

Réunion de consensus - 10 mai 2012



**Prise en charge
médicamenteuse
efficace en
prévention et en
traitement des
pathologies
cérébrovasculaires
en première ligne
de soins**

Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Madame L. Onkelinx, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSEN, J. GERARD, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : P. CHEVALIER

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : A. PEETERS, V. THIJS

Représentants du groupe bibliographique : D. AVONTS, D. BOUDRY, G. GOESAERT

Membres CEM : F. NIESTEN, G. VERPOOTEN

Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : G. GOESAERT, G. VANHOOREN, H. DECAT, G. VANDERMEIREN, D. AVONTS)

Experts (orateurs)

J. DE KEYSER, A. KASTRUP, M. O'DONNELL, J. MICHELS, G. LAEKEMAN, L. SCANU

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Direction Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

10 mai 2012

Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par le «vzw Farmaka asbl»), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : consensus@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> .

Composition du jury

Représentants des médecins

Sofie De Blauwe (spécialiste)
Dirk Devroey (médecin généraliste)
Francis Heller (spécialiste) Vice-Président
Wim Janssens (spécialiste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Sofie Merckx (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

Ann Ceuppens
Chris Van haecht

Représentants des pharmaciens

Anneleen Janssen
Sandrine Peeters

Représentants des paramédicaux

Guy Aerts
Luc Vereeck

Représentants du public

Micky Fierens
Patricia Jonnaert

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Liste des abréviations utilisées

ACO	Anticoagulants oraux
AIT	Accident ischémique transitoire
APR	All Patients Refined
AR	Absolute risk
ARI	Absolute risk increase
ARR	Absolute risk reduction
ASA	Acide acétylsalicylique
AVC	Accident vasculaire cérébral ou accident cérébrovasculaire
AVK	Antagoniste de la vitamine K
CAS	Angioplastie carotidienne avec stenting (carotid angioplasty and stenting of carotid artery stenting)
CEA	Endartérectomie carotidienne (carotid endarterectomy)
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CHD	Maladie coronarienne
DDD	Defined Daily Dose
dL	Décilitre
DME	Dossier Médical Electronique
DRG	Groupes homogènes de diagnostic (Diagnosis Related Groups)
EBM	Evidence Based Medicine
ECR	Essai Contrôlé Randomisé
FA	Fibrillation Auriculaire
FAST	Face – Arm – Speech - Time
HIC	Hémorragie intracrânienne
HR	Hazard ratio
IAM	Infarctus aigu du myocarde
IC	Intervalle de confiance
ICC	Insuffisance cardiaque congestive
ICH	Intracerebral haemorrhage
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IM	Infarctus du myocarde
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramme
LDL	Lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoproteins)
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mmHg	Millimètres de mercure
MTM	Meilleur traitement médical
N	Number of patients
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NR	Not reported
NS	Not statistically significant
NT	No statistical test
OAC	Anticoagulants oraux (ACO)
OR	Odds ratio
OTT	Onset to start of treatment

PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
RCT	Randomized Controlled Trials (ECR : Essai Contrôlé Randomisé)
RR	Relative risk
RRR	Relative risk reduction
TEV	Thrombo-embolie veineuse
TIA	Transient ischaemic attack
TTR	Time in therapeutic range
TVP	Thrombose veineuse profonde
VKA	Antagoniste de la vitamine K

Introduction

Le jeudi 10 mai 2012, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur la prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins.

La présente réunion de consensus est la 27^{ème} de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

La 21^{ème} réunion de consensus concernait « L'usage efficient des médicaments dans la prévention des affections cardiovasculaires ». Nous y avons discuté des meilleurs moyens médicamenteux pour prévenir les événements cardiovasculaires en prévention cardiovasculaire (primaire, secondaire, tertiaire) en situant l'intérêt (efficacité, sécurité) de ces médicaments les uns par rapport aux autres mais aussi par rapport à d'autres traitements. Le sujet étant très vaste, nous n'avons pu aborder de nombreux domaines plus spécifiques. Un de ces domaines est l'accident cérébrovasculaire (AVC). L'incidence rapportée des accidents vasculaires cérébraux est de 2,8/1.000 sujets en Ecosse, se produisant dans 80% des cas chez des personnes âgées d'au moins 65 ans. Aux Pays-Bas l'incidence cumulée d'AVC et d'accidents ischémiques transitoires (AIT) est de 4 pour 1.000 hommes par an et de 3 pour 1.000 femmes par an (dont environ 60% d'AVC).

En Belgique, en 2008, environ 3.000 séjours hospitaliers ont été motivés par une hémorragie intracrânienne (âge moyen de 72 ans), environ 15.000 par un AVC avec infarctus (âge moyen de 75 ans), environ 7.500 par un AIT (âge moyen de 74 ans). Les formes les plus sévères sont observées à un âge moyen plus élevé (78-81 ans).

