécédent d'IDM : 48,2 % – 48,7 % - antécédent de cardiopathie ischémique : 42,9 – 43,5 % - antécédent d'AVC ou AIT : 13,6 – 12 %</p> <p>Commentaires : Résultat non significatif ne permet pas de conclure. Manque de puissance de l'essai.</p>

Annexe 8. Traitement spécifique après un IC ou un AIT associé à des anomalies du septum interauriculaire

Tableau 37. Essais randomisés sur la fermeture d'un foramen ovale perméable après un infarctus cérébral ou un AIT associé à des anomalies du septum interauriculaire

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
RESPECT, 2013 (408)	<p>Etude prospective multicentrique contrôlée randomisée en ouvert</p> <p>Randomisation 1 : 1 en deux bras parallèles stratifiée sur le site, le traitement médical avant la randomisation, la présence d'un anévrisme du septum interauriculaire</p> <p>Étude de supériorité</p> <p>Analyse en intention de traiter (IT), analyse per protocole (PP) et selon le traitement reçu (AT)</p>	<p>Inclusion (n = 980 patients) dans 69 sites aux États-Unis et au Canada (août 2003 – décembre 2011)</p> <p>Critères d'inclusion : Adultes entre 18 et 60 ans ayant un infarctus cérébral cryptogénique et un FOP identifié par TEE</p> <p>Critères d'exclusion : mécanisme de l'AVC index autre qu'une embolisation paradoxale (maladie des gros vaisseaux, cardiopathie emboligène, infarctus lacunaire, état d'hypercoagulabilité artérielle)</p> <p>Définition d'un infarctus cérébral (nouvelle définition fondée sur l'imagerie) : déficit neurologique aigu focal d'origine ischémique présumée et dont soit les symp-</p>	<p>Fermeture du FOP (FFOP) avec <i>Amplatzer PFO Occluder</i> (<i>St Jude Medical</i>) suivie d'un traitement par aspirine 81 mg à 325 mg + clopidogrel 1 mois, puis aspirine seule 5 mois, puis anti-agrégant plaquettaire à la discrétion du site n = 499</p> <p>Traitement médical seul (TM) (aspirine, warfarine, clopidogrel, aspirin + dipyridamole LP, aspirine + clopidogrel (jusqu'en 2006)) n = 481</p>	<p>Critère principal : Composite d'infarctus cérébral non mortel, d'infarctus cérébral mortel, ou de décès précoce toute cause J45 après randomisation (ou J30 après implantation groupe FFOP)</p> <p>Critères secondaires : Fermeture complète du FOP (sur la TEE à 6 mois), Absence de récurrence d'infarctus cérébral symptomatique non mortel, Absence d'AIT</p>	<p>Durée moyenne suivie : 2,6 ans (médiane : 2,1)</p> <p>Taux de sorties de l'étude : 9,2 % gpe FFOP vs 17,2 % groupe TM</p> <p>Détail de l'intervention dans le gpe FFOP : - tentative d'implantation : 464/499 (93 %) - dispositif implanté : 462/464 (99,1 %) - implantation sans événement indésirable sérieux périprocédure (96 %)</p> <p>Résultats sur le critère principal : IT (population = 980 patients) 25 événements sont survenus, tous des infarctus cérébraux non mortels Gpe FFOP : 0,66 % patients-années Gpe TM : 1,38 % patients-années HR : 0,49 (IC95 % : 0,22 – 1,11) $p = 0,08$ PP (population = 944 patients) Gpe FFOP : 0,46 % patients-années Gpe TM : 1,30 % patients-années HR : 0,37 (IC95 % : 0,14 – 0,96) $p = 0,03$ Analyse en sous-groupe : pas d'interaction entre le traitement et la présence ou non d'un anévrisme du septum interauriculaire ($p = 0,10$), ou entre le traitement et la taille du shunt ($p = 0,07$),</p> <p>À 6 mois : fermeture complète (shunt coté 0) : 72,2 % ; shunt 0 ou 1 : 93,5 %</p>	<p>Financement : <i>St Jude Medical</i></p> <p>Validité interne : - Mode de randomisation non décrit - essai en ouvert - pas d'évaluation en aveugle des résultats. Seule adjudication des événements en aveugle - analyse en intention de traiter adéquate - groupes comparables à l'inclusion</p> <p>Validité externe : - adulte < 60 ans - âge moyen (ans) : 46 ans - anévrisme du septum interauriculaire : Gpe FFOP : 36 % Gpe TM : 35 % - dans le groupe traitement médical les patients ont reçu : aspirine :</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
		tômes ont persisté 24h ou plus, soit les symptômes ont persisté moins de 24h mais ils étaient associés à des images d'un nouvel infarctus cérébral anatomiquement compatible sur l'IRM ou le scanner			Événements indésirables sérieux gpe FFOP : - liés à la procédure : 12 (2,4%) (parmi lesquels : 1 FA, 1 perforation cardiaque, 1 thrombus cardiaque, 1 effraction péricardique, 2 tamponades péricardiques), - liés au dispositif : 10 (2 %) (parmi lesquels : 1 flutter auriculaire, 1 thrombus cardiaque, 2 infarctus cérébraux, 1 embolie pulmonaire, 1 endocardite infectieuse)	46,5 %, warfarine : 25,2 %, clopidogrel : 14% aspirine + dipyridamole LP : 8,1 % aspirine + clopidogrel : 6,2 % Commentaires : supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement médical non démontrée
PC Trial, 2013 (250)	Étude multicentrique comparative randomisée en ouvert avec évaluation en aveugle des résultats Randomisation centralisée Étude de supériorité Analyse en intention de traiter (IT), analyse per protocole (PP)	Inclusion (n = 414 patients) dans 29 sites en Europe, au Canada, Brésil, Australie (février 2000 – février 2009) Critères d'inclusion : Patients < 60 ans ayant un FOP documenté par TEE sans autre cause identifiable d'AVC ou d'embolie périphérique et ayant un infarctus cérébral (vérifié sur la clinique et l'imagerie) ou un événement thromboembolique périphérique extra-crânien (vérifié sur la clinique et l'imagerie)	Fermeture percutanée du FOP (FFOP) avec <i>Amplatzer PFO Occluder</i> (St Jude Medical) (traitement antibiotique prophylactique durant 2 à 6 mois et traitement antithrombotique durant 6 mois recommandés) n = 204 Traitement médical (TM) antithrombotique laissé à la discrétion du médecin (anti-agrégant plaquettaire ou anticoagulant) n = 210	Critère principal : composite décès, AVC non mortel, AIT, embolie périphérique Critères secondaires : composants du critère principal et décès cardiovasculaire, survenue d'une FA, IDM, hospitalisation, problème lié au dispositif, hémorragie Définition d'un AVC : tout déficit neurologique durant plus de 24h typiquement documenté par IRM ou scanner Définition AIT : Déficit neurologique temporaire vraisem-	Durée moyenne de suivi : 4 ans Retrait de l'étude : 7 patients gpe FFOP vs 11 groupe M Perdus de vue : 24 gpe FFOP vs 31 groupe TM Détail de l'intervention dans le gpe FFOP : - tentative d'implantation : 196/204 - dispositif implanté : 191/196 - implantation sans complication périprocédure : 188/196 (96%) Dans le gpe TM, 28/210 patients ont eu une fermeture du FOP (8,8 mois [médiane] après la randomisation) (en raison de préférence du patients, AVC, AIT, préférence du médecin) Résultats sur le critère principal : IT Gpe FFOP : 7 patients (3,4 %) Gpe TM : 11 patients (5,2 %) HR : 0,63 (IC95 % : 0,24 – 1,62) $p = 0,34$ PP HR : 0,70 (IC95 % : 0,27 – 1,85) $p = 0,48$	Financement : <i>St Jude Medical</i> Validité interne : - randomisation adéquate - essai en ouvert - évaluation en aveugle des résultats - analyse en intention de traiter adéquate - groupes comparables à l'inclusion Validité externe : - adultes < 60 ans - âge moyen (ans) : 44 ans - anévrisme du septum interauriculaire : Gpe FFOP : 23 %

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
				blement en rapport avec une réduction de la circulation d'une artère cérébrale ≤ 24 h avec résolution complète du déficit neurologique	<p>Analyse en sous-groupe : pas d'interaction entre le traitement et la présence ou non d'un anévrisme du septum interauriculaire ($p = 0,09$)</p> <p>AVC Gpe FFOP : 1 patient (0,5 %) Gpe TM : 5 patients (2,4 %) HR : 0,20 (IC95 % : 0,02 – 1,72) $p = 0,14$</p> <p>AIT Gpe FFOP : 5 patient (2,5 %) Gpe TM : 7 patients (3,3 %) HR : 0,71 (IC95 % : 0,23 – 2,24) $p = 0,56$</p> <p>Pas de décès cardiovasculaire, ni d'embolie périphérique (gpe FFOP et gpe TM)</p> <p>Événements indésirables : - liés à la procédure : 3 (1,5 %) - survenue d'une FA : FFOP 6 (2,5 %) vs TM 2 (1 %) - hospitalisation liée à la fermeture du FOP : 13 patients (6,4 %) - hémorragie : FFOP 8 patients (3,9 %) vs TM 12 patients (5,7 %)</p>	Gpe TM : 24 % Commentaires : supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement médical non démontrée
CLOSURE I, 2012 (248, 409)	Étude prospective multicentrique randomisée en ouvert Randomisation 1 : 1 en deux bras parallèles, centralisée, stratifiée sur le site et la présence d'un anévrisme du septum interauriculaire	Inclusion (n = 909 patients) dans 87 sites aux États-Unis et au Canada (juin 2003 – octobre 2008) Critères d'inclusion : Adultes entre 18 et 60 ans ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT dans les 6 mois précédents et un FOP identifié par TEE sans autre	Fermeture percutanée du FOP (FFOP) avec le dispositif STAR-Flex (<i>NMT medical</i>) suivi d'un traitement par clopidogrel 75 mg x2/j 6 mois et aspirine 81 à 325 mg /j 2 ans n = 447 Traitement médi-	Critère principal : Composite AVC ou AIT durant les 2 années de suivi, décès toute cause à J30 et décès de cause neurologique entre J31 et 2 ans Critères secondaires : Hémorragie majeure, décès toute	Détail de l'intervention dans le gpe FFOP : - Tentative d'implantation : 405/447 - Implantation sans complication périprocédure : 362/405 (89,4 %) À 6 mois, fermeture avec shunt coté 0 ou 1 : 315/366 (86 %) Résultats sur le critère principal : IT : Gpe FFOP : 5,5 % Gpe TM : 6,8 %	Financement : <i>NMT medical</i> Validité interne : - randomisation adéquate - essai en ouvert - évaluation des résultats non décrite (mais adjudication en aveugle des AIT) - analyse en

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	<p>Étude de supériorité</p> <p>Analyse en intention de traiter (IT), en de</p>	<p>cause potentielle d'infarctus cérébral ou d'AIT</p> <p>Critères d'exclusion : Toute cause potentielle d'infarctus cérébral ou AIT autre qu'un FOP (sténose carotidienne, athérosclérose complexe de la crosse de l'aorte, insuffisance ventriculaire gauche ou anévrisme ventriculaire gauche, FA)</p>	<p>cal (TM) : warfarine (INR cible 2,0-3,0), aspirine 325 mg/j, ou les deux à la discrétion du principal investigateur de chaque site n = 462</p> <p>Cross over entre les deux groupes non permis</p>	<p>cause, AVC, AIT, événements neurologiques transitoire de cause incertaine</p> <p>Définition d'un infarctus cérébral pour le critère de jugement principal (nouvelle définition fondée sur l'imagerie) : déficit neurologique aigu avec une lésion cérébrale compatible à l'imagerie quelle que soit la durée des symptômes. (En l'absence d'IRM, infarctus cérébral défini comme un déficit neurologique persistant > 24h)</p> <p>Définition d'un AIT : déficit neurologique aigu durant moins de 24 h sans preuve d'infarctus aigu à l'imagerie (IRM). En l'absence d'IRM, un déficit neurologique aigu de moins de 24h serait classé AIT.</p>	<p>HRajusté : 0,78 (IC95 % : 0,45 – 1,35) $p = 0,37$</p> <p>Analyse en sous-groupe : pas d'interaction entre le traitement et la présence ou non d'un anévrisme du septum interauriculaire ($p = 0,98$), ou entre le traitement et la taille du shunt ($p = 0,79$), AVC</p> <p>Gpe FFOP : 2,9 % Gpe TM : 3,1 %</p> <p>HRajusté : 0,90 (IC95 % : 0,41 – 1,98) $p = 0,79$</p> <p>AIT</p> <p>Gpe FFOP : 3,1 % Gpe TM : 4,1 %</p> <p>HRajusté : 0,75 (IC95 % : 0,36 – 1,55) $p = 0,44$</p> <p>Pas de décès à J30, ni de décès de cause neurologique entre J31 et 2 ans (gpe FFOP et gpe TM)</p> <p>Événements indésirables : Complications vasculaires majeures liées à la procédure : 13 (3,2 %)</p> <p>Fibrillation auriculaire : gpe FFOP : 23 (5,7 %) vs gpe TM 3(0,7 %) $p < 0,001$</p> <p>Hémorragie majeure : gpe FFOP : 10 (2,6 %) vs gpe TM 4 (1,1 %) $p < 0,001$</p>	<p>intention de traiter adéquate</p> <p>- groupes comparables à l'inclusion</p> <p>Validité externe : - adultes < 60 ans - âge moyen (ans) : 46 ans - anévrisme du septum interauriculaire I : Gpe FFOP 37,6 % Gpe TM : 35,7 %</p> <p>Commentaires : supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement médical non démontrée</p>
<p>CLOSURE I : Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale; Percutaneous ; PC Trial : Closure of Patent Foramen Ovale Using the Amplatzer PFO Occluder with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism ; RESPECT : Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment ; TEE : échocardiographie trans-oesophagienne</p>						

Annexe 9. Traitement antithrombotique après un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères, ou d'origine indéterminée

Tableau 38. Essais randomisés concernant le traitement antithrombotique après un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose à une maladie des petites artères, ou d'origine indéterminée

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes) 2008 (25, 26, 410)	<p>Plan factoriel en double aveugle ayant testé :</p> <p>1) aspirine + dipyridamole LP <i>versus</i> clopidogrel</p> <p>2) telmisartan 80 mg/j <i>versus</i> placebo</p> <p>Protocole modifié en 2007¹⁸</p> <p>Initialement étude pour tester la supériorité de l'aspirine + dipyridamole vs clopidogrel chez 15 500 patients augmenté à 20 000 patients en raison d'un nombre d'événements inférieur au nombre attendu</p> <p>Finalement développement d'une analyse</p>	<p>20 332 patients inclus dans 695 centres dans 35 pays</p> <p>Critères d'inclusion : Patients \geq 55 ans ayant un infarctus cérébral récent ($<$ 90 jours avant la randomisation)</p> <p>Étendus après l'inclusion de 6 000 patients aux patients \geq 50 ans ayant un infarctus cérébral $<$ 120 jours avant la randomisation, et ayant au moins deux facteurs de risque vasculaire supplémentaires</p> <p>Critères d'exclusion : contre-indication à un agent antiplaquettaire</p>	<p>1) aspirine 25 mg + dipyridamole LP 200 mg deux fois par jour (n = 10 181)</p> <p>Groupe ADLP</p> <p><i>versus</i></p> <p>clopidogrel 75 mg /jour (n = 10 151)</p> <p>Groupe C</p>	<p>Critère principal : première récurrence d'AVC quel que soit son type</p> <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Composite d'AVC, IDM, ou décès de cause vasculaire - Hémorragie majeure, menaçant le pronostic vital, intracrânienne ou mineure 	<p>Durée moyenne de suivi : 2,5 ans</p> <p>Perdus de vue : 0,6 % dans chaque groupe</p> <p>Arrêt prématuré du traitement significativement plus fréquent dans le groupe ADLP que dans le groupe C (29,1% <i>versus</i> 22,6 % ; $p < 0,001$)</p> <p>Pas d'interaction entre le traitement antiplaquettaire et le telmisartan ($p = 0,35$)</p> <p>Récidive d'AVC : non infériorité non démontrée</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT groupe ADLP : 9% groupe C : 8,8 % HR : 1,01 (IC95 % : 0,92 – 1,11) - Analyse selon le traitement reçu : groupe ADLP : 7,6 % groupe C : 7,7 % HR : 1,07 (IC95 % : 0,97 – 1,18) <p>Survenue d'un événement cardiovasculaire majeur :</p> <p>groupe ADLP = groupe C : 13,1 %</p>	<p>Financement : Boehringer Ingelheim (Bayer Schering Pharma et GlaxoSmithKline)</p> <p>Validité interne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation adéquate - double aveugle - étude 1) pour tester la non infériorité pourtant il n'y a pas eu d'analyse per protocole - étude 2) pour tester la supériorité, analyse en intention de traiter adéquate - groupes comparables à l'inclusion sauf pour le tour de taille légèrement supérieur dans le groupe C (96,2 %

¹⁸ Initialement la partie antiplaquettaire de l'essai avait pour objectif de comparer aspirine + dipyridamole *versus* aspirine + clopidogrel. Protocole modifié en 2007, suite à la publication des résultats de MATCH qui a montré une augmentation du risque hémorragique avec la combinaison clopidogrel + aspirine (2 027 patients randomisés ont été traités ainsi avant le changement de protocole) ; par la suite, 18 305 patients ont été randomisés pour recevoir aspirine + dipyridamole LP ou clopidogrel seul.