Cette réunion de consensus ne pourra également pas, faute de temps, couvrir l'ensemble du sujet des accidents cérébrovasculaires et de leur prévention.

Les modalités d'organisation et de prise en charge en cas d'AVC ou d'AIT seront précisées par les experts.

La prévention cardiovasculaire primaire, précédemment abordée lors de réunions de consensus, ne sera pas rediscutée.

La prévention post premier AVC ou AIT sera par contre abordée.

Les aspects préventifs de l'AVC en cas de Fibrillation Auriculaire (FA) seront traités, en prévention primaire comme secondaire ; le traitement antiarythmique de la FA ne sera pas abordé.

Le traitement médicamenteux à instaurer en cas de sténose carotidienne symptomatique ou non symptomatique sera présenté.

La recherche dans la littérature et les experts qui la commenteront en apportant aussi un éclairage sur la pratique quotidienne, concernent les médicaments actuellement disponibles en Belgique ou en passe de l'être (les nouveaux anticoagulants oraux, non antagonistes de la vitamine K).

Comme toujours, les réunions de consensus ciblant la première ligne de soins, les interventions propres au milieu hospitalier ne seront pas abordées.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 10 mai 2012. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE:

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions**
- Niveaux de recommandation**

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés ECR) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

signifie qu'une conclusion est basée sur des ECR présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

signifie qu'une conclusion est basée sur des ECR présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des ECR présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

1. Urgence : AVC ou AIT aigu

- 1.1. Quelles sont les interventions utiles et celles qui sont nuisibles à la phase initiale d'un AIT/AVC ?
- 1.2. Appel du médecin ou de l'ambulance ?
- 1.3. Gestes à ne pas faire avant l'hospitalisation ?

2. Fibrillation auriculaire (FA) et prévention thrombo-embolique (pas le traitement antiarythmique)

- 2.1. Quel (s) est (sont) le(s) score(s) d'évaluation de risque utile(s) ?
- 2.2. Quelles sont l'efficacité et la sécurité (comparatives) des antiagrégants plaquettaires ?
- 2.3. Quelles sont l'efficacité et la sécurité (comparatives) des anti vitamine K ?
- 2.4. Quelles sont l'efficacité et la sécurité (comparatives) des nouveaux anticoagulants oraux ?
- 2.5. Quelle stratégie thérapeutique préventive recommander ?
- 2.6. Les interventions validées sont-elles identiques en post AVC/AIT ischémique ?
- 2.7. Les interventions validées sont-elles identiques en post AVC hémorragique ?

3. Sténose carotidienne

En cas de sténose carotidienne documentée

3.1. *Asymptomatique (pas d'AVC ni d'AIT)*

- Quels sont les arguments pour préférer un traitement uniquement médical ou un traitement chirurgical (+ médical) ?
- Existe-t-il des particularités pour le traitement médical dans cette indication versus prévention primaire cardiovasculaire classique ?

3.2. **Symptomatique (post AVC ou AIT)**

- Quels sont les arguments pour préférer un traitement uniquement médical ou un traitement chirurgical (+ médical) ?
- Existe-t-il des particularités pour le traitement médical dans cette indication versus prévention secondaire (post-AVC) classique décrite au point 4 ?

4. Post AVC ou AIT

4.1. Antiagrégants plaquettaires (hors FA)

- Quels sont les traitements antiagrégants efficaces post AVC ou AIT et quelle est leur sécurité ?
- Quelles sont les associations d'antiagrégants entre eux ou d'antiagrégants avec d'autres médicaments (particulièrement les anticoagulants) qui sont à recommander ou à éviter ?
- Quelles sont l'efficacité et la sécurité comparatives ?

4.2. Anticoagulants (hors FA)

- Quelles sont l'efficacité et la sécurité des anti vitamine K en traitement d'entretien post AVC/AIT ?
- Quelles sont l'efficacité et la sécurité des nouveaux anticoagulants oraux en traitement d'entretien post AVC/AIT ?

4.3. Autres traitements

- Quels sont les médicaments autres que les antiagrégants plaquettaires et anticoagulants efficaces post AVC/AIT (statines, anti-hypertenseurs) ? Quelle est leur sécurité ?

4. Définitions²

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Temps de décalage

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

² Sources:

- van Driel M., Chevalier P. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2008
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Efficienc

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficienc** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficienc est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à la solution de remplacement actuellement la plus efficace. Faute de quoi, on augmenterait l'efficienc de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

La demi-vie d'élimination plasmatique (T_{1/2})

La demi-vie constitue l'un des paramètres pharmacocinétiques dont on tient compte dans le calcul de ce que l'on appelle le 'steady state' (= état d'équilibre). La demi-vie est le laps de temps au cours duquel la moitié de la quantité de médicament absorbée par l'organisme est métabolisée et/ou éliminée du plasma.

Prévention - Prévention primaire - Prévention secondaire - Réduction du risque

Prévention

Le fait d'éviter/ de prévenir un événement.

Les concepts de « prévention primaire » et de « prévention secondaire » constituent parfois une source de discussions.

Prévention primaire

La prévention d'un événement qui ne s'est pas encore produit.

Prévention secondaire

La prévention d'un nouvel événement, après qu'un premier événement se soit déjà produit.

Réduction du risque

Le terme « prévention » suscite parfois l'idée selon laquelle l'affection en question (par exemple, l'AVC) peut être entièrement évitée. Bien entendu, cela n'est pas le cas. En fait, on entend par prévention qu'avec l'intervention proposée, on s'efforce de réduire le risque qu'un événement ne se produise. Afin que les choses soient parfaitement claires, le groupe d'étude de la littérature a décidé de parler de « réduction du risque ».

5. Observations préalables du jury

Le jury désire faire remarquer que :

- Les chiffres de prévalence et d'incidence pour l'AVC, l'AIT, la FA, la sténose de la carotide etc., font défaut dans l'étude de la littérature, et ce en dépit du fait qu'ils existent.
- Les données relatives aux effets indésirables du traitement médicamenteux sont très limitées dans l'étude de la littérature.
- La 'Quality of live' ou qualité de vie, qui constitue malgré tout une donnée importante après un AVC en raison des séquelles de celui-ci, n'est nulle part prise en considération.

6. Considérations critiques du comité de lecture et du groupe bibliographique

Délimitation du sujet

Le groupe bibliographique s'est limité aux produits déterminés par le comité organisateur. L'étude de la littérature a été basée sur les groupes de médicaments suivants :

- Les antiagrégants, antihypertenseurs et hypolipémiants ayant une indication enregistrée en Belgique.
- Les antagonistes de la vitamine K.
- Les derniers anticoagulants oraux apixaban, dabigatran et rivaroxaban.

En concertation avec l'INAMI, le groupe bibliographique a limité l'étude de la littérature aux sujets suivants pour éviter le chevauchement avec la réunion de consensus de 2009 « L'utilisation efficiente des médicaments dans la prévention des maladies cardiovasculaires ».

- Réduction du risque cardiovasculaire chez le patient sans FA avec antécédents d'AVC/AIT
- Réduction du risque cardiovasculaire chez le patient atteint de FA avec ou sans antécédents d'AVC/AIT

Lorsqu'on ne disposait pas d'études menées sur des patients ayant des antécédents d'AVC/AIT, nous renvoyons aux conclusions de Clinical Evidence, voir annexe 1 de l'étude de la littérature.

Cette étude de la littérature ne s'est pas penchée sur l'approche globale des facteurs de risque cardiovasculaire, notamment l'arrêt du tabagisme, le traitement de l'obésité, l'encouragement d'une alimentation saine et d'une activité physique. Cela ne signifie cependant absolument pas que ces facteurs ne sont pas importants. Au contraire, même, ces mesures sont essentielles dans le cadre de la prévention et du traitement des maladies cardiovasculaires. Et, à ce sujet, nous renvoyons d'ailleurs le lecteur vers un rapport récent de l'Organisation Mondiale de la Santé (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control 2011).

Cette étude de la littérature n'a pas non plus pris en compte les interventions aiguës comme la thrombolyse par exemple.

Elle n'a pas, non plus, tenu compte de l'approche des troubles du rythme chez les patients avec FA.

Définitions

Le terme « prévention » donne parfois l'impression que l'affection concernée (dans ce cas, p. ex. l'AVC) serait totalement évitable. Ce n'est, bien entendu, pas le cas. En fait, cela veut dire que l'intervention proposée a pour but d'essayer de réduire le risque de survenue de l'événement/l'affection concernés. Pour être tout à fait clairs, dans le présent document, nous avons choisi de parler de « réduction du risque ».

Les notions de prévention « primaire » et « secondaire » sont aussi parfois sources de discussion. Par prévention primaire, il faut entendre: éviter la survenue d'un événement qui ne s'est pas encore produit.

Par prévention secondaire, il faut entendre: éviter la survenue d'un nouvel événement après qu'un premier événement se soit déjà produit. Mais quand faut-il considérer qu'un événement est véritablement survenu ? Peut-on ainsi parler de prévention secondaire quand l'imagerie médicale montre des lésions cérébrales ischémiques sans qu'aucun signe clinique n'ait jamais été constaté ? Les antécédents d'AVC sont également définis différemment selon les études. Certaines études se basent uniquement sur le tableau clinique qui doit généralement être confirmé par imagerie médicale. Aucune étude n'a enrôlé ses patients sur la seule base de « lésions ischémiques ».

Différentes interprétations sont également possibles en ce qui concerne la nature de l'événement. On peut faire de la prévention secondaire après un AVC ou après un autre événement vasculaire non

cérébral (cardiaque ou artériopathie périphérique). Cette étude de la littérature a toutefois pour sujet l'« AVC » et elle met donc l'accent sur l'AVC.