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	<p>séquentielle pour tester d'abord la non-infériorité puis si non-infériorité satisfaite tester la supériorité dans un second temps.</p> <p>Limite de non infériorité : 1,075 (dérivée d'un OR estimé de CAPRIE, et d'une méta-analyse de l'Antithrombotic trialists Collaboration – 2002)</p> <p>Analyses en intention de traiter (ITT)</p> <p>Randomisation centralisée</p> <p>Réalisation de deux analyses intermédiaires protégées (utilisation d'un seuil alpha de 0,0001 à la première et de 0,001 à la deuxième)</p>	<p>Infarctus cérébral défini comme un nouveau déficit neurologique focal d'origine cardiovasculaire \geq 24h. Les patients dont les symptômes ont été $<$ 24h pouvaient être inclus si on avait la preuve d'un infarctus cérébral récent à l'imagerie (scanner ou IRM)</p>	<p>2) telmisartan 80 mg/j n = 10 146 Groupe T versus</p> <p>placebo n = 10 186 Groupe P Autres médicaments antihyperten-</p>		<p>HR : 0,99 (IC95 % : 0,92 – 1,07)</p> <p>Hémorragies majeures : Plus fréquentes dans le groupe ADLP : 4,1 % groupe C : 3,6 % HR : 1,15 (IC95 % : 1,00 – 1,32)</p> <p>Hémorragies intracrâniennes : Significativement plus fréquentes dans le groupe ADLP : 1,4 % groupe C : 1,0 % HR : 1,42 (IC95 % : 1,11 – 1,83)</p> <p>Arrêt définitif du traitement en raison des effets indésirables : Plus fréquent dans le groupe ADLP : 16,4 % groupe C : 10,6 % Arrêt définitif du traitement pour céphalées : Plus fréquent dans le groupe ADLP : 5,9 % groupe C : 0,9 %</p> <p>PA systolique / diastolique plus basse de 3,8 / 2,0 mm Hg dans le gpe T par rapport au gpe P, sur la durée moyenne de suivi (2,5 ans)</p> <p>Récidive d'AVC : supériorité du telmisartan non démontrée groupe T : 8,7 % groupe P : 9,2 % HR : 0,95 (IC95 % : 0,86 – 1,04 ; $p = 0,23$)</p> <p>Survenue d'un événement cardio-</p>	<p>versus 96,7 % ; $p = 0,02$)</p> <p>Validité externe : - âge moyen : 66 ans - sexe : 64 % d'hommes - antécédent d'infarctus cérébral ou AIT avant l'accident vasculaire index : 25 % - antécédent HTA : 74 % - PA systolique moyenne : 144,1 mmHg PA diastolique moyenne : 83,8 mmHg.</p> <p>Commentaires : À la fin de l'étude 2), utilisation plus fréquente de diurétiques dans le groupe placebo - diurétiques : gpe T : 22,6 % vs gpe P : 28,2 % ; - IEC : gpe T : 28,4 % vs gpe P : 33,9 % ; - inhibiteurs calciques : 25,5 % et 30,9 % - bêta-bloquants :</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
			seurs autorisés		vasculaire majeur : groupe T : 13,5 % groupe P : 14,4 % HR : 0,94 (IC95 % : 0,87 – 1,01 ; $p = 0,23$) Pas de différence entre les groupes sur la mortalité, la survenue d'une hémorragie majeure, d'une hémorragie intracrânienne, de migraine dans la première semaine ou les 6 premiers mois,	22,3 % et 25,4 %
SPS3 (<i>Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes</i>) 2012 (23, 24)	Plan factoriel ayant testé deux interventions randomisées : 1) clopidogrel + aspirine <i>versus</i> aspirine seule en double aveugle 2) deux niveaux de pression artérielle systolique (traitement anti-hypertenseur en ouvert) Étude 1) pour tester la supériorité de l'association clopidogrel + aspirine par rapport à l'aspirine seule Étude 2) pour tester la supériorité d'une PA cible basse comparé à une PA cible plus élevée Analyses en intention	3 020 patients inclus dans 82 centres (Amérique du nord, Amérique latine, Espagne) Critères d'inclusion : Patients ≥ 30 ans, ayant eu un infarctus lacunaire symptomatique dans les 6 mois précédents, et qui n'ont pas de sténose de la carotide homolatérale opérable ou de facteurs de risque vasculaire majeurs d'AVC. (randomisation > 15 jours après l'AVC index). Les patients ayant un syndrome lacunaire devaient remplir des critères IRM (voir article).	aspirine 325 mg/j + clopidogrel 75 mg/j (n = 1 517) Groupe AC <i>versus</i> aspirine 325 mg/j + placebo (n = 1 503) Groupe A	Critère principal : Récidive d'AVC (infarctus cérébral quel que soit son type ou hémorragie intracrânienne incluant les hématomes sous-duraux) Critères secondaires : IDM, décès (vasculaire, non vasculaire, cause inconnue) Hémorragie majeure extra-crânienne ¹⁹	Durée moyenne de suivi : 3,4 ans Arrêt définitif du traitement significativement plus fréquent dans le groupe AC que dans le groupe A (30 % <i>versus</i> 27 % ; $p = 0,02$) Pas d'interaction entre les deux interventions sur le critère principal : Récidive d'AVC - dans le groupe cible 130 à 149 mmHg : 0,84 (IC95 : 0,61 – 1,17) - dans le groupe cible <130 mmHg : 1,01 (0,71 – 1,45) $p = 0,46$ Récidive d'AVC : supériorité non démontrée groupe AC : 2,5 %/an groupe A : 2,7 %/an HR : 0,92 (IC95 % : 0,72 – 1,16) $p = 0,48$ Etude en sous-groupe : pas d'interaction entre le traitement et l'âge, le sexe, un antécédent de diabète, la prise d'aspirine lors de l'infarctus cérébral index	Financement : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Validité interne : - randomisation protégée d'une connaissance anticipée mais méthode de randomisation non décrite - étude 1) en double aveugle - étude 2) en ouvert - analyse en intention de traiter adéquate - groupes comparables à l'inclusion pour les études 1) et 2)

¹⁹ Hémorragie sévère ou menaçant le pronostic vital nécessitant une transfusion de concentrés de globules rouges ou une chirurgie ou à l'origine de séquelles fonctionnelles permanentes ou du décès

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	de traiter (ITT)	<p>Patients ayant un infarctus lacunaire transitoire inclus si infarctus lacunaire documentée sur IRM</p> <p>Critères d'exclusion : Infarctus cortical récent ou récidivant, infarctus sous-cortical étendu, antécédent d'hémorragie cérébrale (mais les patients ayant des microbleeds n'étaient pas exclus)</p>	<p>PA cible basse < 130 mmHg (n = 1 501) <i>versus</i> PA cible plus élevée 130-149 mmHg (n = 1 519)</p>		<p>Décès toutes causes : Augmentés dans le groupe AC : 2,1 %/an groupe A : 1,4 %/an HR : 1,52 (IC95 % : 1,14 – 2,04) $p=0,004$</p> <p>Hémorragies majeures : Plus fréquentes dans le groupe AC : 2,1 %/an groupe A : 1,1 % HR : 1,97 (IC95 % : 1,41 – 2,71) $p<0,001$</p> <p>Hémorragies intracrâniennes : augmentation non significative dans le groupe AC</p> <p>Hémorragies majeures extra-crâniennes : Plus fréquentes dans le groupe AC : 1,7 %/an groupe A : 0,79 % HR : 2,15 (IC95 % : 1,49 – 3,11) $p<0,001$</p> <p>Durée moyenne de suivi : 3,7 ans A un an : - PA systolique moyenne : Gpe PA cible basse : 127 mmHg Gpe PA cible plus élevée : 138 mmHg - 65 % des patients dans la zone de PA cible basse et 75 % dans la zone de PA cible plus élevée A la dernière visite, différence de PA systolique moyenne entre les deux groupes : 11 mmHg</p> <p>Récidive d'AVC : supériorité non démontrée groupe PA basse : 2,25 %/an groupe PA plus élevée : 2,77 %/an</p>	<p>Validité externe : - âge moyen : 63 ans - sexe : 63 % d'hommes - antécédent d'infarctus cérébral ou AIT avant l'accident vasculaire index : 15 % - PA systolique moyenne pour tous les patients : à l'entrée : 143 mmHg à la dernière visite : 131 mmHg</p> <p>Validité externe : - à l'inclusion PA systolique/diastolique moyenne Gpe PA basse : 142/78 mmHg Gpe PA plus élevée : 144/79 mmHg</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
					<p>HR : 0,81 (IC95 % : 0,64 – 1,03) $p=0,08$ Etude en sous-groupe : pas d'interaction entre la PA cible et l'âge, le sexe, un antécédent de diabète, la PA à l'inclusion</p> <p>Pas de différence significative pour la récurrence d'infarctus cérébral, l'infarctus cérébral invalidant ou fatal</p> <p>Hémorragie intra-cérébrale moins fréquente dans le gpe PA cible basse (0,11 % vs 0,29 % ; $p=0,03$)</p> <p>Mortalité globale similaire dans les deux gpes (1,80 % vs 1,74)</p> <p>Effets indésirables liés à l'hypotension plus fréquents dans le gpe PA cible basse mais différence non significative</p>	

Tableau 39. Revues systématiques de la littérature/méta-analyses sur le traitement après un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose à une maladie des petites artères, ou d'origine indéterminée

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
de Schryver 2012 (305)	Comparer l'efficacité et la sécurité des AVK et des traitements anti-agrégants plaquettaires dans la prévention secondaires des événements vasculaires après infarctus cérébral d'origine artérielle supposée	Revue Cochrane Bases : Cochrane StrokeGroup Trials Register, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline et Embase Période de recherche : jusqu'en septembre 2011	- Sélection des essais, analyse et extraction des données par deux auteurs indépendamment - Essai contrôlés randomisés comparant traitement AVK <i>versus</i> traitement antiplaquettaire pour la prévention secondaire des événements vasculaires à long terme après infarctus cérébral - Population : Inclusion : patients ayant eu un infarctus cérébral (AIT ou infarctus cérébral mineur) d'origine artérielle supposée, sans origine cardiaque démontrée Exclusion : patients ayant eu un événement ischémique aigu (< 48h) ou survenu plus de 6 mois avant - Interventions : AVK d'intensité spécifiée (par l'INR) (warfarine, phenprocoumon, acenocoumarol) Traitement antiplaquettaire seul quelle que soit la dose ou une combinaison de traitements anti-plaquettaires	Critère principal : Composite décès vasculaire, AVC non fatal, IDM non fatal, hémorragie majeure non fatale Critères secondaires : Hémorragie majeure (fatale ou non fatale) Hémorragie intracrânienne ou extracrânienne fatale Hémorragie intracrânienne fatale ou non fatale Hémorragie majeure extracrânienne (selon la définition de l'investigateur initial)	Au total, 8 essais randomisés incluant 5 762 patients ont été retenus : (AVASIS 2006, ESPRIT 2007, SPIRIT 1997, SWAT 1998, WARSS 2001, WASID 2005, et deux autres essais qui n'ont pas utilisé l'INR et n'ont pas précisé la méthode de randomisation). Méta-analyse selon un modèle fixe Les anticoagulants (quelle que soit l'intensité de l'anticoagulation) ne sont pas plus efficaces que les anti-agrégants plaquettaires en prévention de la récurrence de l'infarctus cérébral : - anticoagulation d'intensité moyenne (INR 2.0 - 3.6) (3 essais, 1 444 patients) : RR : 0,80 (IC 95 % : 0,56 – 1,14) - anticoagulation de forte intensité (INR 3.0 - 4.5) (1 essai, 1 316 patients) : RR : 1,02 (IC 95 % : 0,49 – 2,13) Il n'est pas démontré qu'une anticoagulation de faible intensité (INR 1.4 - 2.8) entraîne un risque d'hémorragie plus important qu'un traitement anti-agrégant plaquettaire (1 essai, 2 206 patients) : RR : 1,27 (IC 95 % : 0,79 – 2,03). Cependant, une anticoagulation d'intensité moyenne ou forte (INR 2.0 – 4,5) entraîne un risque de complications hémorragiques majeures plus important : (INR 2.0 - 3.6) (4 essais, 1 561 patients) RR 1,93 IC 95 % : 1,27 – 2,94 (INR 3.0 - 4.5) (1 essai, 1 316 patients) RR 9,0 IC 95 % 3,9 - 21

Annexe 10. Traitement spécifique après un IC ou un AIT lié à une sténose de la carotide interne extracrânienne

Tableau 40. Présentation des RBP sur la prise en charge des sténoses de la carotide interne extracrânienne

Promoteur, pays, date de publication (année, mois), référence	Titres	Date de début et de fin de la recherche documentaire	Stratégie de recherche	Critères de sélection des études	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Commentaires
American Stroke Association / American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Etats-Unis, 2011 (307)	<i>Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease</i>	Jusqu'en mai 2010	Bases : NR Mots-clés : renseignés Langue anglaise	NR	Groupe de travail (neurologues, cardiologues, radiologues, chirurgiens vasculaires, neurochirurgiens, radiologues interventionnels, médecins urologues, médecins vasculaires, infirmière, épidémiologistes, biostatisticiens) + groupe de lecture	NR	Déclaration d'intérêts disponibles pour tous les membres du groupe de travail et du groupe de lecture

Tableau 41. Prise en charge des sténoses athéroscléreuse symptomatiques de la carotide interne extracrânienne - Autres RBP publiées depuis 2008

Promoteur	Recommandation	Grade
Royal College of Physicians 2012 (15)	Une EC devrait être envisagée chez un patient ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT dans le territoire carotidien mais sans handicap sévère si la sténose de l'artère carotide interne symptomatique est supérieure ou égale à 50 %, en utilisant la méthode de mesure NASCET. Des patients ayant une sténose carotidienne de moins de 50 % ne devraient pas avoir de traitement chirurgical ou de traitement endovasculaire de l'artère carotide en dehors d'un essai randomisé.	
	La décision finale concernant la chirurgie <ul style="list-style-type: none"> • devrait être prise en se fondant sur l'estimation individualisée du risque prenant en compte des facteurs tels que le temps écoulé depuis l'événement, le sexe, l'âge et le type d'événement ; • devrait s'appuyer sur des tables de risque ou un calculateur de risque sur internet (par exemple : l'<i>Oxford University Stroke</i> 	

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation
DOCUMENT DE TRAVAIL : CONFIDENTIEL – NE PAS DIFFUSER

Promoteur	Recommandation	Grade
	<i>Prevention Research Unit Calculator)</i>	
	L'EC devrait : <ul style="list-style-type: none"> • être le traitement de choix des patients ayant une sténose carotidienne symptomatique, en particulier ceux de 70 ans et plus ; • être réalisée chez des patients neurologiquement stables opérables ; • être réalisée dès que possible et dans la semaine suivant les symptômes ; • seulement être effectuée par un chirurgien spécialiste dans des centres régulièrement audités sur leurs résultats de chirurgie carotidienne. 	
	L'ACS devrait être envisagée chez des patients remplissant les critères pour une EC mais qui ne sont pas considérés aptes à une chirurgie ouverte (par exemple : bifurcation carotidienne haute, re-sténose symptomatique suivant une endartériectomie, sténose carotidienne associée à une radiothérapie).	
	Tous les patients ayant une sténose carotidienne devraient recevoir la totalité des mesures médicales préventives qu'ils aient ou non une intervention chirurgicale.	
	Des patients ayant une fibrillation atriale et une sténose symptomatique sévère d'une artère carotide interne devraient être traités pour les deux à moins qu'il existe des contre-indications.	
<i>American Stroke Association / American College of Cardiology Foundation / American Heart Association, 2011 (307)</i>	Les patients avec un risque chirurgical moyen ou bas qui ont eu un infarctus cérébral non invalidant ²⁰ ou un AIT, y compris évènements hémisphériques ou amaurose fugace, dans les 6 mois devraient bénéficier d'une EC si le diamètre de la lumière de la carotide interne homolatérale est réduit de plus de 70 % documenté par des méthodes non invasives (grade A) ou de 50 % en angiographie numérisée (grade B) et à condition que le taux attendu d'AVC et de décès périopératoire soit inférieur à 6 %	A et B
	L'ACS est indiquée en alternative à l'EC pour les patients symptomatiques avec un risque moyen ou faible de complications associées à la procédure si le diamètre de la lumière de la carotide interne homolatérale est réduit de plus de 70 % documenté par des méthodes non invasives ou de 50% en angiographie numérisée et à condition que le taux attendu d'AVC et de décès périprocédure soit inférieur à 6 %	B
	Il est raisonnable de choisir l'EC plutôt que l'ACS quand une revascularisation est indiquée chez des patients plus âgés, en particulier quand l'anatomie artérielle n'est pas favorable à une intervention endovasculaire	B
	Il est raisonnable de choisir l'ACS plutôt que l'EC quand une revascularisation est indiquée chez des patients chez qui l'anatomie du cou n'est pas favorable à la chirurgie	B
	Quand la revascularisation est indiquée chez des patients avec un infarctus cérébral ou un AIT et qu'il n'y a pas de contre-	B

²⁰ Déficit résiduel ≤ 2 de l'échelle de Rankin modifiée

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation
DOCUMENT DE TRAVAIL : CONFIDENTIEL – NE PAS DIFFUSER

Promoteur	Recommandation	Grade
	indication à une revascularisation précoce, une intervention dans les 2 semaines suivant l'évènement est recommandée plutôt que de retarder la chirurgie	
	Chez les patients symptomatiques ou asymptomatiques à haut risque de complications en cas de revascularisation carotidienne par EC ou ACS en raison de comorbidités ²¹ , l'efficacité de la revascularisation par rapport au traitement médical seul n'est pas établie	B
	Sauf circonstances exceptionnelles, la revascularisation carotidienne par EC ou ACS n'est pas recommandée quand l'athérosclérose réduit la lumière de la carotide de moins de 50 %	A
	La revascularisation carotidienne n'est pas recommandée chez des patients avec une occlusion totale chronique de la carotide	C
	La revascularisation carotidienne n'est pas recommandée chez des patients avec un handicap sévère ²² causé par un infarctus cérébral	C
<i>American Heart Association / American Stroke Association</i> (actualisation 2010) (16)	Pour les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT récents (< 6 mois) et une sténose homolatérale sévère (70 à 99 %) de la carotide interne, l'endartériectomie est recommandée si la morbi-mortalité périopératoire est <6 %	A
	Pour les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT récents (< 6 mois) et une sténose homolatérale modérée (50 à 69 %) de la carotide interne, l'endartériectomie est recommandée en prenant en considération certaines caractéristiques du patient (âge, sexe, comorbidités) si la morbi-mortalité périopératoire est < 6 %	B
	Pour les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT récents (< 6 mois) et une sténose homolatérale < 50 %, il n'est pas indiqué de revasculariser la carotide que ce soit par chirurgie ou angioplastie	A
	Quand l'endartériectomie est indiquée, il est préférable de réaliser l'acte chirurgical dans les 2 semaines s'il n'y a pas de contre-indication à une revascularisation précoce	B
	L'angioplastie avec stent est indiquée en alternative à l'endartériectomie pour les patients symptomatiques à risque moyen ou faible de complications quand le diamètre interne de la carotide interne est réduit de plus de 70 % en imagerie non invasive et de plus de 50 % en angiographie numérisée	B
	En cas de sténose symptomatique sévère (70 à 99 %) difficile d'accès, de conditions médicales qui augmentent le risque de la chirurgie ou de d'autres circonstances comme les sténoses radiales ou les resténoses après endartériectomie ou angioplastie, une angioplastie avec stent peut être envisagée	B
	L'angioplastie est envisageable dans des équipes avec des taux de morbi-mortalité périopératoire entre 4 et 6 %	B
	En cas d'occlusion symptomatique de la carotide interne extracrânienne, le bypass chirurgical intra/extracrânien n'est pas recommandé en pratique médicale courante	A

²¹ Comorbidités : âge > 80 ans, insuffisance cardiaque, classe III ou IV NYHA, fraction d'éjection du ventricule gauche < 30%, angor classe III ou IV, atteinte coronaire gauche ou multivaisseaux, nécessité de chirurgie cardiaque dans les 30 jours, IDM datant de moins de 4 semaines, maladie pulmonaire chronique sévère

²² Déficit résiduel ≥ 3 de l'échelle de Rankin modifiée : dans ce cas, une évaluation individuelle est requise et une intervention peut être appropriée chez certains patients sélectionnés avec un handicap considérable et la probabilité d'une évolution défavorable sous traitement médical seul

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation
DOCUMENT DE TRAVAIL : CONFIDENTIEL – NE PAS DIFFUSER

Promoteur	Recommandation	Grade
	Pour les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT et une sténose carotidienne, un traitement médical optimal incluant un antiagrégant plaquettaire, des statines et une prise en charge des facteurs de risque vasculaire est recommandé	B
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008 (19)</i>	Chez tous les patients avec un AVC dans le territoire de la carotide (sans handicap sévère) ou un AIT, une endartériectomie carotidienne devrait être envisagée aussi tôt que possible après l'AVC ou l'AIT	A
	L'endartériectomie carotidienne (carotide interne homolatérale) devrait être envisagée chez les hommes avec une sténose entre 50 et 99 % (méthode Nascet) et chez les femmes avec une sténose entre 70 et 99 %	A
	Pour tous les patients, l'endartériectomie devrait être réalisée dès que le patient est stable et prêt pour la chirurgie, idéalement dans les 2 semaines après l'événement	B
	Il n'y a pas de justification à exclure les patients de plus de 75 ans pour lesquels la chirurgie est indiquée	B
	Tous les patients qui bénéficient de la chirurgie devraient également recevoir un traitement médical optimal	A
	La chirurgie devrait être réalisée par des chirurgiens spécialisés dans des centres qui participent à un audit formalisé des données opératoires	BP
	Chez les patients sévèrement handicapés immédiatement après l'AVC, l'endartériectomie devrait être envisagée s'ils récupèrent rapidement et répondent alors aux indications de la chirurgie	BP
	L'angioplastie carotidienne avec stent n'est pas recommandée en dehors d'essais contrôlés randomisés	A
	Elle peut être envisagée pour des patients à haut risque de récurrence d'AVC ou pour des patients qui par exemple ont eu une radiothérapie antérieure ou une chirurgie du cou antérieure	BP
	Un traitement antiagrégant plaquettaire « standard » devrait être prescrit après endartériectomie	A
La stratégie canadienne de l'AVC, 2010 (17)	Les patients ayant eu un AIT ou un AVC non invalidant et qui présentent une sténose de l'artère carotide interne homolatérale de 50 à 99 % (mesurée par deux techniques d'imagerie non invasive aux résultats concordants) devraient être évalués par une personne spécialisée en AVC. Une endartériectomie carotidienne (EC) devrait être offerte aux patients sélectionnés, et ce dans les plus brefs délais, idéalement moins de deux à 14 jours après le nouvel événement	A
	L'EC devrait être effectuée par un chirurgien affichant un taux connu de morbidité et de mortalité péri-opératoire de <6 %	A
	La pose d'une endoprothèse carotidienne peut être envisagée chez les patients qui ne sont pas des candidats pour une chirurgie pour des motifs techniques, anatomiques ou médicaux. Les « interventionnalistes » devraient avoir une expertise en intervention sur l'artère carotide et avoir un taux prévisible de risque de morbidité et de mortalité péri-procédurale inférieur à 5 %.	A
	L'EC est plus appropriée que la pose d'une endoprothèse carotidienne pour les patients de plus de 70 ans qui sont de bons candidats chirurgicaux parce que la pose d'une endoprothèse confère un plus grand risque d'AVC ou de décès à court terme.	A
<i>National Stroke Foundation, 2010 (18)</i>	Une endartériectomie devrait être réalisée chez les patients ayant eu un infarctus cérébral dans le territoire de la carotide homolatérale (sans handicap sévère) ou un AIT, avec une sténose entre 70 et 99 % (critère Nascet) seulement si	A

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation
DOCUMENT DE TRAVAIL : CONFIDENTIEL – NE PAS DIFFUSER

Promoteur	Recommandation	Grade
	l'endartériectomie peut être réalisée par une équipe chirurgicale spécialisée avec un taux connu de morbidité et de mortalité péri-opératoire <6 %	
	Une endartériectomie peut être réalisée chez des patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT avec une sténose carotidienne symptomatique entre 50 et 69 % et hautement sélectionnés (en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités) ...seulement si l'endartériectomie peut être réalisée par une équipe chirurgicale spécialisée avec un taux connu de morbidité et de mortalité péri-opératoire <3 %	A
	Les patients éligibles stables devraient être opérés par endartériectomie dès que possible après l'AVC (idéalement dans les 2 semaines)	A
	L'endartériectomie ne devrait être réalisé que par un chirurgien spécialisé dans un centre où les résultats de la chirurgie sont audités	B
	L'endartériectomie n'est pas recommandée pour les sténoses symptomatiques < 50 %	A
	L'angioplastie avec stent ne devrait pas être réalisée en pratique médicale courante pour des patients avec une sténose carotidienne	A
<i>European Stroke Organization, 2009(247)</i>	L'endartériectomie carotidienne (EAC) est recommandée pour les patients avec une sténose de 70 à 99 %. Les EAC doivent être réalisées seulement dans les centres ayant un taux de complications (AVC et décès) inférieur à 6 %	A
	Il est recommandé de réaliser le plus rapidement possible l'EAC après l'infarctus cérébral, idéalement dans les deux semaines	B
	Il est recommandé de proposer l'EAC pour certains patients avec une sténose de 50 à 69 %; des hommes avec des symptômes hémisphériques très récents sont les plus susceptibles d'en bénéficier	C
	Les EAC pour les sténoses de 50 à 69 % doivent être réalisées seulement dans les centres ayant un taux de complications (AVC et décès) inférieur à 3 %	A
	L'EAC n'est pas recommandé pour les patients avec une sténose inférieure à 50 %	A
	Il est recommandé de laisser les patients sous aspirine avant et après toute chirurgie carotidienne	A
	Les angioplasties carotidiennes transluminales percutanées et/ou les poses de stents carotidiens sont recommandés seulement pour certains patients bien déterminés.	A
	Les angioplasties carotidiennes transluminales percutanées et/ou les poses de stents carotidiens doivent être réservées aux sous-groupes suivants de patients avec une sténose carotidienne symptomatique sévère : en cas de contre-indication à une EAC, en cas de sténose située à un endroit chirurgicalement non accessible, en cas de re-sténose précoce après une EAC, en cas de sténose post-radique. Les patients doivent alors recevoir une association de clopidogrel et d'aspirine juste avant la procédure et durant au moins un mois après la pose de stent.	BP
<i>Catalan Agency for Health Technology Assessment and</i>	L'EC est recommandée en cas d'infarctus cérébral ayant évolué pendant au moins 6 mois et de sténose significative de la carotide (70 à 99 % Nascet), si l'équipe chirurgicale a une morbimortalité périopératoire < 6 %	A

Promoteur	Recommandation	Grade
Research, 2009 (308)	En cas d'infarctus cérébral ayant évolué pendant moins de 6 mois et de sténose carotidienne modérée (50 à 69 % Nascet), l'EC devrait être envisagée en fonction de facteurs comme le sexe, l'âge et la présence de comorbidités.	B
	En cas de sténose carotidienne légère (< 50 % Nascet), l'EC n'est pas recommandée	A
	Chez les patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT non invalidant et une indication chirurgicale, il est recommandé de réaliser la procédure dans les 2 semaines suivant l'accident.	B
	Chez les patients non candidats à une intervention, un ttt par antiagrégants est recommandé après EC ainsi qu'une prise en charge intensive des autres facteurs de risque vasculaire.	A
	L'utilisation des techniques endovasculaires avec mise en place de stent n'est pas recommandée en pratique médicale courante. Les indications devraient être individualisées chez les patients à haut risque chirurgical s'il y a des difficultés techniques à réaliser l'EC ou dans le contexte d'un essai clinique.	B

Tableau 42. Revues systématiques de la littérature/méta-analyses sur le traitement des sténoses de la carotide interne extracrânienne

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Ringleb <i>et al.</i> , 2008 (328)	Comparer la sécurité du ttt endovasculaire vs ttt chirurgical	- Bases : Medline - Période de recherche : oct 204 à mars 2007 (actualisation de méta-analyse publiée en 2005)	Meta-analyse 1 - Type d'études : essais contrôlés randomisés ttt endovasculaire vs ttt chirurgical - Populations : patients atteints de sténose carotidienne symptomatique ou non - Interventions évaluées : angioplastie avec sous stent, ballon, endartériectomie carotidienne Meta-analyse 2 - Type d'études : essais contrôlés randomisés ttt endovasculaire vs ttt	- Taux d'AVC ou décès 30j après la procédure (TCMM) - taux d'AVC invalidant ou décès	Méta-analyses selon un modèle fixe - Meta-analyse 1 : au total, 8 études incluant 2985 patients (dont 89% symptomatiques) ont été retenues (Leicester, Wallstent, CAVATAS, Kentucky A, Kentucky B, SAPHIRE, EVA-3S et SPACE) : *TCMM à J30 significativement plus élevé dans le gp angioplastie : OR=1,38, IC95 % 1,04 à 1,83, p=0,024 mais hétérogénéité significative (I2=57,1%, p=0,03) *taux d'AVC invalidant ou décès : augmenté dans le gp angioplastie (OR=1,37, IC95 % 0,92 à 2,04, NS) mais différence non significative, hétérogénéité faible (I2=22,8%) - Meta-analyse 2 : seules 3 études incluant 2 220 patients (ayant une sténose carotidienne sévère symptomatique) ont été retenues (CAVATAS, EVA-3S et SPACE) : *TCMM à J30 augmenté dans le gp angioplastie (OR=1,29, IC95 % 0,94 à 1,76, p=0,11) mais différence non significative et hétérogénéité avec I2=55,9% *taux d'AVC invalidant ou décès : augmenté dans le gp angioplas-

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
			chirurgical avec effectif d'au moins 200 patients publiés dans des revues à comité de lecture - Populations : patients atteints de sténose carotidienne symptomatique (au moins 95 % dans l'étude) - Interventions évaluées : angioplastie avec sous stent, avec ballon, endartériectomie		tie (OR=1,339, IC95 % 0,89 à 1,93, NS) mais différence non significative, hétérogénéité nulle Remarques - base de donnée utilisée : uniquement MedLine, pas de recherche des études non publiées - hétérogénéité significative : l'utilisation d'un modèle aléatoire pour la première méta-analyse sur le TCMM n'a pas retrouvé de différence significative en faveur de la chirurgie (OR=1,46, IC95 % 0,9 à 2,35) - inclusion dans les 2 méta-analyses de Cavatas qui emploie une technique d'angioplastie qui n'est plus utilisée (ballon), ancienneté des études, inclusion dans la meta-analyse 1 de sténoses sympto et asymptomatiques - pas d'inclusion de CREST, ni ICSS mais inclusion CAVATAS (angioplastie majoritairement sans stent)
Meier <i>et al.</i> , 2010 (326)	Comparer la sécurité à court terme et l'efficacité à moyen terme de l'endartériectomie vs l'angioplastie avec stent	- Bases : Biosis, Embase, Medline, The Cochrane central register of controlled trials, International pharmaceutical abstract database, ISI Web of Science, Google scholar - Période de recherche : 1990 à juillet 2009	- Sélection des études par 2 relecteurs - Type d'études : essais contrôlés randomisés angioplastie avec stent vs endartériectomie avec au moins 30j de suivi - Populations : patients atteints de sténose carotidienne symptomatique ou asymptomatique - Interventions évaluées : angioplastie avec stent +/- protection cérébrale endartériectomie	A J30 : TCMM, décès, AVC, décès + AVC invalidants, IDM, atteinte des nerfs crâniens A 1 an : taux d'AVC et/ou décès	Au total, 11 essais randomisés en ouvert incluant 4796 patients ont été retenus (Naylor [Leicester], Wallstent, CAVATAS, Brooks [Kentucky] 2001, Brooks [Kentucky] 2004, SAPPHERE, EVA-3S, SPACE, BACASS, Steinbauer [Regensburg], ICCS) : 10 ont produit des données à court terme et 9 des données intermédiaires (1 à 4 ans) ; 5 études ont été arrêtées prématurément (Naylor, Wallstent, Sapphire, Eva-3S et Space) Méta-analyse selon un modèle aléatoire A J30 - TCMM et taux d'AVC plus faibles pour l'EC que pour l'ACS : * TCMM : 5,4 et 7,3%, OR=0,67, IC95 % 0,47 à 0,95, p=0,025 * AVC : 4,2 et 5,7%, OR=0,65, IC95 % 0,43 à 1,00, p=0,049 - pas de différence significative entre EC et ACS pour la mortalité et le critère décès + AVC invalidant * mortalité : 1,4 et 1,2%, OR=1,14, IC95 % 0,56 à 2,31, pNS * décès + AVC invalidants : 2,9 et 3,8%, OR=0,74, IC95 % 0,53 à 1,05, pNS

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					<p>- Taux d'IDM périprocédure et d'atteinte des nerfs craniens plus élevés pour l'EC que pour l'ACS :</p> <p>* IDM : 2,6 et 0,9%, OR=2,69, IC95 % 1,06 à 6,79, p=0,036</p> <p>* atteinte des nerfs craniens : 7,5 et 0,45%, OR=10,2, IC95 % 4,0 à 26,1, p<0,001</p> <p>- analyse de sensibilité en excluant les études avec une majorité de patients asymptotiques (Sapphire, Brooks) : pas de modification de l'OR pour le TCMM</p> <p>- le bénéfice en faveur de l'EC porte essentiellement sur les AVC non invalidants</p> <p>A moyen terme</p> <p>- pas de différence significative d'AVC et/ou décès :</p> <p>* AVC + décès : HR=1,11, IC95 % 0,91 à 1,35, pNS</p> <p>* AVC : HR=0,86, IC95 % 0,67 à 1,10, pNS</p> <p>* décès : OR=1,094, IC95 % 0,76 à 1,57, pNS</p> <p>Remarques</p> <p>- mélange symptomatique et asymptomatique</p> <p>- pas d'information sur la définition de l'IDM ou de l'AVC</p> <p>- pas d'inclusion des résultats de CREST</p> <p>- inclusion CAVATAS (angioplastie majoritairement sans stent)</p> <p>- hétérogénéité importante, liée à des différences dans la population incluse (sténoses symptomatiques et asymptomatiques, degrés de sténose variables, facteurs de risque variables comme l'étude SAPPHERE, délai entre les symptômes et l'inclusion), dans les techniques d'angioplasties, l'expérience des opérateurs, les traitements anti-thrombotiques, etc.</p> <p>- arrêt prématuré de certaines études qui peut entraîner une surestimation d'effet de traitement</p> <p>- évaluation degré de sténose uniquement par échodoppler pour plusieurs études</p>
Carotid Stenting Trialists' Collaboration, 2010 (325)	Comparer la sécurité de l'angioplastie avec stent vs l'endartériectomie	Analyse poolée planifiée lors de la rédaction des protocoles de 3 études randomi-	Patients atteints de sténose symptomatique de la carotide modérée ou sévère ($\geq 50\%$ Nascet)	Principal : tout AVC ou décès - entre la randomisation et J120 (ITT)	Méta-analyse selon un modèle fixe Au total, 3343 patients inclus (1725 dans le gp ACS, 1708 dans le gp EC)

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
		sées multicentriques (EVA-3S, SPACE, ICSS)		<p>- entre la procédure et J30 (PP)</p> <p>Secondaires : taux d'AVC invalidant ou décès, décès de toute cause, tout AVC, IDM, hématomes locaux sévères, infections de paroi sévères</p> <p>- AVC défini par la présence d'un déficit neurologique focal d'origine ischémique ou hémorragique durant plus de 24h (y compris ischémie rétinienne)</p> <p>- diagnostic d'IDM : clinique + 2 des 3 critères suivants : antécédant de douleur thoracique, anomalie à l'ECG, ↑ enzymes cardiaques > 2N. Pas de recherche systématique d'IDM asymptomatique</p>	<p>Entre randomisation et J120 (ITT)</p> <p>- faible hétérogénéité sur le critère principal (I2 = 25%), sur le taux d'AVC invalidants ou décès (I2=0%), sur le taux d'AVC (I2=31%), hétérogénéité plus importante sur le taux de décès (I2=59%)</p> <p>- plus d'AVC et de décès dans le gp ACS que dans le gp EC (8,9 et 5,8%, RR=1,53, IC95 % 1,20 à 1,95, p=0,0006 ; différence absolue= 3,2, IC95 % 1,4 à 4,9)</p> <p>- plus d'AVC, d'AVC non invalidants, d'infarctus cérébral et d'AVC homolatéral dans le gp ACS que dans le gp EC</p> <p>- taux de décès, taux d'AVC invalidant + décès : différence NS</p> <p>- interaction entre l'âge et l'effet du traitement sur le critère principal</p> <p>*sujets ≥ 70 ans : 2 fois plus d'AVC et de décès dans le gp ACS que dans le gp EC (12,0 et 5,9%, RR=2,04, IC95 % 1,48 à 2,82, p=0,0014)</p> <p>*sujets < 70 ans : différence NS sur le critère tout AVC + décès (5,8 et 5,7%, RR=1,00, IC95 % 0,68 à 1,47)</p> <p>* interaction de l'âge avec le taux d'AVC invalidant + décès (p=0,0007)</p> <p>- pas d'interaction statistique entre sexe et effet du traitement sur le critère principal</p> <p>Entre la procédure et J30 (PP)</p> <p>- plus d'AVC et de décès dans le gp ACS que dans le gp EC (7,7 et 4,4%, RR=1,74, IC95 % 1,32 à 2,30, p=0,0001)</p> <p>- plus d'AVC invalidant + décès dans le gp ACS</p> <p>- analyse sous-groupe :</p> <p>*sujets ≥ 70 ans : 2 fois plus d'AVC et de décès dans le gp ACS que dans le gp EC (10,5 et 4,4%, RR=2,41, IC95 % 1,65 à 3,51, p=0,0013)</p> <p>*sujets < 70 ans : ≠ NS sur le critère tout AVC + décès</p> <p>- IDM : rares, n=4 et 7 respectivement dans les gp ACS et EC</p> <p>- atteinte des nerfs craniens (0,4 et 0,6%, p<0,0001) et hématomes sévères (0,7 et 1,9%, p=0,0016) plus fréquents dans le gp EC</p>

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Economopoulos <i>et al.</i> , 2011 (327)	Comparer l'endartériectomie carotidienne et l'angioplastie avec ou sans pose de stent à court (30 jours) et à long terme (≥ 1 an)	Base : Medline Abstracts de congrès de 2006 à 2009 Listes de références des articles identifiés Sans restriction de langue Période de recherche : janvier 1990 – mai 2010	- Sélection des études par 2 relecteurs - Type d'études : essais contrôlés randomisés comparant angioplastie \pm stent avec endartériectomie carotidienne pour le traitement des sténoses carotidiennes uni ou bilatérales Population : patients symptomatiques ou non symptomatiques - Interventions : toutes les techniques endovasculaires et approches chirurgicales en ouvert	À 30 jours ou ≥ 1 an : décès, AVC, IDM, décès ou AVC, décès ou AVC homolatéral, décès ou AVC invalidant, décès ou AVC ou IDM, Et atteinte des nerfs crâniens (pour les résultats à 30 jours)	<p>Au total, 13 essais randomisés incluant 7 477 patients (3723 CEA et 3754 CAS) (CAVATAS-CEA 2001, Lexington 2001, Lexington 2004, TESCAS-C 2006, BACASS 2008, CREST 2010, ICSS 2010), 6 essais arrêtés prématurément (Leicester 1998, Wallstent 2001, SAPHIRE 2004, EVA-3S 2006, SPACE 2006, Regensburg 2008) Les résultats présentés sont des OR avec leur intervalle de confiance à 95 %, obtenus avec un modèle fixe.</p> <p>Résultats à 30 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angioplastie associée à un risqué élevé : <ul style="list-style-type: none"> - d'AVC : OR 1,53 (IC 95 % 1,23–1,91) $p < 0,001$ p hétérogénéité (het) = 0,21 (modèle fixe) - de décès ou AVC : 1,54 (1,25–1,89) $p < 0,001$ p(het) = 0,12 • Angioplastie associée à un risque élevé mais non significatif : <ul style="list-style-type: none"> - de décès : 1,49 (0,93–2,37) $p = 0,10$ p(het) = 0,81 - de décès et AVC invalidant : 1,31 (0,96–1,80) $p = 0,09$ p(het) = 0,83 • Endartériectomie associée à un risque élevé : <ul style="list-style-type: none"> - d'IDM : 0,48 (0,30–0,78) $p = 0,003$ p(het) = 0,99 - d'atteinte des nerfs crâniens : 0,09 (0,05–0,16) $p = 0,001$ p(het) = 0,60 <p>Résultats ≥ 1 an :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angioplastie associée à un risqué élevé : <ul style="list-style-type: none"> - d'AVC : 1,37 (1,13–1,65) $p = 0,001$ p(het) = 0,51 - de décès ou AVC : 1,25 (1,06–1,48) $p = 0,01$ p(het) = 0,55 • Pas d'association significative entre angioplastie et : <ul style="list-style-type: none"> - décès : 1,03 (0,86 –1,23) $p = 0,77$ p(het) = 0,98 - décès et AVC invalidant : 1,02 (0,77–1,34) $p = 0,91$ p(het) = 0,92 <p>Entre 30 jours et la fin du suivi, angioplastie associée à un risque élevé mais non significatif d'AVC : 1,27; (0,98-1,64) $p =$</p>