Pour être tout à fait clairs, nous éviterons d'utiliser les termes de prévention « primaire » et « secondaire ». Dans la discussion sur les différentes études nous reprendrons systématiquement l'événement survenu et l'événement sur lequel portait la prévention.

Caractéristiques des études

La majorité des études reprises dans l'étude de la littérature avaient une durée de traitement de plusieurs années. Nous avons tenu compte des études d'une durée de traitement minimum de 6 mois.

Dans de nombreuses études, les patients ayant une comorbidité sévère ou un risque hémorragique majoré ont été exclus de l'étude et les patients inclus ont été très étroitement surveillés. Ce qui paraît supérieur dans les conditions idéales d'une étude devra toujours être confronté à la réalité des patients avec laquelle le médecin est confronté

Les principaux critères d'évaluation des études cliniques sont souvent des critères d'évaluation composites qui rassemblent plusieurs affections vasculaires ou la mortalité; des critères d'évaluation forts qui donnent une image de l'impact du produit sur la population sélectionnée. Ces critères d'évaluation composites peuvent varier très fort d'une étude à l'autre. Les critères d'évaluation fonctionnels qui peuvent, eux, donner une image de l'impact de l'AVC survenu sur la vie quotidienne du patient sont par contre largement absents des études. Etant donné que les lésions résiduelles de l'AVC sur le plan fonctionnel couvrent un large éventail de situations allant de « très bon fonctionnement » à « totalement dépendant de soins », l'absence de données à ce sujet dans les études est considéré comme un manque.

Les études plus anciennes, rapportent souvent des résultats très limités et fournissent peu d'informations sur les effets indésirables.

Plus spécifiquement en ce qui concerne les anticoagulants récents, les résultats relatifs aux critères d'évaluation diffèrent. C'est notamment le cas des définitions des hémorragies ou des critères d'évaluation composites. Les populations étudiées diffèrent aussi : score CHADS₂, TTR (time in therapeutic range, période pendant laquelle les patients avaient un INR thérapeutique cible avec la warfarine). Ces différences s'expriment sous la forme de différents taux d'incidence dans les groupes traités par warfarine, p. ex. 1,69 dans l'étude RE-LY comparativement à 2,4 dans l'étude ROCKET. De ce fait entre autres, il n'est pas possible de comparer entre eux les derniers anticoagulants.

Les études sur les derniers anticoagulants sont toutes ce qu'on appelle des études de non-infériorité. Dans une «étude de non infériorité», les auteurs ne désirent pas montrer que le nouveau médicament est «aussi efficace» que le traitement de contrôle, mais bien qu'il n'est «pas moins efficace» que celui-ci (Van Driel 2005). Un traitement A sera dit non inférieur à un traitement B si la différence entre ces deux traitements est inférieure à une borne clinique. Une borne de non infériorité (ΔC) résulte d'un consensus entre experts, basé sur une étude de la littérature, de préférence une méta-analyse, si elle existe (Chevalier 2009). Même les lecteurs expérimentés sont encore peu familiarisés avec cette méthodologie complexe, ce qui rend difficile une évaluation critique des résultats de ces études.

Des études sur la comparaison entre les interventions chirurgicales et un traitement médicamenteux optimal ont été réalisées dans les années 1990. Entretemps, les traitements médicamenteux ont évolué (e.a. utilisation plus généralisée des statines) ce qui laisse supposer que l'avantage d'une intervention chirurgicale serait probablement moindre.

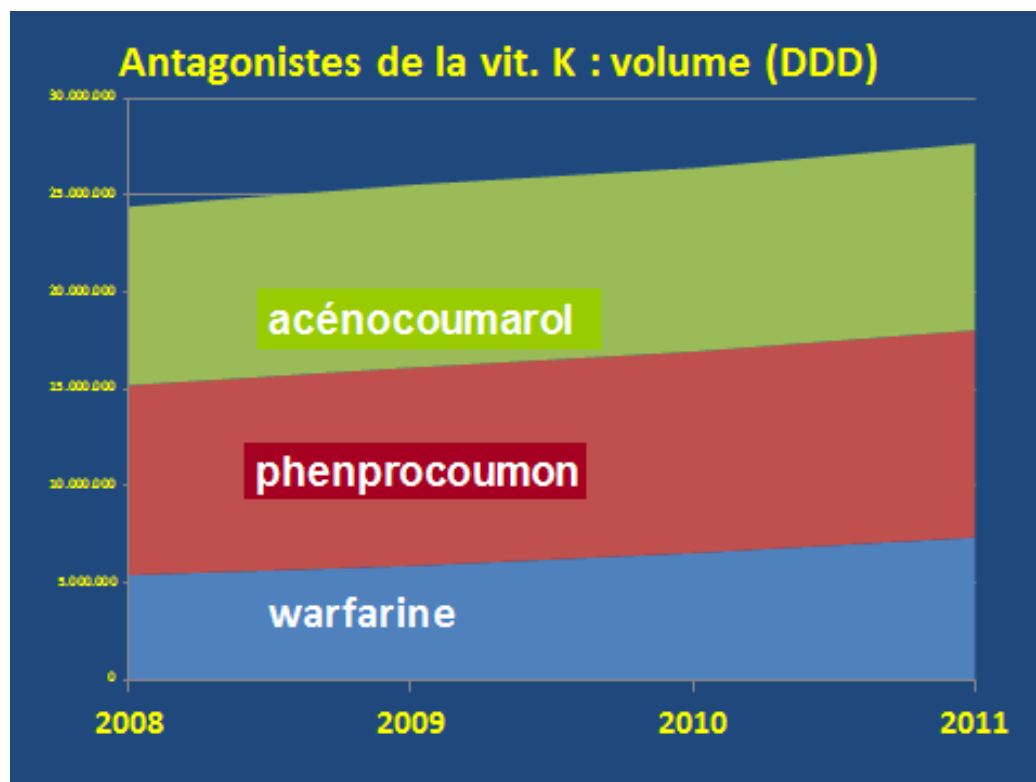
La majorité des études sont sponsorisées par la société qui produit un des médicaments étudiés.