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					<p>0,067</p> <p>Une régression a mis en évidence que l'augmentation des AVC à long terme dans le groupe angioplastie était significative chez des patients > 68 ans :</p> <p>HR : 1,71 (IC 95 % 1,19 – 2,45) $p=0,004$ (modèle fixe) alors qu'il n'y avait pas de différence chez les patients < 68 ans.</p>
Bonati <i>et al.</i> , 2012 (329)	Évaluer les bénéfices et les risques d'un traitement endovasculaire comparé à l'endartériectomie carotidienne ou au traitement médical chez des patients ayant une sténose carotidienne symptomatique ou asymptomatique	Revue Cochrane Bases : Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Et Stroke Trials Registry, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials Période de recherche : jusqu'à janvier 2011	<p>- Sélection des études par 2 relecteurs</p> <p>- Type d'études : essais contrôlés randomisés comparant traitement endovasculaire par angioplastie ou stent ou les deux avec endartériectomie carotidienne ou comparant traitement endovasculaire et traitement médical</p> <p>- Population : patients quelque soit leur âge ou leur sexe ayant une sténose carotidienne symptomatique ou asymptomatique</p> <p>- Interventions : endartériectomie carotidienne traitement endovasculaire (angioplastie ± stent ± protection cérébrale)</p>	<p>Critère principal de sécurité : décès ou AVC survenant entre la randomisation et J30 après le ttt</p> <p>Critère combiné de sécurité et d'efficacité à long terme : décès ou AVC survenant entre la randomisation et J30 après le ttt, ou AVC homolatéral survenant après la période péri-procédure</p> <p>Hétérogénéité considérée importante pour $I^2 \geq 50\%$</p>	<p>Au total, 16 essais randomisés incluant 7 572 patients ont été retenus : pour 10 essais inclusion du nombre prévu de patients ou calcul de la taille de l'échantillon non précisée (CAVATAS-CEA 2001, Kentucky 2001, Beijing 2003, Kentucky 2004, TESCAS-C 2006, BACASS 2008, Beijing 2009, CAVATAS-MED 2009, CREST 2010, ICSS 2010), 6 essais arrêtés prématurément (Leicester 1998, Wallstent 2001, SAPPHIRE 2004, EVA-3S 2006, SPACE 2006, Regensburg 2008)</p> <p>Analyses en sous-groupe à partir des données individuelles des patients de 6 essais (Leicester 1998, CAVATAS-CEA 2001, EVA-3S 2006, SPACE 2006, BACASS 2008, ICSS 2010) et des résultats en sous-groupe de CREST 2010.</p> <p>Méta-analyse selon un modèle aléatoire</p> <p>Chez des patients avec sténose carotidienne symptomatique et à risque chirurgical standard :</p> <p><u>Entre la randomisation et J30 après le ttt,</u> comparé à EC, angioplastie associée à un plus grand risque de survenue de :</p> <ul style="list-style-type: none"> décès ou AVC (critère principal de sécurité) (11 essais, 3 922 patients) : OR 1,72 IC95 % 1,29 – 2,31 ; $p=0,0003$; $I^2=27\%$ $p = 0,19$ <ul style="list-style-type: none"> analyse selon l'âge (6 essais) <ul style="list-style-type: none"> 1 994 patients < 70 ans : OR 1,16 IC95 % 0,80 – 1,67 1 928 patients \geq 70 ans : OR 2,20 IC95 % 1,47 – 3,29 (p interaction : 0,02) analyse selon le sexe (7 essais) <ul style="list-style-type: none"> hommes : OR 1,86 IC95 % 1,19 – 2,91 femmes : OR 1,53 IC95 % 1,02 – 2,29 (absence d'interaction p interaction : 0,52)

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					<ul style="list-style-type: none"> décès ou AVC ou IDM (6 essais, 5 226 patients) : OR 1,44 IC95 % 1,15 – 1,80 ; $p=0,002$; $I^2=7$ % $p = 0,37$ d'AVC (9 essais, 5 495 patients) : OR 1,81 IC95 % 1,40 – 2,34 ; $p<0,00001$; $I^2=12$ % $p = 0,34$ Pas de différence entre EC et angioplastie sur le risque de survenue de décès ou d'AVC sévère ou invalidant (7 essais, 4 044 patients) : OR 1,28 IC95 % 0,93 – 1,77 ; $p=0,13$; $I^2=0$ % $p = 0,58$; davantage d'AVC mortels, sévère ou invalidant avec l'angioplastie mais NS (8 essais, 5 365 patients) : OR 1,37 IC95 % 0,99 – 1,89 ; $p=0,06$; $I^2=0$ % $p = 0,72$ <p>Comparé à EC, angioplastie associée à un risque plus faible de survenue :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'IDM fatals ou non fatals (8 essais, 5 359 patients) : OR 0,44 IC95 % 0,23 – 0,87 ; $p=0,02$; $I^2=0$ % $p = 0,98$ d'atteinte des nerfs crâniens (11 essais, 7 086 patients) : OR 0,08 IC95 % 0,05 – 0,14 ; $p<0,00001$; $I^2=27$ % $p = 0,77$ d'hématome au site d'accès (9 essais, 4 280 patients) : OR 0,37 IC95 % 0,18 – 0,77 ; $p=0,008$; $I^2=27$ % $p = 0,22$ <p><u>À la fin du suivi</u> comparé à EC, angioplastie associée à un plus fort risque de</p> <ul style="list-style-type: none"> décès ou AVC à J30 ou AVC homolatéral après la période péri-procédure (critère combiné de sécurité et efficacité) (8 essais, 3 753 patients) : OR 1,39 IC95 % 1,10 – 1,75 ; $p=0,005$; $I^2=0$ % $p = 0,47$, mais, <p>Après la période péri-procédure, pas de différence entre EC et angioplastie sur le taux d'AVC homolatéral (7 essais, 3 640 patients) : OR 0,93 IC95 % 0,60 – 1,45 ; $p=0,76$; $I^2=0$ % $p = 0,63$</p> <p>Resténose ≥ 70 % (selon les critères de mesure de NASCET,</p>

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
					<p>détectée par US pendant le suivi, 6 essais, 2 240 patients) plus fréquente en cas d'angioplastie : OR 2,41 IC95 % 1,28 – 4,53 ; $p=0,007$; $I^2=55\%$ $p = 0,08$</p> <p>Chez des patients avec sténose carotidienne asymptomatique pas de différence entre EC et angioplastie sur le risque de survenue de</p> <ul style="list-style-type: none"> décès ou AVC (critère principal de sécurité) (1 essai et sous-groupes de deux autres essais, 1 318 patients) : OR 1,71 IC95 % 0,78 – 3,76 ; $p=0,18$; $I^2=0\%$ $p = 0,62$ décès ou AVC à J30 ou AVC homolatéral après la période péri-procédure (critère combiné de sécurité et efficacité) (essais idem) : OR 1,75 IC95 % 0,92 – 3,33 ; $p=0,09$; $I^2=0\%$ $p = 0,61$ <p>Chez des patients inopérables</p> <ul style="list-style-type: none"> Pas de différence entre angioplastie et ttt médical sur le taux de décès ou d'AVC entre la randomisation et la fin du suivi (2 essais, 61patients) : OR 0,22 IC95 % 0,01 – 7,92 ; $p=0,41$; $I^2=79\%$ $p = 0,03$

ACS : Angioplastie carotidienne avec pose de stent ; AVC : accident vasculaire cérébral ; EC : endartériectomie carotidienne ; IDM : infarctus du myocarde ; ITT : analyse en intention de traiter ; NS : différence non significative ; PP : analyse per protocole ; TCMM : taux cumulé de morbimortalité

Tableau 43. Essais cliniques sur le traitement des sténoses de la carotide interne extracrânienne

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
CAVATAS (Carotid And Vertebral Artery)	Etude randomisée multicentrique internationale (22 centres), en ouvert,	Inclusion (n=505) patients présentant une sténose carot. sympto récente de moins de 6	Angioplastie (AC) avec stent (Wallstent, Streker, Palmaz) ou sans	Principal : décès + AVC invalidants à J30 (AVC avec symptômes durant	Suivi médian : 5 ans (max : 11 ans) A j30 : ≠ NS entre les 2 gp AC et EC :	Seulement 26% d'angioplasties avec stent, 74% d'angioplasties

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Transluminal Angioplasty Study) (313-315, 411)	évaluation en aveugle des résultats Etude d'équivalence AC vs EC Randomisation centralisée, stratification sur le centre et les symptômes Analyse en ITT Evaluation neurologique indépendante	mois ou asymptote, nécessitant un traitement, pas de degré de sténose requis, ni limite d'âge Exclusion : présence d'un facteur de risque médical ou chirurgical (IDM récent, HTA non contrôlée, diabète, insuffisance rénale ou respiratoire, sténose carotidienne inaccessible, spondylosis cervical sévère), AVC majeurs sans récupération fonctionnelle, thrombus de la carotide, sténose intracrânienne sévère au dessus de la base du crâne, angioplastie non faisable pour des raisons anatomiques Age moyen : - ACS : 67 ans - EC : 67 ans Sténose : - sympto : 97% - asympto : 3% Degré de sténose (méthode non invasive + angiographie) : 75-77 % NASCET, 85-86 %	stent n= 251 Endartériectomie (EC) (choix de l'anesthésie, de la technique, de l'héparinothérapie laissé au libre choix du chirurgien) n=253 Sténoses sympto : 97%	plus de 7j) Secondaires : AVC homolatéral durant plus de 7j, décès + AVC invalidants homolatéral	- Nb patients analysés : 251 dans le gp AC, 253 dans le gp EC - AVC invalidants + décès : 6% et 6% - AVC + décès : 10% et 10% - AVC : 8 % et 8% - AVC invalidants : 4 % et 4% - décès : 3% et 2% - IDM : 0 et 1% Pas d'interaction de l'âge (< ou >68 ans) sur les effets du traitement à j30. Plus d'atteinte des nerfs crâniens dans le gp EC : 0 et 9%, p<0,0001 Taux de sténoses ≥ 70% à J30 dans le gp AC : 6,7 % si angioplastie seule, contre 2,5 % si angioplastie avec stent : p < 0,001. Néanmoins, chez les patients ayant eu une angioplastie avec stent (26 %), il existait plus de sténose supérieure ou égale à 70 % à 1 an que dans le groupe chirurgical (22 % versus 5,2 % : p = 0,002). A 1 an (suivi par écho-doppler) : - Nb patients analysés : 173 dans le gp AC, 174 dans le gp EC - resténoses ≥ 70% : taux supérieur dans le gp AC (avec ou sans stent) par rapport au gp EC : 18,5% et 5,2%, p=0,0001 - resténoses ≥ 70% : taux supérieur dans le gp AC avec stent par rapport au gp EC : 22% et 5,2%, p=0,002 - dans le gp AC avec resténose ≥ 70%, aucun infarctus cérébral invalidant ou fatal (15,6% d'AIT)	avec ballon, pas de protection cérébrale. Anesthésie générale : 0% dans le groupe ACS, 93% dans le groupe EC Seuls les AVC avec symptômes durant plus de 7 jours ont été pris en compte Nb d'actes requis par opérateur : pas de nb minimal, chirurgien ayant une expérience de la chirurgie carotidienne, neuroradiologue ayant une expérience de l'angioplastie (pas nécessairement carotidienne) TCMM de la chirurgie plus élevé Financement : institutionnel

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
		ECST			<p>- dans le gp EC avec resténose \geq 70%, aucun symptôme neurologique</p> <p>Entre 30j et 8 ans de suivi (médiane 5 ans) :</p> <p>\neq NS entre les gp AC et EC</p> <p>- taux d'AVC homolatéral : 11,3 et 8,6% (HR=1,22, IC95 % 0,59 à 2,54)</p> <p>- taux d'AVC homolatéral et d'AIT : 19,3 et 17,2% (HR=1,29, IC95 % 0,78 à 2,14).</p> <p>- taux d'AVC : 21,1 et 15,4% (HR=1,66, IC95 % 0,99 à 2,80)</p> <p>resténose \geq 70% :</p> <p>- taux supérieur dans le gp AC (avec ou sans stent) par rapport au gp EC : 30,7 % et 10,5 %, (HR : 3,17, IC95 % 1,89 – 5,32 $p<0,0001$)</p> <p>- taux supérieur dans le gp AC sans stent par rapport au gp AC avec stent 16,6 % et 36,2 %, (HRajusté : 0,43, IC95 % 0,19 – 0,97 $p=0,04$)</p> <p>- composite taux AVC homolatéral après J30 ou AIT plus fréquent chez les patients ayant eu une resténose \geq 70 % à 1an par rapport aux patients sans resténose \geq 70 % (23 % vs 11 % HR : 2,18 IC95 % 1,04 – 4,54 $p = 0,04$)</p>	
SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) (316, 317)	Etude randomisée multicentrique américaine (29 centres), en ouvert, évaluation en aveugle des résultats Etude de non	Inclusion : patients à haut risque chirurgical (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, occlusion de la carotide controlatérale, antécédent de chirurgie cervicale ou d'irradiation cervicale, récurrence de	Gp ACS (Smart® ou Precise®, Cordis) + protection cérébrale systématique (Angiogard® ouu Angiogard XP®, Cordis) n = 167	Principal : [mortalité + AVC + IDM à J 30] + [mortalité + AVC homolatéral entre J 31 et 1 an]. (IDM défini par une augmentation CPK	Étude interrompue prématurément en 2002 du fait des difficultés de recrutement A 1 an (ITT) : - critère principal : mortalité + AVC + IDM à J 30 + mortalité-AVC homolatéral de J 31 à 1 an : 12,2 % contre 20,1 %,	Seulement 334 des 747 patients éligibles ont été randomisés. Comparabilité des gp : plus de patients avec antécédents de coronaro-

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	<p>infériorité de l'ACS par rapport à l'EC. Limite de non infériorité : différence absolue entre les 2 bras < 3%</p> <p>Randomisation centralisée, stratification sur le centre et le caractère sympto ou asympto</p> <p>Analyse en ITT et PP</p> <p>Evaluation neurologique indépendante</p>	<p>sténose post-endartériectomie, âge supérieur à 80 ans) présentant une sténose carot. symptomatique \geq 50 % (Nascet) (mesuré par écho-doppler) ou asympto \geq 80%</p> <p>Exclusion : infarctus cérébral dans les 48h précédents, thrombus intraluminal, occlusion, maladie vasculaire contre-indiquant l'utilisation de techniques avec cathéter, anévrisme intracranien de plus de 9 mm de diamètre, nécessité de plus de 2 stents, antécédent d'hémorragie, intervention percutanée ou chirurgicale planifiée dans les 7 prochains jours, espérance de vie < 1 an, lésion ostiale de la carotide commune ou du tronc artériel brachiocéphalique</p> <p>Age moyen : - ACS : 72,5 ans - EC : 72,6 ans</p> <p>Sténoses : - sympto : 28,8% - asympto : 71,2%</p>	<p>Gp EC (choix de l'anesthésie libre choix du chirurgien) n = 167</p>	<p>> 2N et augmentation CPK-MB)</p> <p>Secondaires : revascularisation du vaisseau à 1 an, paralysie des nerfs craniens, complication au niveau du site opératoire ou du site d'accès vasculaire</p>	<p>$p = 0,004$ pour la non infériorité, $p = 0,053$ pour la supériorité, en faveur de l'ACS</p> <p>- \neq NS entre les 2 gp AC et EC pour la mortalité (7,4 % et 13,5 %), les AVC (6,2 % et 7,9 %) Cohérence résultats PP et ITT</p> <p>Résultats à J30 : \neq NS entre les 2 gp AC et EC (ITT) : - Nb patients analysés : 334 (167 dans le gp ACS, 167 dans le gp EC) - mortalité + AVC + IDM : 4,8 % et 9,8 % - mortalité + AVC : 4,8% et 5,6% - mortalité : 1,2 % et 2,5 % - AVC : 3,6 % et 3,1 % - IDM : 2,4 et 6,1% Cohérence résultats PP et ITT sauf IDM en PP : 1,9 et 6,6%, $p = 0,04$</p> <p>A 3 ans : - Nb patients analysés : 260 (143 dans le gp ACS, 117 dans le gp EC) - Mortalité + AVC + IDM à J 30 + mortalité-AVC homolatéral de J 31 à 1080j : 24,6 et 26,9%, diff abs -2,3%, IC95 % -11,8 à 7,0, $p = 0,71$. Entre 1 et 3 ans, la plupart des événements majeurs étaient des décès, la majorité étant de cause non neurologique. - Taux cumulé d'AVC : survenue de 15 AVC dans chaque groupe (9%) dont 11 et 9 AVC homolatéraux dans les gp ACS et EC (dont 4 et 1 AVC homolatéraux survenus entre 1 et 3 ans) - Revascularisation du vaisseau cible nécessaire une 2^e fois : 2,4 et</p>	<p>pathie et d'angioplastie coronarienne dans le gp ACS</p> <p>Population incluse hétérogène : patients avec sténoses sympto et asympto (seuls 28,8% des patients étaient symptomatiques), 7% avaient une sténose radique et 25% une resténose post endartériectomie</p> <p>Protection cérébrale chez 95,6% des patients</p> <p>Nb d'actes requis par opérateur : - chir : taux de complications per et post EC répondant aux critères de l'American Heart Association (volume médian annuel 30 EC) - angio : taux périprocédure d'AVC ou de décès < 6% (expérience médiane : 64 procédures) Evaluation du degré de sténose par échographie-</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
					5,4%, p=0,26 - Patients sympto : n=50 dans le gp AVS et n= 46 dans le gp EC : taux d'AVC 6% et 8,7%	doppler : seuls les patients du groupe angioplastie ont eu une artériographie cérébrale Financement : Cordis
EVA-3S (Endartériectomie Versus Angioplastie chez des patients ayant une sténose carotide athéroscléreuse serrée symptomatique) (318-320)	<p>Etude randomisée multicentrique française (30 centres publics ou privés), en ouvert, évaluation en aveugle des résultats</p> <p>Etude de non infériorité de l'ACS par rapport à l'EC. Limite de non infériorité : différence absolue de TCMM à J 30 entre les 2 bras < 2%</p> <p>Randomisation par blocs centralisée, liste générée par ordinateur, stratification sur le centre et le degré de sténose (≤ 90% et > 90%)</p> <p>Analyse en ITT (données d'analyse PP non présentées)</p>	<p>Inclusion (n=527) : sténose carot athéroscléreuse symptomatique (AIT ou infarctus cérébral < 120 j), ≥ 60 % (Nascet) (mesuré par angio numérisée ou par écho-doppler + angio-IRM)</p> <p>Exclusion : patients handicapés (score de Rankin ≥ 3), sténoses carot. non athéroscléreuses, lésions « en tandem » sévères, atcd de revascularisation, atcds de problèmes hémorragiques, HTA ou diabète non contrôlés, contre-indication aux anticoagulants ou aux antiagrégants plaquetaires, espérance de vie < 2 ans, intervention chirurgicale ou percutanée programmée dans les 30 j avant ou après la procédure</p> <p>Age moyen : - ACS : 69,1 ans</p>	<p>Gp ACS (matériel marqué CE laissé au libre choix de l'angioplasticien) +/- protection cérébrale n = 265</p> <p>Gp EC (choix de l'anesthésie au libre choix du chirurgien) n = 262</p>	<p>Principal : taux de décès et d'AVC homo et controlatéral dans les 30 jours suivant la procédure</p> <p>Secondaires : IDM, AIT, lésion des nerfs craniens, complications locales majeures</p>	<p>Étude interrompue prématurément par le Comité de surveillance en septembre 2005</p> <p>Nb patients analysés : 520 - gp ACS : 261 - gp EC : 259</p> <p>Résultats à J30 : - Taux de décès et d'AVC homo et controlatéral > dans le gp ACS : 9,6 % et 3,9 %, OR = 2,5 (IC95 % 1,2 – 5,1) - Taux d'AVC > dans le gp ACS : 8,8 % et 2,7 %, OR = 3,3 (IC95 % 1,4 – 7,5) - Mortalité : ≠ NS (0,8 % et 1,2 % : NS) ; - Atteinte des nerfs craniens > dans le gp EC : 10,4 % versus 1,5 %, p < 0,001</p> <p>Résultats à 6 mois : - Taux de décès et d'AVC homo et controlatéral > dans le gp ACS : 11,7 et 6,1% (p=0,02) - Taux de décès et AVC à J30 + AVC homolatéral entre J31 et 6 mois : 10,2 et 4,2%, p=0,008</p> <p>Résultats à 4 ans - Taux d'AVC ou décès périprocé-</p>	<p>Comparabilité des gp : - plus de patients de plus de 75 ans dans le gp EC (40,5 et 32,2%, p=0,06) - plus d'atcd d'AVC dans le gp EC (20,1 et 12,6%, p=0,02) - plus d'occlusion de la carotide controlatérale dans le gp ACS (5,0 et 1,2%, p=0,02)</p> <p>Pas d'impact du centre sur les résultats dans aucun des bras thérapeutiques. Pas de ≠ significative de TCMM à J30 en fonction de l'expérience des angioplasticiens Pas de ≠ significative de TCMM à J30 dans le gp ACS selon la prise de 2 antiagrégants plaquetaires (85,4% des patients) ou d'1 seul</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	Evaluation neurologique indépendante	- EC : 70,3 ans			<p>dure + AVC homolatéral post procédure > dans le gp ACS (11,1 et 6,2%, HR=1,97, IC95 % 1,06 à 3,67, p=0,03).</p> <p>- Taux tout AVC ou décès périprocédure : HR=1,77, IC95 % 1,03 à 3,02, p=0,04</p> <p>- Taux tout AVC ou décès : HR=1,39, IC95 % 0,96 à 2,0, p=0,08</p> <p>- Taux d'AVC homolatéral post procédure : ≠ NS : 2,2 et 1,3% dans les gp ACS et EC</p> <p>- Taux de décès post procédure : ≠ NS : 13 et 13,5%, dans les gp ACS et EC, HR 1,07, IC95 % 0,67 à 1,71</p> <p>Taux de resténose à 3 ans (resténoses de 50 % à 69 % diagnostiquées par planimétrie, resténoses ≥ 70 % ou occlusion diagnostiquées par planimétrie ou vélocimétrie doppler)</p> <p>- taux de resténose ≥ 50% ou occlusion plus élevé dans le gp ACS : 12,5 % et 5,0 %, <i>time ratio</i> = 0,16, IC95 % 0,03 à 0,76, <i>p</i> = 0,002</p> <p>- taux de resténose ≥ 70% ou occlusion faible dans les 2 gp, ≠ NS : 3,3 % et 2,8 %, <i>time ratio</i> = 3,30, IC95 % 0,16 à 67,69, <i>p</i> = 0,44</p>	<p>(14,6% des patients)</p> <p>Protection cérébrale chez 92% des patients, recommandée mais non obligatoire au début ; à partir de 2003, protection cérébrale rendue obligatoire par le Comité de surveillance de l'étude en raison d'un TCMM à J30 plus élevé dans le groupe angioplastie sans protection cérébrale vs angioplastie avec protection cérébrale</p> <p>Anesthésie générale chez 73 % des patients du gp EC et 6,5% des patients du gp ACS</p> <p>Nb d'actes requis par opérateur :</p> <p>- chir : 25 chirurgies carot l'année précédente</p> <p>- angio : au moins 12 ACS ou au moins 35 angioplasties avec <i>stent</i> des troncs supra-aortiques, dont au moins 5 poses de</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
						stent carotidien Financement : publique (PHRC)
SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) (321, 412)	<p>Etude randomisée multicentrique allemande (35 centres publics en Allemagne, Autriche et Suisse), en ouvert, évaluation en aveugle des résultats</p> <p>Etude de non infériorité de l'ACS par rapport à l'EC. Limite de non infériorité : différence absolue de TCMM à J 30 entre les 2 bras < 2,5%</p> <p>Randomisation par blocs, centralisée, liste générée par ordinateur, pas de stratification</p> <p>Analyse en ITT</p> <p>Evaluation neurologique indépendante</p>	<p>Inclusion (n=1200) : patients ≥ 50 ans présentant une sténose carot. symptomatique dans les 6 mois précédents, ≥ 50 % (Nascet) (mesuré par échodoppler + angio-IRM ou angioscanner)</p> <p>Exclusion : hémorragie intracranienne < 90j, HTA non contrôlée, malformation artériovéineuse ou anévrisme intracranien, espérance de vie < 2 ans, anomalie de la coagulation, contre-indication aux anticoagulants ou aux antiagrégants plaquetaires ou aux produits de contraste, autre chirurgie programmée, occlusion carotidienne, sténose due à une compression externe ou à une dissection, sténose radique, resténose après ACS ou EC, dysplasie fibromusculaire, thrombus flottant, sténose intracranienne</p> <p>Age moyen :</p>	<p>Gp ACS (matériel marqué CE laissé au libre choix de l'angioplasticien) +/- protection cérébrale n = 605</p> <p>Gp EC (choix de l'anesthésie au libre choix du chirurgien) n = 595</p>	<p>Principal : taux de décès et d'AVC homolatéral (symptômes > 24h) entre la randomisation et J30</p> <p>Secondaires : AVC invalidant entre la randomisation et J30, tout AVC entre la procédure et J30, échec de la procédure (impossibilité de traiter avec la technique attribuée par la randomisation, sténose résiduelle d'au moins 50% Nascet (mesure échographique), occlusion d'un vaisseau entre la procédure et J30)</p>	<p>Étude interrompue prématurément en 2005 après une analyse intermédiaire (prévue dans le protocole) sur les 1 200 premiers patients inclus.</p> <p>Résultats à J30 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nb patients analysés : 1183 (599 dans le gp ACS, 584 dans le gp EC) - Taux de décès et d'AVC homolatéral : non infériorité de l'ACS non démontrée : 6,84 et 6,34% dans les gp ACS et EC, différence absolue = 0,51 (IC90 % - 1,89 - + 2,91, p = 0,09), OR = 1,09 (IC95 % 0,69 - 1,72), cohérence avec les résultats de l'analyse PP - Mortalité : 0,67 et 0,86%, OR=0,78 (IC95 % 0,15 à 3,64) - Taux d'AVC homolatéraux : 6,68 et 6,0% - Taux de décès et d'AVC homolatéral en fonction de l'âge : <ul style="list-style-type: none"> * Plus élevé au delà de 75 ans (11,01% vs 5,92% pour les moins de 75 ans, p NR) * Non infériorité de l'ACS non démontrée quel que soit l'âge mais différence absolue entre les 2 techniques faible pour les patients ≤ 75 ans : 5,92 et 5,94% pour les gp ACS et EC, différence absolue = - 0,02 (IC90 % - 2,65 - + 2,56). Au delà de 75 ans, 11,01 et 7,53% pour les gp ACS et EC, différence absolue = 3,48 (IC90 % - 2,82 - + 10,1) 	<p>Comparabilité des gp : OK</p> <p>Durant le suivi, plus de patients sous double ttt antiagrégants (aspirine + clopidogrel ou aspirine + dypiridamol) dans le gp ACS (9 et 4% respectivement).</p> <p>Resténoses à 2 ans : La plupart des resténoses (51,9% et 52,2% dans les gp ACS et EC) sont survenues dans les 6 mois après le traitement. Evénements neurologiques liés à la resténose dans 2 cas dans le groupe angioplastie. Mais traitement anti-HTA, hypolipémiant ou arrêt du tabac dans les 2 groupes non connu.</p> <p>Protection cérébrale chez 27% seulement des patients, recommandée mais non</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
		<ul style="list-style-type: none"> - ACS : 67,6 ans - EC : 68,2 ans 			<p>Résultats à 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nb patients analysés : 1196 en ITT (607 dans le gp ACS, 589 dans le gp EC)*, 1136 en PP (573 dans le gp ACS, 563 dans le gp EC) - taux d'infarctus homolatéral 2 ans après la procédure + tout AVC ou décès periprocédure : ≠ NS entre gp ACS et EC : ITT (9,5 % et 8,8 %, HR : 1,10, IC95 % 0,75 à 1,61, p=0,62), PP (9,4 % et 7,8 %, HR : 1,23, IC95 % 0,82 à 1,83, p=0,31) - taux d'infarctus cérébral homolatéral entre J30 et 2 ans (12 dans le gp ACS et 10 dans le gp EC) : ≠ NS : en ITT (2,2 % et 1,9 %, HR : 1,17, IC95 % 0,51 à 2,70), en PP (2,3 et 2,0%, HR : 1,18, IC95 % 0,51 à 2,73) - taux de resténose ≥ 70 % (échodoppler) plus fréquent dans le gp ACS (10,7% vs 4,6%, p=0,000 9 en ITT, et 11,1% vs 4,6%, p=0,000 7 en PP). - taux d'infarctus homolatéral 2 ans après la procédure + tout AVC ou décès periprocédure en fonction de l'âge : tendance à être plus élevé après EC qu'après ACS en dessous de 68 ans : pour chirurgie et angioplastie : en ITT (9,0 % et 5,0 %, HR=0,54, IC95 % 0,28 à 1,03). Au-delà de 68 ans, tendance en faveur de la chirurgie (8,6 % et 13,7 %, HR=1,80, IC95 % 0,96 à 3,40). <p>Pas significatif</p>	<p>obligatoire</p> <p>Nb d'actes requis par opérateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chir : 25 chirurgies carot impliquant la bifurcation - angio : 25 angioplasties carotidiennes consécutives <p>Financement : mixte, associant des fonds institutionnels (Ministère allemand de la recherche) et des fonds de l'industrie pharmaceutique (Sanofi-Aventis, Boston-Scientific, Guidant).</p>
Étude CREST (Carotid revascularization)	Etude randomisée multicentrique (108 centres aux Etats-	Inclusion (n=2522) : Sténose carot - sympto (AVC non	Gp ACS (Acculink) +/- protection cérébrale (Accunet)	Principal : AVC ou IDM ou décès de toute cause durant	Nb patients analysés : 2502 - gp ACS : 1262 (dont 668 sympto) - gp EC : 1240 (dont 653 sympto)	Mélange de patients sympto et asympto

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT - Actualisation
DOCUMENT DE TRAVAIL : CONFIDENTIEL – NE PAS DIFFUSER

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
endarterectomy vs stenting trial), 2010 (322, 413, 414)	<p>Unis et 9 au Canada), en ouvert, évaluation en aveugle des résultats</p> <p>Echantillon calculé pour une puissance de 90% pour la détection d'un hazard ratio < 0,54 ou > à 1,49, une différence absolue de 1,2% par an</p> <p>Randomisation centralisée ?, par blocs, stratification sur le centre et le caractère sympto</p> <p>Analyse en ITT</p> <p>Evaluation neurologique indépendante</p>	<p>invalidant ou AIT) dans les 6 mois précédents, ≥ 50 % en angio conventionnelle ou ≥ 70 % en échodoppler ou angioscanner ou angio-IRM ou</p> <p>- asympo ≥ 60 % en angio conventionnelle ou ≥ 70 % en échodoppler ou ≥ 80 % en angioscanner ou angio-IRM</p> <p>Exclusion : atcd d'AVC sévère, FA, IDM<30j, angor instable.</p> <p>Age moyen :</p> <p>- ACS : 68,9 ans - EC : 69,2 ans</p> <p>Taux de sympto</p> <p>- ACS : 52,9% - EC : 52,7%</p>	<p>n = 1271</p> <p>Gp EC n = 1251</p>	<p>la période périprocédure + AVC homolatéral durant les 4 ans après randomisation</p> <p>AVC défini comme un événement brutal avec un déficit neurologique focal durant plus de 24 h cohérent avec une ischémie cérébrale en imagerie</p> <p>IDM : défini sur des critères biologiques (mesure systématique des enzymes cardiaques : élévation troponine ou CPK-MB > 2N) associés</p> <p>- soit à une douleur thoracique</p> <p>- soit à des signes d'ischémie à l'ECG</p>	<p>Suivi médian : 2,5 ans</p> <p>Critère principal</p> <p>- sympto + asympo : ≠ NS entre ACS et EC (7,2 et 6,8% respectivement, HR : 1,11, IC95 % 0,81 à 1,51, p=0,51).</p> <p>- sympto : ≠ NS entre ACS et EC (8,6 et 8,4% respectivement, HR : 1,08, IC95 % 0,74 à 1,59, p=0,69)</p> <p>- pas de ≠ en fonction du caractère sympto ou non et du sexe mais ≠ en fonction de l'âge (p interaction =0,02) : au delà de 70 ans, ACS semble moins efficace.</p> <p>Taux péri-procédure</p> <p>- AVC ou décès</p> <p>* sympto + asympo : > dans le gp ACS : 4,4 et 2,3%, HR=1,90, IC95 % 1,21 à 2,98, p=0,005</p> <p>* sympto : > dans le gp ACS : 6,0 et 3,2%, HR=1,89, IC95 % 1,11 à 3,21, p=0,02</p> <p>- AVC : > pour le gp ACS</p> <p>* sympto + asympo : > dans le gp ACS : 4,1 et 2,3%, HR=1,79, IC95 % 1,14 à 2,82, p=0,01</p> <p>* sympto : > dans le gp ACS : 5,5 et 3,2%, HR=1,74, IC95 % 1,02 à 2,98, p=0,04</p> <p>- IDM :</p> <p>* sympto + asympo : > dans le gp EC : 1,1 et 2,3%, HR=0,50, IC95 % 0,26 à 0,94, p=0,03</p> <p>* sympto : 1,0 et 2,3%, HR=0,45, IC95 % 0,18 à 1,11, p=0,08</p> <p>Taux d'AVC homolatéral post procédure : faible dans les 2 gp et ≠ NS</p> <p>- sympto + asympo : 2,0 et 2,4%,</p>	<p>Comparabilité des gp :</p> <p>- dyslipidémie plus fréquente dans le gp EC (p=0,048), tabagisme ≠ NS à l'inclusion mais ↓ dans le gp EC au cours du suivi</p> <p>Un centre (20 patients) exclu de l'étude en raison de la constatation d'irrégularités dans les données</p> <p>IDM : défini sur des critères cliniques ou biologiques</p> <p>Perdus de vue : 2,6% dans le gp ACS et 3,8% dans le gp EC</p> <p>Protection cérébrale chez 96,1% des patients, recommandée mais non obligatoire. Anesthésie générale chez 90% des patients du groupe EC</p> <p>Nb d'actes requis par opérateur :</p> <p>- chir : 12 EC/an avec un taux de</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
					<p>p=0,85</p> <p>Taux péri-procédure d'AVC ou de décès ou d'AVC homolatéral post procédure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sympto + asympto : > dans le gp ACS : 6,4 et 4,7%, HR 1,50, IC95 % 1,05 à 2,15, p=0,03 - sympto : ≠ NS entre ACS et EC, 8,0 et 6,4% (HR 1,37, IC95 % 0,9 à 2,09, p=0,14) <p>Atteinte des nerfs craniens < dans le gp ACS : 0,3 et 4,7%, HR 0,07, IC95 % 0,02 à 0,18</p> <p>Analyse post hoc (413) : pour l'ACS, le risque d'atteindre le critère principal est augmenté par 1,77 par tranche de 10 ans (IC95 % 1,38 à 2,28, p<0,0001) ; pas d'augmentation du risque avec l'âge pour l'EC (p NS). L'augmentation du risque d'AVC au delà de 64 ans contribue majoritairement à l'augmentation du risque de l'ACS en fonction de l'âge :</p> <ul style="list-style-type: none"> - critère principal en fonction de l'âge dans les gp ACS et EC : * < 65 ans : 3,9 et 6,1%, NS * 65-74 ans : 6,3 et 6,8%, NS * > 75 ans : 12,7 et 7,4%, NS 	<p>complications < 3% pour les sténoses asympto et < 5% pour les sténoses sympto</p> <ul style="list-style-type: none"> - angio : pas de nb d'actes requis mais les opérateurs devaient fournir leurs résultats sur 10 à 30 angioplasties (avec un taux de complications de 6 à 8%) puis participer à une étude préliminaire dans laquelle ils pouvaient réaliser jusqu'à 20 angioplasties. <p>Financement : National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, Abbott Vascular Solutions (ex-guidant)</p>
<p>Étude ICSS (International Carotid stenting Study), 2010 (324)</p>	<p>Etude randomisée internationale multicentrique (50 centres Europe, Australie, Nouvelle Zélande, Canada), en ouvert, évaluation en aveugle des résultats</p>	<p>Inclusion (n=1713) patients ≥ 40 ans présentant une sténose carot. sympto récente de moins d'un an ≥ 50% (Nascet) (mesuré par imagerie non invasive)</p>	<p>Gp ACS (matériel marqué CE laissé au libre choix de l'angioplasticien) +/- protection cérébrale n= 855</p>	<p>Principal : AVC invalidant ou mortel dans n'importe quel territoire à 3 ans.</p> <p>Critère retenu pour l'analyse intermédiaire :</p>	<p>Résultats de l'analyse intermédiaire Analyse en ITT (entre la randomisation et J120) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nb patients analysés : 1710 (853 dans le gp ACS, 857 dans le gp EC) - taux d'AVC, de décès ou d'IDM procédural > dans le gp ACS : 8,5% et 5,2%, HR= 1,69, IC95 % 1,16 à 2,45, p=0,006. La plupart des 	<p>Comparabilité des gp :</p> <ul style="list-style-type: none"> - délai médian entre la randomisation et la procédure plus court dans le gp ACS (9 et 11j, p<0,0001) - délai médian entre