Surtout en ce qui concerne la nouvelle génération des anticoagulants, on n'a pas encore pu établir l'effet et la sécurité d'un traitement de plusieurs années; il s'agit pourtant d'un élément important pour les médicaments au long cours, souvent pris par des patients âgés polymédiqués. Nous devons tenir compte du fait que certains effets indésirables ne sont pas encore connus et la pharmacovigilance doit donc être fortement recommandée.

7. Médicaments délivrés³

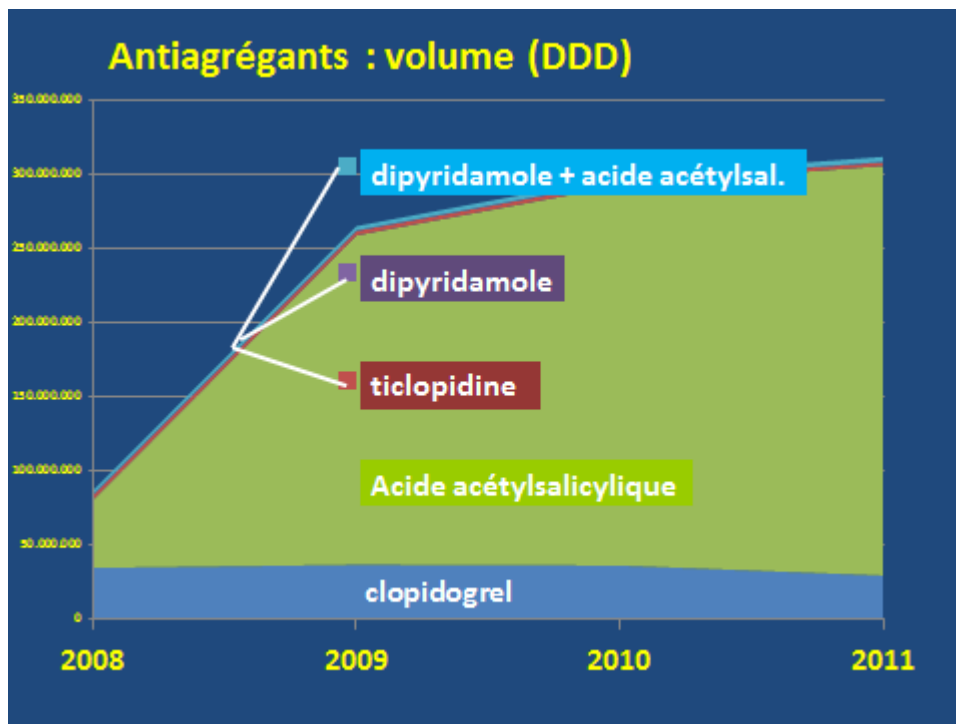
Dans cet aperçu, nous allons traiter de données chiffrées relatives à l'utilisation des antiagrégants et des antagonistes de la vitamine K, tels qu'ils étaient remboursés dans les pharmacies ouvertes au public. Les indications concernant l'utilisation et le remboursement sont plus vastes que celles relatives à la prévention et au traitement des pathologies cérébrovasculaires. Nous aborderons en conséquence la question des dépenses pharmaceutiques pour ces médicaments jusqu'à l'année 2011 incluse, quelle que soit l'indication.

L'utilisation des héparines (à bas poids moléculaire) n'a pas été prise ici en considération.



Dans le tableau ci-dessus, on observe une augmentation constante en volume pour les antagonistes de la vitamine K.

³ Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).



Dans le graphique ci-dessus relatif aux volumes des antiagrégants, nous observons deux tendances.

1° Le début du remboursement pour l'acide acétylsalicylique antiplaquettaire en 2008 a entraîné dans son sillage, comme on s'y attendait, des volumes de consommation importants. En termes de volume, c'est l'acide acétylsalicylique qui constitue l'antiagrégant le plus important.

2° Pour ce qui concerne le volume de clopidogrel, celui-ci a plafonné en 2010. Que s'est-il passé en 2010 ? Le 1.11.2009, le Plavix® a perdu son remboursement dans la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral, de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance artérielle périphérique chez les patients qui, en dépit d'un traitement avec l'acide acétylsalicylique, ont malgré tout été victimes d'un accident vasculaire cérébral (certaines indications étaient cependant présentes). En outre, à partir du 1.5.2010, l'Effient® (prasugrel) a obtenu un remboursement pour les indications cardiaques, ce qui explique la baisse de l'utilisation de clopidogrel dans le tableau ci-dessus.

On constate qu'outre l'utilisation remboursable de clopidogrel (dans le cadre de l'assurance-maladie), il existe également une utilisation non-remboursable dans les pharmacies ouvertes au public. Pour connaître la liste des conditionnements non-remboursables de clopidogrel, nous vous renvoyons au Centre belge d'information pharmacothérapeutique.

Dans le tableau suivant, nous subdivisons les DDD des Classes 'antagonistes de la vitamine K' et 'antiagrégants' en fonction de l'âge des patients traités.

Classes des antagonistes de la vitamine K et antiagrégants	Catégorie d'âge et % des DDD	2008	2009	2010	2011
	< 60 ans	17	18	19	18
	60 – 69 ans	23	25	25	26
	70 – 79 ans	34	32	31	30
	> 80 ans	26	25	25	26
	Tous les âges	100	100	100	100

La proportion exprimée en pourcentage des différents âges ne présente pas de fortes variations au fil des années, et ce en dépit d'une augmentation constante de la consommation et de l'introduction de l'acide acétylsalicylique remboursable.

La répartition du nombre de patients, indépendamment de leur âge, par molécule, figure dans le tableau ci-dessous. Notons que le total du nombre de patients ne correspond pas à la somme des différentes molécules. En effet, un même patient peut avoir besoin de plus d'une molécule durant une même année calendaire.

antagonistes de la vitamine K + antiagrégants : nombre de patients			
	<u>2008</u>	<u>2009</u>	<u>2010</u>
Warfarine	36.118	39.100	43.492
Phenprocoumone	57.223	59.121	60.870
Acénocoumarol	77.455	78.817	80.884
Clopidogrel	127.184	129.929	123.146
Ticlopidine	14.662	13.151	11.121
Acide acétylsalicylique	315.232	649.540	743.420
Dipyridamole	1.525	1.379	1.195
Dipyridamole + Acide acétylsalicylique	11.317	11.977	13.223
	<u>576.993</u>	<u>878.486</u>	<u>966.004</u>

Patients 2010
Environ 180.000 avec antagonistes de la vitamine K
79% sans antiagrégants
21% avec antiagrégants au moins une fois en 2010
Environ 125.000 avec clopidogrel
52% sans acide acétylsalicylique
43% avec acide acétylsalicylique au moins une fois en 2010
5%
Environ 740.000 avec acide acétylsalicylique
88% sans clopidogrel et sans antagoniste de la vitamine K
22%

Les dépenses pharmaceutiques pour les antagonistes de la vitamine K et les antiagrégants sont reprises dans le tableau qui suit. Pour 2011, l'extrapolation pour les 8 premiers mois de l'année vaut pour les 12 mois complets.

Classes d'antagonistes de la vitamine K + antiagrégants Code ATC	Molécule et EURO par année	2008	2009	2010	2011
B01AA03	Warfarine	723.254	774.393	1.890.935	2.503.691
B01AA04	Phenprocoumone	710.407	741.939	1.878.725	2.353.526
B01AA07	Acénocoumarol	1.101.093	1.125.557	2.392.394	2.881.787
B01AC04	Clopidogrel	52.058.905	55.636.495	31.812.560	19.472.935
B01AC05	Ticlopidine	2.833.756	2.516.395	2.078.441	1.794.105
B01AC06	Acide acétylsalicylique	1.374.119	6.182.661	10.398.036	12.319.090
B01AC07	Dipyridamole	94.761	83.968	89.539	88.682
B01AC30	Dipyridamole + acide acétylsalicylique	1.305.590	1.367.803	1.574.631	1.678.703
TOTAL EURO		60.201.885	68.429.211	52.115.261	43.092.519

Les coûts dans ces deux classes de médicaments sont en recul. Une baisse qui se dessine en dépit de la hausse importante de l'utilisation de l'acide acétylsalicylique remboursable. Le coût de l'acide acétylsalicylique (\approx 12 millions d'euros) a même dépassé celui de tous les antagonistes de la vitamine K (\approx 8 millions d'euros). L'explication de cette baisse réside dans les dépenses de l'INAMI pour le clopidogrel: un plafonnement du volume a été introduit (voir aussi le tableau avec les DDD), mais c'est surtout la diminution des prix de même que l'introduction des génériques pour le clopidogrel qui en sont responsables. Pour illustrer notre propos : en 2001, le conditionnement de 28 x 75 mg de Plavix® était remboursé à hauteur de 59,47 euros prix public tandis qu'aujourd'hui, ce montant est de 27,37 euros.

Epidémiologie/ prévalence

Données relatives aux hospitalisations

Alors que dans la section précédente, c'est l'année 2010 qui est la dernière pour laquelle on dispose de données pharmaceutiques complètes, dans le cas des hospitalisations, c'est 2008 qui représente la dernière année complète. Nous nous limiterons dès lors à quelques chiffres importants.

Parmi les multiples versions remaniées des DRG (Diagnosis Related Groups ou groupes homogènes de diagnostic), nous prendront la version 20.0 'All patients refined DRG', qui concerne les hospitalisations pour cause de pathologies cérébrovasculaires. Concrètement, il s'agit des DRG n° 024 'intervention vasculaire extracrânienne', n° 044 'hémorragie intracrânienne', n° 045 'AVC et occlusion précérébrale avec infarctus', n° 046 'AVC non spécifique et occlusion précérébrale sans infarctus', de même que du DRG n° 047 'accident ischémique transitoire'.

Le coût par hospitalisation repris dans chacun des tableaux concerne toujours le coût global, à savoir, le coût de la journée d'hospitalisation, les honoraires, les médicaments et les autres coûts facturés à l'assurance-maladie. P25 = 25^{ième} percentile; P75 = 75^{ième} percentile.

APR-DRG intervention vasculaire extracrânienne				
Niveau de gravité	Nombre d'hospitalisations	Nombre moyen de journées par hospitalisation	P25 – P75 de l'âge du patient	P25 – P75 du coût par hospitalisation (en euros)
Mineur	1.154	4	63 - 78	2.846 – 3.737
Modéré	2.319	6	65 - 78	3.078 – 4.510
Majeur	634	19	68 - 80	4.282 – 12.120
Extrême	112	49	72 - 81	10.715 – 31.052
Total	4.219	8	65 - 78	3.068 – 5.067

Le coût total des hospitalisations pour cette indication se montait à 23.211.888 euros sur une base annuelle.

APR-DRG 044 hémorragie intracrânienne				
Niveau de gravité	Nombre d'hospitalisations	Nombre moyen de journées par hospitalisation	P25 – P75 de l'âge du patient	P25 – P75 du coût par hospitalisation (en euros)
Mineur	362	7	61 - 83	1.001 – 4.488
Modéré	987	14	67 - 83	1.841 – 7.924
Majeur	1.216	15	62 - 83	1.520 – 8.973
Extrême	514	34	68 - 84	5.686 – 20.411
Total	3.079	17	64 - 83	1.751 – 9.590

Le coût total des hospitalisations pour cette indication se montait à 23.661.420 euros sur une base annuelle.

APR-DRG 045 AVC et occlusion précérébrale avec infarctus				
Niveau de gravité	Nombre d'hospitalisations	Nombre moyen de journées par hospitalisation	P25 – P75 de l'âge du patient	P25 – P75 du coût par hospitalisation (en euros)
Mineur	830	7	59 - 79	2.013 – 3.906
Modéré	7.798	14	65 - 82	3.017 – 6.552
Majeur	3.976	23	73 - 86	4.071 – 11.742
Extrême	2.142	36	74 - 86	7.040 – 19.550
Total	14.746	19	68 - 84	3.271 – 9.581

Le coût total des hospitalisations pour cette indication se montait à 121.147.106 euros sur une base annuelle.

APR-DRG 046 AVC non spécifique et occlusion précérébrale sans infarctus				
Niveau de gravité	Nombre d'hospitalisations	Nombre moyen de journées par hospitalisation	P25 – P75 de l'âge du patient	P25 – P75 du coût par hospitalisation (en euros)
Mineur	238	4	62 – 80	1.316 – 3.031
Modéré	948	8	66 - 82	1.886 – 4.758
Majeur	358	16	73 - 86	3.077 – 8.868
Extrême	87	29	77 - 86	5.269 – 15.545
Total	1.631	10	68 - 83	1.918 – 5.441

Le coût total des hospitalisations pour cette indication se montait à 7.759.603 euros sur une base annuelle.

APR-DRG 047 accident ischémique transitoire				
Niveau de gravité	Nombre d'hospitalisations	Nombre moyen de journées par hospitalisation	P25 – P75 de l'âge du patient	P25 – P75 du coût par hospitalisation (en euros)
Mineur	1.526	4	58 - 81	1.380 – 2.911
Modéré	4.601	8	67 – 83	2.089 – 4.290
Majeur	1.187	15	76 – 86	3.461 – 7.942
Extrême	112	29	78 – 88	6.316 – 16.301
Total	7.426	8	67 - 84	2.000- 4.555

Le coût total des hospitalisations pour cette indication se montait à 29.300.763 euros sur une base annuelle.

Avant toute chose, il convient d'apporter une nuance à propos de la distinction qui est faite entre les AVC hémorragiques et les AVC ischémiques. A ce propos, l'indication principale de l'hospitalisation intervient. C'est ainsi que l'on obtient comme résultat qu'il y a 5 fois plus d'hospitalisations pour cause d'accident ischémique cérébral que pour une hémorragie intracrânienne (14.476 versus 3.079 hospitalisations). C'est l'accident ischémique cérébral qui coûte le plus cher en termes d'hospitalisation pour toutes les indications abordées. Le coût des AIT est globalement moindre en raison, d'une part, de leur fréquence inférieure (à savoir ≈ la moitié du nombre des hospitalisations pour cause d'accident ischémique cérébral), et d'autre part, de leur coût unitaire moindre.

S'agissant de l'âge, il est comparable pour les patients hospitalisés en raison d'un accident ischémique cérébral et ceux qui le sont pour un AIT.

8. Liste des guides de pratique (utilisés par le groupe bibliographique)⁴

Atrial Fibrillation

European Society of Cardiology	Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal (2010) 31, 2369-2429. Doi:10.1093/eurheart/ehq278
European Stroke Organization	Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, update january 2009, eso-stroke.org Guideline covers ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA).
Canadian Cardiovascular Society	Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of Stroke and Systemic Thromboembolism in Atrial Fibrillation and Flutter. Canadian Journal of Cardiology 27 (2011) 74-90.
American College of Cardiology /American Heart Association	ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation Circulation 2006, 114:e257-e354 most recent update: 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011, 123:104-123
American College of Chest Physicians	Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition) Chest 2012;141;531S-575S

Secondary Prevention of Stroke

SIGN	Management of patients with stroke of TIA: Assesment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2008. 103 p. (SIGN publication; no. 108)
CBO	Richtlijn Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte. 2008 Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	Development group of the stroke prevention Guideline. Iberoamerican Cochrane Centre, coordinator. 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. Clinical Practice Guideline: AATRM Number 2006/15. Edition: 1/March/2009
American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke	Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke 2006, 37:577-617 doi: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74
National Stroke Foundation Australia	National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010. Melbourne Australia. www.strokefoundation.com.au
European Stroke Organization	Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, update january 2009, eso-stroke.org Guideline covers ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA)

⁴ Aperçu des niveaux de preuves et des grades de recommandation utilisés dans les guides de pratique : voir étude de la littérature

Carotid artery stenosis

European Society of Cardiology	Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. 2011 European Heart Journal (2011) 32, 2851–2906, doi:10.1093/eurheartj/ehr211
CBO	Richtlijn Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte. 2008 Nederlandse Vereniging voor Neurologie
American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke	Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke 2006, 37:577-617 doi: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74
European Stroke Organization	Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, update january 2009, eso-stroke.org

Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 10 mai 2012, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. Urgence : AVC ou AIT aigu

1.1. Quelles sont les interventions utiles et celles qui sont nuisibles à la phase initiale d'un AIT/AVC ?

1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Pas de données recherchées.

1.1.2. Avis de l'expert

En cas d'AVC aigu, il faut veiller à ce que les voies respiratoires soient libres et le restent (notamment, en cas de vigilance moindre).

En cas de dysfonctionnement potentiel de la déglutition, le patient ne peut rien recevoir par voie orale en raison du risque d'aspiration.

Il importe de s'assurer que les symptômes ne sont pas consécutifs à une hypoglycémie (par exemple, chez un patient diabétique traité). Il convient d'y remédier rapidement.

Au cours de la phase aiguë, on s'abstiendra d'administrer des médicaments, une consigne qui vaut également pour les injections.

Aucun médicament antihypertenseur ne sera administré, même en cas d'hypertension.

Jamais on n'administrera d'antiagrégants ou d'anticoagulants, car on ne sait pas si l'on se trouve face à une ischémie ou à une hémorragie. Pour s'en assurer, une imagerie s'impose.

En cas d'AIT (ce qui signifie que les symptômes ont disparu), on n'administrera pas non plus d'antiagrégants car, dans certains cas rares, une petite hémorragie intracérébrale peut simuler l'image d'un AIT.

Il ne faut pas non plus administrer d'autres médicaments, notamment des antihypertenseurs. Le patient doit être référé en semi-urgence vers une unité spécialisée en accidents vasculaires cérébraux ou vers une clinique AIT afin de dépister la cause de l'événement et d'instaurer la juste prophylaxie, ou encore de proposer une intervention chirurgicale. (Merwick 2011)

1.1.3. Conclusion du jury

Le jury se rallie à l'avis de l'expert et déclare que (fortes recommandations):