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
	<p>Randomisation centralisée, liste générée par ordinateur, stratification sur le centre</p> <p>Analyse en ITT</p> <p>Analyse intermédiaire prévue dans le protocole</p> <p>Le nombre de sujets nécessaire a été calculé sur le critère AVC invalidant ou décès</p>	<p>Exclusion : AVC majeurs sans récupération fonctionnelle, atcd d'ACS ou d'EC, contre-indication au ttt, pontage coronarien programmé ou autre chirurgie majeure, ACS ou chir non faisable pour des raisons anatomiques ou de facteurs de risque</p> <p>Age moyen :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACS : 70 ans - EC : 70 ans 	<p>Gp EC (choix de l'anesthésie au libre choix du chirurgien)</p> <p>n=858</p>	<p>- analyse en ITT : AVC, décès ou IDM procédural (dans les 30j après la procédure) entre la randomisation et J120</p> <p>- analyse PP : AVC, décès ou IDM procédural à J30 après le ttt</p> <p>Définition IDM : défini par la présence de 2 des 3 critères suivants : enzymes cardiaques > 2N, antécédent « d'inconfort thoracique pendant au moins 30 min, anomalies spécifiques à l'ECG »</p>	<p>évènements sont survenus dans les 30j après la procédure.</p> <p>- taux d'AVC ou décès (8,5 vs 4,7%, HR=1,86, IC95 % 1,26 à 2,74), taux AVC tout type (7,7 vs 4,1, HR=1,92, IC95 % 1,27 à 2,89) ou de décès de toute cause (2,3 vs 0,8%, HR=2,76, IC95 % 1,16 à 6,56) > dans le gp ACS. La plupart des AVC étaient ischémiques et homolatéraux. L'excès d'AVC dans le gp AVC surtout dû aux AVC non invalidants ou mortels. Pas de différence sur le taux d'AVC invalidants</p> <p>- taux d'AVC invalidants ou décès : ≠ NS entre les gp ACS et EC : 4,0% et 3,2%, HR=1,28, IC95 % 0,77 à 2,11</p> <p>Analyse PP (entre la procédure et J30)</p> <ul style="list-style-type: none"> - nb patients analysés : 1649 (828 dans le gp ACS, 821 dans le gp EC) - taux d'AVC, de décès ou d'IDM procédural > dans le gp ACS (7,4 et 4,0%, RR=1,83, IC95 % 1,21 à 2,77, p=0,003). - durant la procédure, 3 IDM mortels dans le gp ACS vs 5 IDM non mortels dans le gp EC <p>Atteinte des nerfs craniens < dans le gp ACS : 1 dans le gp ACS (EC en réalité), 45 dans le gp EC (p<0,0001).</p>	<p>l'AVC homolatéral et la procédure plus court dans le gp ACS (35 et 40j, p=0,013)</p> <p>Protection cérébrale chez 72% des patients, recommandée mais non obligatoire</p> <p>Nb d'actes requis par opérateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chir : 50 opérations sur la carotide (au moins 10 actes/an) - angio : 50 angioplasties dont au moins 10 angioplasties sur la carotide <p>Financement : mixte, fonds institutionnels (Medical Research Council, The Stroke Association, European Union) + fonds de l'industrie (Sanofi-Synthelabo).</p>

AC : angioplastie carotidienne ; ACS : Angioplastie carotidienne avec pose de stent ; AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; EC : endartériectomie carotidienne ; FA : fibrillation atriale ; IDM : infarctus du myocarde ; ITT : analyse en intention de traiter ; NS : non significative ; PP : analyse per protocole ; TCMM : taux cumulé de morbidité à J30 ; * Etude Space : 14 patients supplémentaires ont été randomisés après l'analyse intermédiaire de 2005, avant que la décision d'interrompre l'étude ait été communiquée aux investigateurs

Annexe 11. Traitement spécifique après un IC ou un AIT lié à une sténose athéroscléreuse intracrânienne

Tableau 44. Essais cliniques sur le traitement des sténoses athéroscléreuses intracrâniennes

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) 2011 États-Unis (337, 415, 416)	<p>Essai randomisé multicentrique (50 centres) en ouvert Patients examinés par un neurologue investigateur connaissant le traitement assigné</p> <p>Adjudication des événements cliniques par un panel de neurologues en insu du traitement</p> <p>Étude de supériorité</p> <p>Randomisation centralisée stratifiée par centre</p> <p>Analyse en intention de traiter</p>	<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - AIT ou AVC non invalidant survenu dans les 30 jours précédant l'inclusion associé à une sténose vérifiée par angiographie de 70 % à 99 % du diamètre d'une artère cérébrale principale (artère carotide, segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, artère vertébrale et l'artère basilaire) - score de Rankin modifié ≤ 3 - sténose de longueur ≤ 14 mm située sur une artère ayant un diamètre de 2 à 4,5 mm - âge ≥ 30 ans et ≤ 80 ans <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sténose (70 % à 99 %) extracrânienne ou intracrânienne en tandem ou occlusion proximale ou distale de la lésion cible intracrânienne - Traitement préalable de la lésion cible avec une endoprothèse, une angioplastie, ou un 	<p>Angioplastie avec endoprothèse (self expanding Wingspan stent) N = 224</p> <p>Traitement médical maximal identique dans les deux groupes : aspirine 325 mg/j ; clopidogrel 75 mg/j pendant 90 jours après l'inclusion ; prise en charge des facteurs de risque primaires et secondaires N = 227</p>	<p>Critère principal de jugement : tout AVC ou décès dans les 30 jours après l'inclusion ou après le traitement endovasculaire de la lésion index pendant le suivi</p> <p>ou infarctus cérébral dans le territoire de l'artère index entre le 31^{ème} jour et la fin du suivi</p> <p>Critères secondaires : AVC invalidant Tout AVC décès du myocarde Hémorragie majeure (systémique, sous-durale, épidurale) Résultat fonctionnel mesuré par le score de Rankin et l'index de Barthel à la fin du suivi Résultat cognitif à</p>	<p>Inclusion interrompue après randomisation de 451 patients en raison du risque important d'AVC et de décès périopercutés dans le groupe angioplastie avec endoprothèse et parce qu'une analyse a montré qu'il n'y avait virtuellement aucune chance qu'un bénéficiaire de l'angioplastie soit montré à la fin du suivi si le recrutement était poursuivi.</p> <p>Résultats précoces : À 11,9 mois de suivi (durée moyenne)</p> <p>Probabilité cumulée de survenue du critère principal de jugement (AVC ou décès à J30 ou IC au-delà de J30) :</p> <p>Traitement endovasculaire : 14,7 % (IC95 % : 10,7 – 20,1) <i>versus</i> Traitement médical seul : 5,8 % (3,4 – 9,7) $p = 0,002$ (Log Rank test)</p> <p>à un an :</p> <p>Traitement endovasculaire : 20,0 (15,2 – 26,0) Traitement médical seul : 12,2 (8,4 – 17,6) $p = 0,009$ (Log Rank test)</p> <p>Résultats finals Derdeyn <i>et al.</i> : À 32,4 mois de suivi (durée médiane) Proportion de patients perdus de vue</p>	<p>Financement : <i>National institute of neurological disorders and stroke</i></p> <p>Chez les patients ayant une sténose intracrânienne, le traitement médical maximal a été supérieur à l'angioplastie avec pose d'une endoprothèse (Wingspan) à la fois parce que le risque d'AVC précoce après angioplastie était élevé et que le risque d'AVC avec le traitement médical seul était plus faible qu'attendu</p> <p>Analyses de sensibilité - Dans l'hypothèse</p>

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
		<p>autre dispositif</p> <p>N = 451 patients randomisés</p> <p>Groupes comparables à l'inclusion</p> <p>Délai médian entre l'événement index et la randomisation : 7 jours</p>		<p>la fin du suivi (Montréal cognitive assessment)</p>	<p>ou qui ont retiré leur consentement plus grande dans le groupe traitement médical : 11 % vs 5 % ($p = 0,019$)</p> <p>Sur le critère principal :</p> <p>Traitement endovasculaire : 23,9 %</p> <p>Traitement médical seul : 14,9 %</p> <p>$p = 0,019$</p> <p>Au-delà de 30 j après l'inclusion, 10 % de patients dans chaque groupe ont eu un événement du critère principal.</p> <p>Critères secondaires plus fréquents dans le gpe traitement endovasculaire que dans le gpe traitement médical :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout AVC : 26 % vs 19 % ; $p = 0,0468$ - Hémorragie majeure : 13 % vs 4 % ; $p = 0,0009$ 	<p>du pire pour le gpe traitement médical sous laquelle on affecte un événement du critère principal aux seuls les patients de ce gpe à la dernière visite de suivi, la probabilité de survenue du critère principal reste supérieure dans le groupe traitement endovasculaire, bien que non statistiquement significative.</p> <p>- Analyse de simulation : dans aucune des répétitions, le traitement endovasculaire n'a été montré supérieur au traitement médical seul</p> <p>Le bénéfice précoce du traitement médical maximal comparé au traitement endovasculaire a persisté au terme du suivi de 3 ans.</p>

Annexe 12. Traitement spécifique après un IC ou un AIT lié à une dissection artérielle cervicale ou intracrânienne

Tableau 45. Essai clinique sur le traitement antithrombotique après dissection artérielle carotidienne ou vertébrale

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
CADISS-NR, 2012 (376)	Bras non randomisé (CADISS-NR) destiné à obtenir des informations sur les patients inéligibles pour la randomisation de CADISS	Inclusion 88 patients (dans 22 centres) Critères d'inclusion (pour les bras randomisés et non randomisés) : dissection carotidienne extra-crânienne ou vertébrale associée à un AIT ou un AVC homolatéraux (y compris ischémie rétinienne) ou syndrome de Horner homolatéral ou céphalées ou douleur cervicale avec date de début connue, documentée par IRM/angiogramme ou angioscanner ou artériographie. Critères d'exclusion (pour le bras randomisé) : début des signes >7 jours et contre indication aux anticoagulants/ antiagrégants ou déjà traités par aux anticoagulants/ antiagrégants Inclusion des dissections secondaires à un traumatisme (sauf traumatisme pénétrant) Patients inéligibles pour le bras randomisé éligibles pour le bras NR si début des signes < 31 jours	Traitement antiagrégant ou anticoagulant à la discrétion du médecin Faibles doses d'héparine en prévention de la thrombose autorisées	Critère principal : AVC ou décès de toutes causes dans les 3 mois après l'inclusion Critères secondaires : AIT homolatéral ; AVC ou AIT homolatéraux ; tout AVC ; tout AVC ou décès de toutes causes	Délai moyen depuis le début des signes : 10,8 jours À 3 mois : suivi disponible pour 87/88 patients : Traitement anti-agrégant : n = 59 (aspirine [30], aspirine + clopidogrel [14], aspirine + dipyridamole [12], clopidogrel [3]) Traitement anticoagulant : n = 28 (HBPM et warfarine [23], warfarine [5]) Infarctus cérébral : - 1/59 sous anti-agrégants (1,69 %) - 1/28 sous anticoagulants (3,57 %) (les deux dans le même territoire que lors de la dissection) AIT : - 3/59 sous anti-agrégants (5,08 %) - 0/28 sous anticoagulants (0 %) (deux dans le même territoire que lors de la dissection et un contrôlé) Pas de décès ni d'événements indésirables sérieux dans les deux groupes	CADISS est une étude multicentrique prospective randomisée comparant traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire en prévention des récurrences de l'AVC après dissection carotidienne et vertébrale. Actuellement en phase de faisabilité sur un échantillon de 250 patients Exclusion du bras R : début des signes > 7 jours : n = 53 ; contre indication au traitement : n = 12 ; traitement antérieur : n = 5 ; refus de randomisation : n = 18

CADISS-NR : Cervical Artery Dissection in Stroke Study-Non Randomised

Tableau 46. Revues systématiques de la littérature/méta-analyses sur le traitement des dissections artérielles carotidiennes ou vertébrales

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Lyrer et Engelter, 2012 (385)	Évaluer l'efficacité et la tolérance des anticoagulants versus antiagrégants plaquettaires chez des patients ayant une dissection artérielle cervicale extra-crânienne d'une artère carotide interne DACeCI. Déterminer si ces patients traités par anticoagulants ont un meilleur résultat fonctionnel comparé aux antiagrégants plaquettaires	Bases : Cochrane Stroke Group Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE Période de recherche jusqu'en octobre ou novembre 2009	Types d'études : essais contrôlés randomisés, essais cliniques contrôlés et études non randomisées Extraction des données par les deux auteurs de la revue Population : patients ayant eu une DACeCI Interventions : Traitement antithrombotique initial (anticoagulants ou antiagrégants)	Critères principaux : - décès de toutes causes, - décès ou incapacité fonctionnelle (modified Rankin Score) à la fin du suivi Critères secondaires : Infarctus cérébral Hémorragie cérébrale symptomatique Hémorragie extra-crânienne majeure	Pas de résultats d'essais contrôlés randomisés disponibles (CADISS en cours) Résultats de la comparaison antiagrégants plaquettaires versus anticoagulants : • Décès de toutes causes (36 études, 1 285 patients) : Taux à la fin du suivi : 1,56 % OR : 2,02 (IC95 % : 0,62 – 6,60) (pas d'hétérogénéité $I^2 = 0$ %) • Décès ou incapacité (26 études, 463 patients) : OR : 1,77 (IC95 % : 0,98 – 3,22) (pas d'hétérogénéité $I^2 = 0$ %) • Infarctus cérébral (34 études, 1 262 patients) Taux à la fin du suivi : antiagrégants 2,0 % versus anticoagulants 1,87 % OR : 0,63 (IC95 % : 0,21 – 1,86 ; $p = 0,41$) (pas d'hétérogénéité $I^2 = 19$ %) • Hémorragie intracrânienne symptomatique (25 études, 885 patients) antiagrégants 0 % versus anticoagulants 0,8 % OR : 0,25 (IC95 % : 0,02 – 3,36 ; $p = 0,3$) (pas d'hétérogénéité $I^2 = 0$ %) • Hémorragies majeures extra-crâniennes (12 études, 622 patients) antiagrégants 0 % versus anticoagulants 1,6 % OR : 0,19 (IC95 % : 0,02 – 1,48 ; $p = 0,11$) (pas d'hétérogénéité $I^2 = 0$ %)
CADISS-NR, 2012 (376)	Comparer traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire en prévention des récurrences de l'AVC après dissection carotidienne et vertébrale	Revue systématique de la littérature Base : Medline Listes des références et revue Cochrane 2010 (385)	Critères d'inclusion : Études contenant des données permettant une comparaison des patients sous antiagrégants ou sous anticoagulants Critères	AVC homolatéral, décès toutes causes, AIT, AVC	Au total, 39 études ont été incluses (aucune étude randomisée) (23 relatives aux dissections carotidiennes, 3 aux dissections vertébrales, 13 aux deux). Les résultats du suivi à trois mois de CADISS-NR ont été inclus. Méta-analyse selon un modèle fixe AVC (39 études, 1 636 patients) : $n = 33$ - sous anti-agrégants : 13/499 (2,6 %) - sous anticoagulants : 20/1 137 (1,8 %) DDR : 0,00 (IC 95 % : -0,02 – 0,03)

Auteur, année référence	Objectif	Stratégie de recherche documentaire	Critères de sélection des études / population / intervention	Critères d'évaluation	Résultats et signification
			d'exclusion : < 4 patients ; dissection intra-crânienne primaire ; groupes de traitement mal spécifiés Exclusion des patients recevant à la fois un traitement anticoagulant et un traitement anti-agrégant		Combinaison AVC et AIT (38 études, 1 506 patients) : n = 72 - sous anti-agrégants : 31/416 (7,5 %) - sous anticoagulants : 41/1 090 (3,8 %) DDR : 0,04 (IC 95 % : 0,01 – 0,08) $p=0,02$ mais hétérogénéité significative $p<0,0001$ $I^2 = 65\%$; différence non confirmée par méta-analyse selon un modèle aléatoire : DDR : 0,03 (IC 95 % : -0,02 – 0,08) $p=0,29$ Décès : n = 14 - sous anti-agrégants : 5/499 (1 %) - sous anticoagulants : 9/1 137 (1,8 %) DDR : 0,00 (IC 95 % : -0,03 – 0,02) $p=0,89$

Références

1. Ministère de la Santé et des Sports, Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. Rapport à Madame la ministre de la santé et des sports. Paris: La Documentation Française; 2009.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf
2. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Ministère du Travail de l'Emploi et de la Santé. L'état de santé de la population - Rapport 2009-2010. Paris: La Documentation Française; 2010.
3. Ministère de la Santé et des Sports, Ministère du travail de la Solidarité et de la Fonction Publique, Ministère de l'Enseignement et de la Recherche. Plan d'action national "accidents vasculaires cérébraux 2010-2014". Paris: La Documentation Française; 2010.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_actions_AVC_-_17avr2010.pdf
4. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (version consolidé du 8 décembre 2011). Journal Officiel 2004;185.
5. Haute Autorité de Santé. Indicateurs de pratique clinique AVC. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
6. Haute Autorité de Santé. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
7. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, *et al.* Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40(6):2276-93.
8. Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Béjot Y, *et al.* Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006;37(7):1674-9.
9. Béjot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M. Les apports du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité. *Rev Neurol* 2008;164(2):138-47.
10. de Peretti C, Grimaud O, Tuppin P, Chin F, Woimant F. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne : apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution, 2008-2009. *BEH* 2012;1.
11. de Peretti C, Chin F, Tuppin P, Béjot Y, Giroud M, Schnitzler A, *et al.* Personne hospitalisés pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008. *BEH* 2012;10-11.
12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376(9735):112-23.
13. Ministère du Travail de l'Emploi et de la Santé, Direction générale de l'offre des soins. Circulaire DGOS/R4/R3/PF3 n°2012-106 du 6 mars 2012 relative à l'organisation des filières régionales de prise en charge des patients victimes d'accident vasculaire cérébral (AVC). Bulletin Officiel 2012;4(15 mai).
14. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, *et al.* 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014;23(1):3-16.
15. Royal College of Physicians. National clinical guideline for stroke. London: RCP; 2012.
<http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/national-clinical-guidelines-for-stroke-fourth-edition.pdf>
16. American Heart Association, Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
17. Stratégie canadienne de l'AVC, Réseau Canadien contre les accidents cérébrovasculaires, Fondation des maladies du coeur du Canada. Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC. Stratégie canadienne de l'AVC [En ligne] 2010.
http://www.strokebestpractices.ca/wp-content/uploads/2011/04/2010BPR_FRENCH.pdf
18. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010. Melbourne (AU): Australian Government; 2010.
http://strokefoundation.com.au/site/media/clinical_guidelines_stroke_management_2010_interactive.pdf
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. N°108. Edinburgh: SIGN; 2008.
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf>

20. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, nison-Himmelfarb C, Handler J, *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
21. Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011;377(9778):1681-92.
22. Benavente OR, White CL, Pearce L, Pergola P, Roldan A, Benavente MF, *et al.* The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *Int J Stroke* 2011;6(2):164-75.
23. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, *et al.* Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382(9891):507-15.
24. White CL, Szychowski JM, Roldan A, Benavente MF, Pretell EJ, Del Brutto OH, *et al.* Clinical features and racial/ethnic differences among the 3020 participants in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(6):764-74.
25. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, *et al.* Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359(12):1238-51.
26. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, *et al.* Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359(12):1225-37.
27. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, *et al.* Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011;306(19):2137-44.
28. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
29. Diener HC. Preventing stroke: the PRoFESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. *J Hypertens Suppl* 2009;27(5):S31-S6.
30. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, *et al.* Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9644):1174-83.
31. ACTIVE Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, *et al.* Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(10):928-38.
32. Accord Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Jr., *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85.
33. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, *et al.* Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009;32(11):1032-40.
34. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108(9):710-7.
35. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
36. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(9):913-22.
37. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33(16):2088-97.
38. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, *et al.* A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(2):131-42.
39. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375(9718):938-48.
40. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375(9718):895-905.
41. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
42. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304(6824):405-12.
43. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, *et al.* Effects of beta blockers and

calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9(5):469-80.

44. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9718):906-15.

45. American College of Cardiology, American Heart Association, Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Aiyem Merz CN, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.

46. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.

47. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, *et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370(9602):1829-39.

48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.

49. Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.

50. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Svignese-Nickens P, Koprowicz K, *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-67.

51. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34(17):1279-91.

52. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, *et al.* Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367(22):2089-99.

53. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol

lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.

54. Heart Protection Study Collaborative Group, Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363(9411):757-67.

55. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, *et al.* Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378(9808):2013-20.

56. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, *et al.* Report of the conference on low blood cholesterol: Mortality Associations. *Circulation* 1992;86(3):1046-60.

57. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, *et al.* Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple risk factor intervention trial research group. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1490-500.

58. Farwell WR, Scranton RE, Lawler EV, Lew RA, Brophy MT, Fiore LD, *et al.* The association between statins and cancer incidence in a veterans population. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(2):134-9.

59. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-59.

60. Goldstein LB, Amarenco P, Lamonte M, Gilbert S, Messig M, Callahan A, *et al.* Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke* 2008;39(9):2444-8.

61. Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, Amarenco P, Callahan A, Goldstein LB, *et al.* Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology* 2009;72(8):688-94.

62. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, *et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39(12):3297-302.

63. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, Messig M, Samsa GP, *et al.* Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol

- Levels (SPARCL) trial. *Arch Neurol* 2011;68(10):1245-51.
64. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A, Silleesen H, Hennerici MG, *et al.* Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009;40(4):1405-9.
65. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, III, Hennerici M, Silleesen H, *et al.* Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70(24 Pt 2):2364-70.
66. Gaddam V, Li DY, Mehta JL. Anti-thrombotic effects of atorvastatin--an effect unrelated to lipid lowering. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7(4):247-53.
67. Libby P, Aikawa M. Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability. *Clin Cardiol* 2003;26(1 Suppl 1):11-14.
68. Ray KK, Cannon CP. Pathological changes in acute coronary syndromes: the role of statin therapy in the modulation of inflammation, endothelial function and coagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18(2):89-101.
69. Yokoyama S, Ikeda H, Haramaki N, Yasukawa H, Katoh A, Imaizumi T. HMG-CoA reductase inhibitor protects against in vivo arterial thrombosis by augmenting platelet-derived nitric oxide release in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45(4):375-81.
70. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Silleesen H, Rudolph AE, Callahan A, III, *et al.* Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38(12):3198-204.
71. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8(5):453-63.
72. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
73. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-57.
74. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300(18):2142-52.
75. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, *et al.* Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302(18):1993-2000.
76. Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis* 2009;203(2):331-45.
77. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, *et al.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9729):1875-84.
78. Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Bruckert E, Amarenco P. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis* 2010;212(1):9-15.
79. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008;196(2):489-96.
80. Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A, Silleesen H, Hennerici MG, O'Neill BJ, *et al.* Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis* 2009;204(2):515-20.
81. Amarenco P, Goldstein LB, Messig M, O'Neill BJ, Callahan A, Silleesen H, *et al.* Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial. *Stroke* 2009;40(7):2486-92.
82. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210(2):353-61.
83. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231(4):360-81.
84. Sirimarco G, Deplanque D, Lavalée PC, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, *et al.* Atherogenic dyslipidemia in patients with transient ischemic attack. *Stroke* 2011;42(8):2131-7.
85. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57(2):267-72.
86. Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf.

87. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-S66.
88. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van MG, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004;62(9):1558-62.
89. Corso G, Bottacchi E, Giardini G, Di GM, Meloni T, Pesenti CM, *et al.* Epidemiology of stroke in Northern Italy: the Cerebrovascular Aosta Registry, 2004-2008. *Neurol Sci* 2013;34(7):1071-81.
90. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, *et al.* Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003;34(3):688-94.
91. Woo D, Gebel J, Miller R, Kothari R, Brott T, Khoury J, *et al.* Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study. *Stroke* 1999;30(12):2517-22.
92. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215-22.
93. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50(1):208-16.
94. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, *et al.* Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 1991;22(2):155-61.
95. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD, *et al.* Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003;34(6):1457-63.
96. Mi D, Jia Q, Zheng H, Hoff K, Zhao X, Wang C, *et al.* Metabolic syndrome and stroke recurrence in Chinese ischemic stroke patients--the ACROSS-China study. *PLoS One* 2012;7(12):e51406.
97. Leoo T, Lindgren A, Petersson J, von AM. Risk factors and treatment at recurrent stroke onset: results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(3):254-60.
98. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 2):S54-S64.
99. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, *et al.* Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007;30(7):1730-5.
100. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke* 2005;36(4):891-901.
101. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, *et al.* Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke* 2011;42(9):2611-4.
102. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2006;37(10):2493-8.
103. Arauz A, Murillo L, Cantu C, Barinagarrementeria F, Higuera J. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke* 2003;34(10):2453-8.
104. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;108(1):56-62.
105. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Filion KB, Agarwal SK, Loefer LR, *et al.* Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart* 2012;98(2):133-8.
106. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
107. Accord Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364(9):818-28.
108. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, Macmahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
109. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39.
110. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, *et al.* Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38(3):865-73.

111. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-26.
112. Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7(2):119-30.
113. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, *et al.* Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
114. Sone H, Tanaka S, Imuro S, Tanaka S, Oida K, Yamasaki Y, *et al.* Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 2010;53(3):419-28.
115. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, *et al.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(2):145-54.
116. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj RS. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011;20(6):348-54.
117. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123(24):2799-810, 9.
118. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 10(CD008277).
119. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, *et al.* Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):77-85.
120. Haute Autorité de Santé. Arrêt de la consommation de tabac: du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/argumentaire_scientifique-_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf
121. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, *et al.* Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269(2):232-6.
122. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1994;120(6):458-62.
123. Mast H, Thompson JL, Lin IF, Hofmeister C, Hartmann A, Marx P, *et al.* Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1998;29(5):908-12.
124. Heuschmann PU, Heidrich J, Wellmann J, Kraywinkel K, Keil U. Stroke mortality and morbidity attributable to passive smoking in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(6):793-5.
125. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259(7):1025-9.
126. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46(1):11-29.
127. Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002;62(Suppl 2):1-9.
128. Rigotti NA, Clair C, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; Issue 5(CD001837).
129. Murray RL, Leonardi-Bee J, Marsh J, Jayes L, Li J, Parrott S, *et al.* Systematic identification and treatment of smokers by hospital based cessation practitioners in a secondary care setting: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f4004.
130. Edjoc RK, Reid RD, Sharma M. The effectiveness of smoking cessation interventions in smokers with cerebrovascular disease: a systematic review. *BMJ Open* 2012;2(6).
131. Wolfe CD, Redfern J, Rudd AG, Grieve AP, Heuschmann PU, McKevitt C. Cluster randomized controlled trial of a patient and general practitioner intervention to improve the management of multiple risk factors after stroke: stop stroke. *Stroke* 2010;41(11):2470-6.
132. Ellis G, Rodger J, McAlpine C, Langhorne P. The impact of stroke nurse specialist input on risk factor modification: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2005;34(4):389-92.
133. McManus JA, Craig A, McAlpine C, Langhorne P, Ellis G. Does behaviour modification affect post-stroke risk factor control? Three-year follow-up of a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2009;23(2):99-105.

134. Papadakis S, Aitken D, Gocan S, Riley D, Laplante MA, Bhatnagar-Bost A, *et al.* A randomised controlled pilot study of standardised counselling and cost-free pharmacotherapy for smoking cessation among stroke and TIA patients. *BMJ Open* 2011;1(2):e000366.
135. Brunner FN, Sorensen M, Hyldahl TK, Henriksen RM, Bak S. Smoking cessation intervention after ischemic stroke or transient ischemic attack. A randomized controlled pilot trial. *Nicotine Tob Res* 2012;14(4):443-7.
136. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d671.
137. Streppel MT, Ocke MC, Boshuizen HC, Kok FJ, Kromhout D. Long-term wine consumption is related to cardiovascular mortality and life expectancy independently of moderate alcohol intake: the Zutphen Study. *J Epidemiol Community Health* 2009;63(7):534-40.
138. Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf
139. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41(5):e418-e26.
140. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(21):1925-32.
141. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, *et al.* Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke* 2011;42(1):30-6.
142. Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D, Vinisko R, Diener HC. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke* 2011;42(12):3397-402.
143. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, *et al.* Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol* 2012;162(1):20-6.
144. Barzilay JI, Howard AG, Evans GW, Fleg JL, Cohen RM, Booth GL, *et al.* Intensive blood pressure treatment does not improve cardiovascular outcomes in centrally obese hypertensive individuals with diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial. *Diabetes Care* 2012;35(7):1401-5.
145. Scott JD, Johnson BL, Blackhurst DW, Bour ES. Does bariatric surgery reduce the risk of major cardiovascular events? A retrospective cohort study of morbidly obese surgical patients. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(1):32-9.
146. Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB, Cull DL, Bour ES, Oliver TL, *et al.* Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg* 2013;216(4):545-56.
147. Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, *et al.* Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(12):2613-7.
148. Guillard JC, Favier A, Potier de CG, Galan P, Hercberg S. L'hyperhomocystémiémie: facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur ? 2. Données épidémiologiques. *Pathol Biol (Paris)* 2003;51(2):111-21.
149. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, *et al.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10(1):111-3.
150. Mudd SH. Vascular disease and homocysteine metabolism. *N Engl J Med* 1985;313(12):751-3.
151. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, *et al.* The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37(1):1-31.
152. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, *et al.* Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354(15):1567-77.
153. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E, Heart Outcomes PE. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009;40(4):1365-72.
154. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9(9):855-65.
155. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S, *et al.* Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
156. Zhang C, Chi FL, Xie TH, Zhou YH. Effect of B-vitamin Supplementation on Stroke: a Meta-Analysis of

Randomized Controlled Trials. PLoS One 2013;8(11):e81577.

157. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antithrombotics: indications and management. Edinburgh: SIGN; 2013.
<http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN129.pdf>

158. American College of Chest Physicians, Lansberg MG, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, *et al.* Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e601S-e36S.

159. European Society of Cardiology, Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace 2012;14(10):1385-413.

160. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285(18):2370-5.

161. Le Heuzey JY. Epidémiologie, étiologie et mécanisme de la fibrillation atriale. Bull Acad Natl Med 2011;195(4-5):953-60.

162. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22(8):983-8.

163. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. Arch Intern Med 1987;147(9):1561-4.

164. Arboix A, Cendros V, Besa M, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Targa C, *et al.* Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome. Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. Cerebrovasc Dis 2008;26(5):509-16.

165. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, *et al.* Stroke associated with atrial fibrillation--incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. Cerebrovasc Dis 2010;29(1):43-9.

166. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154(13):1449-57.

167. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007;69(6):546-54.

168. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. Ann Hematol 2011;90(10):1191-200.

169. American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology, Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, *et al.* ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 2001;104(17):2118-50.

170. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285(22):2864-70.

171. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2011;123(10):e269-e367.

172. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;147(8):590-2.

173. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146(12):857-67.

174. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367(9526):1903-12.

175. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, *et al.* Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation 2008;118(20):2029-37.

176. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, *et al.* Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial

fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1(2):84-91.

177. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, *et al.* Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation?: the ATRIA study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(4):297-304.

178. Connolly SJ, Eikelboom J, O'Donnell M, Pogue J, Yusuf S. Challenges of establishing new antithrombotic therapies in atrial fibrillation. *Circulation* 2007;116(4):449-55.

179. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123(7):638-45.

180. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, *et al.* Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26(22):2422-34.

181. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, *et al.* Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290(20):2685-92.

182. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest* 2006;129(5):1155-66.

183. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(1):22-9.

184. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.

185. Olsson SB, Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9397):1691-8.

186. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, *et al.* Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(6):690-8.

187. Diener HC, Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(4):279-93.

188. Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, Cohen AT, Crijns H, *et al.* Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371(9609):315-21.

189. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, *et al.* Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective anticoagulation with factor xA next generation in atrial fibrillation-thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160(4):635-41.

190. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104.

191. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.

192. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.

193. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.

194. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, *et al.* Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study -. *Circ J* 2012;76(9):2104-11.

195. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126(20):2381-91.

196. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-6.

197. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, *et al.* Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125(5):669-76.

198. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(5):397-402.

199. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, *et al.* Risk of

- bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72.
200. American Heart Association, American Stroke Association, Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, *et al.* Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43(12):3442-53.
201. Fleming TR, Emerson SS. Evaluating rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation--regulatory considerations. *N Engl J Med* 2011;365(17):1557-9.
202. Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(5):711-9.
203. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110(3):453-60.
204. Harenberg J, Marx S, Diener HC, Lip GY, Marder VJ, Wehling M, *et al.* Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol* 2012;31(4):330-9.
205. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, *et al.* Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1157-63.
206. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, *et al.* Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11(6):503-11.
207. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, *et al.* Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11(4):315-22.
208. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, *et al.* Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11(3):225-31.
209. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102(2):268-78.
210. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Iii, Ezekowitz MD, Jackman WM, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):1330-7.
211. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, *et al.* Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):624-31.
212. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43(12):3298-304.
213. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, *et al.* Concomitant use of antiplatelet therapy with Dabigatran or Warfarin in the randomized Evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY(R)) Trial. *Circulation* 2013;127(5):634-40.
214. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, *et al.* Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376(9745):975-83.
215. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, *et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127(22):2166-76.
216. Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, *et al.* Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation* 2013;127(13):1404-12.
217. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, Mcleod HL, *et al.* Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352(22):2285-93.
218. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, Hsia CK, Rettie AE. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant. *Mol Pharmacol* 2009;75(6):1337-46.
219. Teichert M, Eijgelsheim M, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, van Schaik RH, Hofman A, *et al.* A genome-wide association study of acenocoumarol maintenance dosage. *Hum Mol Genet* 2009;18(19):3758-68.
220. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, Due KM, Callreus T, Rosenzweig M, *et al.* Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients

with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(22):2264-73.

221. Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke* 2006;37(1):256-62.

222. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011;123(13):1436-50.

223. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, *et al.* Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103(6):1116-27.

224. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011;365(21):2039-40.

225. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124(14):1573-9.

226. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342(8882):1255-62.

227. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, *et al.* Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997;28(5):1015-21.

228. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, *et al.* Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38(3):874-80.

229. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(1):14-21.

230. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, *et al.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374(9689):534-42.

231. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127(6):720-9.

232. Whitlock RP, Hanif H, Danter M. Nonpharmacologic approaches to stroke prevention in atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl):S79-S86.

233. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, Hirsh J, Fries S, Novick R, *et al.* Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013;29(11):1443-7.

234. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Guterman DD, Sonnenberg FA, Onso-Coello P, *et al.* Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e637S-e68S.

235. Osherov AB, Borovik-Raz M, Aronson D, Agmon Y, Kapeliovich M, Kerner A, *et al.* Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J* 2009;157(6):1074-80.

236. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjornerheim R, Aakhus S, Forfang K, *et al.* Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2010;106(9):1197-200.

237. Schwalm JD, Ahmad M, Eikelboom JW, Natarajan MK. A national survey of Canadian practice patterns of warfarin after anterior wall myocardial infarction in the current era of dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2010;105(12):1844.

238. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4):1004-9.

239. Witt BJ, Brown RD, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;143(11):785-92.

240. Witt BJ, Ballman KV, Brown RD, Jr., Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119(4):354 e1-9.

241. Udell JA, Wang JT, Gladstone DJ, Tu JV. Anticoagulation after anterior myocardial infarction and the risk of stroke. *PLoS One* 2010;5(8):e12150.

242. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, *et al.* Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009;119(12):1616-24.

243. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, *et al.* Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366(20):1859-69.

244. Homma S, Thompson JL, Sanford AR, Mann DL, Sacco RL, Levin B, *et al.* Benefit of warfarin compared with aspirin in patients with heart failure in sinus rhythm: a subgroup analysis of WARCEF, a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail* 2013;6(5):988-97.
245. Rengo G, Pagano G, Squizzato A, Moja L, Femminella GD, de LC, *et al.* Oral anticoagulation therapy in heart failure patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e52952.
246. Lip GY, Piotronikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, *et al.* Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm: an executive summary of a joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2012;108(6):1009-22.
247. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.
248. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, *et al.* Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366(11):991-9.
249. Carroll JD, Saver JL, Steering Committee of the RESPECT Investigators. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;369(1):91-2.
250. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, *et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368(12):1083-91.
251. Kwong JS, Lam YY, Yu CM. Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013;168(4):4132-8.
252. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169(2):101-5.
253. Kent DM, Thaler DE, Rope S, I.,. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials* 2011;12:185.
254. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De CR, Cormier B, *et al.* Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26(22):2463-71.
255. Sutton MG, Miller GA, Oldershaw PJ, Paneth M. Anticoagulants and the Bjork-Shiley prosthesis. Experience of 390 patients. *Br Heart J* 1978;40(5):558-62.
256. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, *et al.* Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985;72(5):1059-63.
257. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89(2):635-41.
258. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, *et al.* A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329(8):524-9.
259. Hering D, Piper C, Bergemann R, Hillenbach C, Dahm M, Huth C, *et al.* Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest* 2005;127(1):53-9.
260. Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. *Arch Intern Med* 2009;169(13):1203-9.
261. Torella M, Torella D, Chiodini P, Franciulli M, Romano G, De SL, *et al.* Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial. *Am Heart J* 2010;160(1):171-8.
262. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369(13):1206-14.
263. American College of Chest Physicians, Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e576S-e600S.
264. Szekely P. Systematic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;1(5392):1209-12.
265. Avierinos JF, Brown RD, Foley DA, Nkomo V, Petty GW, Scott C, *et al.* Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke* 2003;34(6):1339-44.
266. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, *et al.* Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327(6):374-9.

267. Kizer JR, Wiebers DO, Whisnant JP, Galloway JM, Welty TK, Lee ET, *et al.* Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke* 2005;36(12):2533-7.
268. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Haute Autorité de Santé. Bon usage des agents antiplaquettaires. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettares.pdf
269. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367(9):817-25.
270. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, *et al.* Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2013;369(1):11-9.
271. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, III,, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159(11):1248-53.
272. Antithrombotic Trialists, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
273. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, *et al.* Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376(9754):1741-50.
274. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377(9759):31-41.
275. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, *et al.* The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1(8649):1215-20.
276. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, *et al.* A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321(8):501-7.
277. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
278. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(12):1038-9.
279. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, *et al.* Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012;125(8):978-86.
280. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, *et al.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360(4):354-62.
281. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet* 1987;2(8572):1351-4.
282. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143(1-2):1-13.
283. Espirit Study Group, Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9523):1665-73.
284. Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, Horie Y, Yamaguchi T. The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(6):601-13.
285. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, *et al.* Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9(2):159-66.
286. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, *et al.* Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-7.
287. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
288. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Mas JL, Brennan D, *et al.* Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. *Int J Stroke* 2011;6(1):3-9.
289. Bhatt DL, Pare G, Eikelboom JW, Simonsen KL, Emison ES, Fox KA, *et al.* The relationship between

- CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study. *Eur Heart J* 2012;33(17):2143-50.
290. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, *et al.* Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6(11):961-9.
291. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
292. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Benavente OR. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: systematic review of randomized trials. *Stroke* 2012;43(8):2157-62.
293. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, *et al.* Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369(9558):283-92.
294. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284(22):2901-6.
295. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Oxford VS. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328(7435):326.
296. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, *et al.* Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology* 2004;62(7):1073-80.
297. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, *et al.* Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke* 2008;39(6):1827-33.
298. Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, *et al.* Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008;7(6):494-9.
299. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, *et al.* Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9(10):959-68.
300. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;Issue 1(CD008076).
301. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, *et al.* Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377(9782):2013-22.
302. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.
303. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, *et al.* Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366(15):1404-13.
304. Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP, Ameriso SF, Bonaca MP, Goto S, *et al.* Efficacy and safety of vorapaxar in patients with prior ischemic stroke. *Stroke* 2013;44(3):691-8.
305. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;Issue 9(CD001342).
306. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge de sténoses de la bifurcation carotidienne. Indications des techniques de revascularisation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_stenoses_bifurcation_carotidienne.pdf
307. American College of Cardiology, American Stroke Association, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American American College of Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, *et al.* 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Circulation* 2011;124(4):e54-130.
308. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research, Development group of the stroke prevention guideline, Iberoamerican Cochrane Centre. Clinical practice guideline for primary and secondary prevention of stroke. Madrid: Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Consumer Affairs; Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research; 2008.
309. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, *et al.* Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361(9352):107-16.
310. Baron EM, Baty DE, Loftus CM. The timing of carotid endarterectomy post stroke. *Neurosurg Clin N Am* 2008;19(3):425-32.

311. Hingorani A, Ascher E, Schutzer R, Tsemkhim B, Kallakuri S, Yorkovich W, *et al.* Carotid endarterectomy in octogenarians and nonagenarians : is it worth the effort? *Acta Chir Belg* 2004;104(4):384-7.
312. Reichmann BL, van Lammeren GW, Moll FL, de Borst GJ. Is age of 80 years a threshold for carotid revascularization? *Curr Cardiol Rev* 2011;7(1):15-21.
313. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9270):1729-37.
314. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, *et al.* Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8(10):898-907.
315. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, *et al.* Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8(10):908-17.
316. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, *et al.* Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351(15):1493-501.
317. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, *et al.* Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358(15):1572-9.
318. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1660-71.
319. Arquizan C, Trinquart L, Touboul PJ, Long A, Feasson S, Terriat B, *et al.* Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy: the EVA-3S study. *Stroke* 2011;42(4):1015-20.
320. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, *et al.* Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10):885-92.
321. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, *et al.* 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9543):1239-47.
322. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, *et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363(1):11-23.
323. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, *et al.* Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation* 2012;126(25):3054-61.
324. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, *et al.* Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9719):985-97.
325. Carotid Stenting Trialists' Collaboration, Bonati LH, Dobson J, Algra A, Branchereau A, Chatellier G, *et al.* Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376(9746):1062-73.
326. Meier P, Knapp G, Tamhane U, Chaturvedi S, Gurm HS. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ* 2010;340:c467.
327. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsivgoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;42(3):687-92.
328. Ringleb PA, Chatellier G, Hacke W, Favre JP, Bartoli JM, Eckstein HH, *et al.* Safety of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with surgical treatment: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008;47(2):350-5.
329. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Issue 9(CD000515).
330. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM, *et al.* Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke* 2007;38(5):1526-30.
331. Broussalis E, Kunz AB, Luthringshausen G, Klein S, McCoy MR, Trinkka E, *et al.* Treatment of vertebral artery origin stenosis with a Pharos stent device: a single center experience. *Interv Neuroradiol* 2011;17(3):316-22.
332. Antoniou GA, Murray D, Georgiadis GS, Antoniou SA, Schiro A, Serracino-Inglott F, *et al.* Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in patients with

- proximal vertebral artery stenosis. *J Vasc Surg* 2012;55(4):1167-77.
333. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Lo TH, *et al.* VAST: Vertebral Artery Stenting Trial. Protocol for a randomised safety and feasibility trial. *Trials* 2008;9:65.
334. National Institute for Health and Clinical Excellence. Endovascular stent insertion for intracranial atherosclerotic disease. Interventional procedure guidance 429. London: NHS; 2012.
<http://publications.nice.org.uk/endovascular-stent-insertion-for-intracranial-atherosclerotic-disease-ipg429>
335. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, *et al.* Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352(13):1305-16.
336. Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, *et al.* Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66(8):1187-91.
337. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, *et al.* Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365(11):993-1003.
338. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. *N Engl J Med* 1996;334(19):1216-21.
339. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S, *et al.* Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation* 2009;119(17):2376-82.
340. Leys D, Bandu L, Henon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, *et al.* Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002;59(1):26-33.
341. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009;8(7):668-78.
342. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, *et al.* Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009;40(4):1195-203.
343. Lee VH, Brown RD, Jr., Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006;67(10):1809-12.
344. Grau AJ, Bugge F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, *et al.* Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997;28(9):1724-9.
345. Haldeman S, Kohlbeck FJ, McGregor M. Risk factors and precipitating neck movements causing vertebrobasilar artery dissection after cervical trauma and spinal manipulation. *Spine* 1999;24(8):785-94.
346. Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, Aidi S, Bertrand M, Berthet K, *et al.* Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology* 2002;59(3):435-7.
347. Guillon B, Berthet K, Benslamia L, Bertrand M, Bousser MG, Tzourio C. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 2003;34(7):e79-e81.
348. Genius J, Dong-Si T, Grau AP, Lichy C. Postacute C-reactive protein levels are elevated in cervical artery dissection. *Stroke* 2005;36(4):e42-e4.
349. Pezzini A, Granella F, Grassi M, Bertolino C, Del ZE, Immovilli P, *et al.* History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection. *Cephalalgia* 2005;25(8):575-80.
350. Rubinstein SM, Peerdeman SM, van Tulder MW, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* 2005;36(7):1575-80.
351. Dittrich R, Rohsbach D, Heidbreder A, Heuschmann P, Nassenstein I, Bachmann R, *et al.* Mild mechanical traumas are possible risk factors for cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(4):275-81.
352. Arnold M, Pannier B, Chabriat H, Nedeltchev K, Stapf C, Buffon F, *et al.* Vascular risk factors and morphometric data in cervical artery dissection: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(2):232-4.
353. Naggara O, Touze E, Marsico R, Leclerc X, Nguyen T, Mas JL, *et al.* High-resolution MR imaging of periarterial edema associated with biological inflammation in spontaneous carotid dissection. *Eur Radiol* 2009;19(9):2255-60.
354. Debette S, Metso T, Pezzini A, Abboud S, Metso A, Leys D, *et al.* Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation* 2011;123(14):1537-44.
355. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011;31(8):886-96.
356. Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, Dallongeville J, Engelter ST, Lyrer PA, *et al.* Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology* 2012;78(16):1221-8.
357. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, *et al.* Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology* 2013;80(21):1950-7.
358. Grond-Ginsbach C, Giossi A, Aksay SS, Engelter ST, Lyrer PA, Metso TM, *et al.* Elevated peripheral

- leukocyte counts in acute cervical artery dissection. *Eur J Neurol* 2013;20(10):1405-10.
359. Grond-Ginsbach C, Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med* 2009;9(2):210-4.
360. Leys D, Moulin T. Follow-up of patients with history of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:43-9.
361. Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, Mosso M, Gonner F, Studer A, *et al.* Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology* 2001;57(5):827-32.
362. Dziewas R, Konrad C, Drager B, Evers S, Besselmann M, Ludemann P, *et al.* Cervical artery dissection--clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol* 2003;250(10):1179-84.
363. Touzé E, Gauvrit JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL, *et al.* Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003;61(10):1347-51.
364. de Bray JM, Marc G, Pautot V, Vielle B, Pasco A, Lhoste P, *et al.* Fibromuscular dysplasia may herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(5-6):448-52.
365. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11(10):906-17.
366. Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharach JM, Eagle K, Gray BH, *et al.* The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation* 2012;125(25):3182-90.
367. Mawet J, Boukobza M, Franc J, Sarov M, Arnold M, Bousser MG, *et al.* Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology* 2013;81(9):821-4.
368. Béjot Y, Aboa-Eboule C, Debette S, Pezzini A, Tatlisumak T, Engelter S, *et al.* Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. *Stroke* 2014;45(1):37-41.
369. Morel A, Naggara O, Touze E, Raymond J, Mas JL, Meder JF, *et al.* Mechanism of ischemic infarct in spontaneous cervical artery dissection. *Stroke* 2012;43(5):1354-61.
370. Arnold M, Kappeler L, Georgiadis D, Berthet K, Keserue B, Bousser MG, *et al.* Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006;67(6):1050-2.
371. Arnold M, Fischer U, Bousser MG. Treatment issues in spontaneous cervicocephalic artery dissections. *Int J Stroke* 2011;6(3):213-8.
372. Nedeltchev K, Bickel S, Arnold M, Sarikaya H, Georgiadis D, Sturzenegger M, *et al.* R2-re canalization of spontaneous carotid artery dissection. *Stroke* 2009;40(2):499-504.
373. Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, Shuaib A, Woolfenden A, Norris JW, *et al.* Cervical arterial dissection: time for a therapeutic trial? *Stroke* 2003;34(12):2856-60.
374. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, Valko P, Sarikaya H, Rousson V, *et al.* Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology* 2009;72(21):1810-5.
375. Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenart M, Kloss M, Engelter S, Metso T, *et al.* Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study. *Neurology* 2011;77(12):1174-81.
376. Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, Reid J, Gompertz P, Price C, *et al.* Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology* 2012;79(7):686-9.
377. Arauz A, Ruiz A, Pacheco G, Rojas P, Rodriguez-Armida M, Cantu C, *et al.* Aspirin versus anticoagulation in intra- and extracranial vertebral artery dissection. *Eur J Neurol* 2013;20(1):167-72.
378. Mokri B, Piepgras DG, Sundt TM, Pearson BW. Extracranial internal carotid artery aneurysms. *Mayo Clin Proc* 1982;57(5):310-21.
379. Peeters A, Goffette P, Dorban S, Sindic CJ, Cosnard G. An old dissecting aneurysm of the internal carotid artery presenting as acute stroke. *Acta Neurol Belg* 2003;103(3):179-82.
380. Guillon B, Brunereau L, Biousse V, Djouhri H, Levy C, Bousser MG. Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurology* 1999;53(1):117-22.
381. Touzé E, Randoux B, Meary E, Arquizan C, Meder JF, Mas JL. Aneurysmal forms of cervical artery dissection : associated factors and outcome. *Stroke* 2001;32(2):418-23.
382. Kremer C, Mosso M, Georgiadis D, Stockli E, Benninger D, Arnold M, *et al.* Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis: Long-term outcome. *Neurology* 2003;60(2):271-5.
383. Naggara O, Morel A, Touze E, Raymond J, Mas JL, Meder JF, *et al.* Stroke occurrence and patterns are not influenced by the degree of stenosis in cervical artery dissection. *Stroke* 2012;43(4):1150-2.
384. Cervical Artery Dissection in Stroke Study Trial Investigators. Antiplatelet therapy vs. anticoagulation in cervical artery dissection: rationale and design of the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS). *Int J Stroke* 2007;2(4):292-6.
385. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 10(CD000255).

386. Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, *et al.* Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38(9):2605-11.
387. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, *et al.* Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007;38(6):1837-42.
388. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:32.
389. Menon RK, Markus HS, Norris JW. Results of a UK questionnaire of diagnosis and treatment in cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(5):612.
390. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9065):1569-81.
391. Callaghan FM, Luechinger R, Kurtcuoglu V, Sarikaya H, Poulikakos D, Baumgartner RW. Wall stress of the cervical carotid artery in patients with carotid dissection: a case-control study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300(4):H1451-H8.
392. Ernst E. Adverse effects of spinal manipulation: a systematic review. *J R Soc Med* 2007;100(7):330-8.
393. Georgiadis D, Caso V, Baumgartner RW. Acute therapy and prevention of stroke in spontaneous carotid dissection. *Clin Exp Hypertens* 2006;28(3-4):365-70.
394. Cohen JE, Gomori JM, Umansky F. Endovascular management of symptomatic vertebral artery dissection achieved using stent angioplasty and emboli protection device. *Neurol Res* 2003;25(4):418-22.
395. Wakhloo AK, Mandell J, Gounis MJ, Brooks C, Linfante I, Winer J, *et al.* Stent-assisted reconstructive endovascular repair of cranial fusiform atherosclerotic and dissecting aneurysms: long-term clinical and angiographic follow-up. *Stroke* 2008;39(12):3288-96.
396. Ohta H, Natarajan SK, Hauck EF, Khalessi AA, Siddiqui AH, Hopkins LN, *et al.* Endovascular stent therapy for extracranial and intracranial carotid artery dissection: single-center experience. *J Neurosurg* 2011;115(1):91-100.
397. Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001;57(7):1155-60.
398. Chabrier S, Lasjaunias P, Husson B, Landrieu P, Tardieu M. Ischaemic stroke from dissection of the craniocervical arteries in childhood: report of 12 patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7(1):39-42.
399. Huang YC, Chen YF, Wang YH, Tu YK, Jeng JS, Liu HM. Cervicocranial arterial dissection: experience of 73 patients in a single center. *Surg Neurol* 2009;72(Suppl 2):S20-S7.
400. Nakajima S, Tsukahara T, Minematsu K. A study of vertebralbasilar artery dissection with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2010;107:45-9.
401. Kim BM, Kim SH, Kim DI, Shin YS, Suh SH, Kim DJ, *et al.* Outcomes and prognostic factors of intracranial unruptured vertebralbasilar artery dissection. *Neurology* 2011;76(20):1735-41.
402. Haute Autorité de Santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf
403. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, *et al.* Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39(5):1647-52.
404. European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.
405. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, *et al.* Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157(5):805-10.
406. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
407. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.
408. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, *et al.* Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(12):1092-100.
409. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, *et al.* Study design of the CLOSURE I Trial: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the STARFlex septal closure system versus best medical therapy in patients with stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Stroke* 2010;41(12):2872-83.
410. Diener HC, Sacco R, Yusuf S, Steering Committee, PROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens

(a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007;23(5-6):368-80.

411. McCabe DJ, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM, CAVATAS I. Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Stroke* 2005;36(2):281-6.

412. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, *et al.* Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10):893-902.

413. Voeks JH, Howard G, Roubin GS, Malas MB, Cohen DJ, Sternbergh WC, III, *et al.* Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke* 2011;42(12):3484-90.

414. Cohen DJ, Stolker JM, Wang K, Magnuson EA, Clark WM, Demaerschalk BM, *et al.* Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol* 2011;58(15):1557-65.

415. Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis S, *et al.* Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(4):357-68.

416. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, *et al.* Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014;383(9914):333-41.

Participants

Les déclarations d'intérêts des experts ayant participé à une ou plusieurs réunions de travail sont consultables sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour l'élaboration de cette recommandation de bonne pratique :

Association des paralysés de France	Société française de médecine vasculaire*
Collège de la médecine générale*	Société française de pharmacie clinique*
Collège français de médecine d'urgence*	Société française de pharmacologie et de thérapeutique
Collège français d'orthophonie*	Société française de physiothérapie
Collège professionnel des gériatres français*	Société française de santé publique*
Conseil national d'endocrinologie-diabétologie et maladies métaboliques*	Société française neurovasculaire*
Conseil national professionnel de cardiologie*	Société nationale française de médecine interne
Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire	Association des infirmières de neurologie*
Conseil professionnel de la radiologie*	Fédération des maisons et groupements interprofessionnels de santé bourguignons*
Fédération française de neurologie	Association pour le développement de la recherche et de l'information préventive sur les accidents vasculaires cérébraux*
France AVC*	
Ordre national des infirmiers*	
Société française de médecine physique et de réadaptation*	

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

Groupe de travail

Dr Michel Lévêque, médecin généraliste, Thann – Co-président du groupe de travail

Dr Philippe Niclot, neurologue, Pontoise – Co-président du groupe de travail

Dr Stéphanie Debette, neurologue, Paris, - Chargée de projet

Dr Peggy Reiner, neurologue, Paris – Chargée de projet

Dr Muriel Dhénain, HAS, Saint-Denis

Dr Haleh Bagheri, pharmacologue, Toulouse

Dr Lotfi Boudali, ANSM, Saint-Denis

M. Patrick de Canteloube, représentant d'usagers, Nice

Mme Christine Delavaranne, infirmière, Verdun

Dr Joël Frédéric, cardiologue, Tours

Dr Christophe Guiraud-Chaumeil, neurologue, Albi

Pr Reda Hassen-Khodja, chirurgien vasculaire, Nice

Pr Gérard Helft, cardiologue, Paris

Dr Claude Laurian, chirurgien vasculaire, Paris

Dr Patrice Ménégon, neuroradiologue, Bordeaux

Dr Jean-Michel Oriol, médecin généraliste, Septème

M. Jean-Marie Perez, représentant d'usagers, Bourg-en-Bresse

Dr Jean-Noël Poggi, médecin vasculaire, Toulon

Dr Alexis Schnitzler, médecine physique et de réadaptation, Garches

M. Patrick Semenzato, HAS, Saint-Denis

Pr Marc Verny, gériatre, Paris

Groupe de lecture

Dr Elisabeth Auffray-Calvier, radiologue, Nantes

Dr Jean-Michel Baud, médecin vasculaire, Le Chesnay

Dr Jean-Paul Belliard, cardiologue, Paris

Pr Laurent Bensoussan, médecine physique et de réadaptation, Marseille

Mme Michelle Brun, infirmière, Rilhac-Rancon

Dr David Calvet, neurologue, Paris

Dr Florence Colle, médecine physique et de réadaptation, Paris

M. Philippe Denry, pharmacien, Gondreville

M. Olivier Drigny, infirmier, Dijon

Dr Laurent Fauchier, cardiologue, Tours

Dr Jean Gabrillargues, radiologue, Clermont-Ferrand

Pr Jean-Yves Gauvrit, radiologue, Rennes

Dr Pascal Giordana, médecin vasculaire, Nice

Dr Gaëlle Godenèche, neurologue, La Rochelle

Dr Benoît Guillon, neurologue, Nantes

Dr Audrey Janoly-Dumenil, pharmacien, Saint-Généie Laval

Mme Nathaly Joyeux, orthophoniste, Avignon

Dr Jean-Michel Juliard, cardiologue, Paris

Mme Mireille Kerlan, orthophoniste, Vesoul

Dr Serge Kownator, cardiologue, Thionville

Dr Claire Le Hello, médecin vasculaire, Caen

Mme Catherine Leyrissoux, pharmacien, Lanester

Mme Isabelle Sanselme, infirmière, Sénas

Dr Guillaume Turc, neurologue, Paris

(*) Expert ne souhaitant pas endosser cette recommandation de bonne pratique.

Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet

Dr Romain Aubourg, chef de projet, service évaluation des dispositifs, HAS

Fiche descriptive

Titre	Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectifs	Améliorer la prise en charge des facteurs de risque et la réalisation du traitement spécifique, en fonction de l'étiologie, après un infarctus cérébral ou un AIT, en vue d'éviter les événements vasculaires : récurrence d'AVC, infarctus du myocarde et décès de cause vasculaire
Patients ou usagers concernés	Patients adultes survivants à la suite d'un infarctus cérébral constitué ou d'un accident ischémique transitoire
Professionnels concernés	Neurologues, médecins généralistes, cardiologues, endocrinologues-diabétologues, gériatres, médecins et chirurgiens vasculaires, médecins de médecine physique et de réadaptation, infirmiers, pharmaciens, masseurs-kinésithérapeutes, orthophonistes
Demandeur	Autosaisine de la HAS
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Dr Muriel Dhénain, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence) Secrétariat : Mme Sladana Praizovic
Recherche documentaire	De janvier 2008 à septembre 2013 (stratégie de recherche documentaire décrite dans l'argumentaire scientifique) Réalisée par Mme Emmanuelle Blondet, avec l'aide de Mme Maud Lefèvre (chef du service documentation – information des publics : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Stéphanie Debette, neurologue, Paris Dr Peggy Reiner, neurologue, Paris
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (co-présidents : Dr Michel Lévêque, médecin généraliste, Thann, et Dr Philippe Niclot, neurologue, Pontoise), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Avis de la commission des recommandations de bonne pratique Adoption par le Collège de la HAS en juillet 2014
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Recommandation et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr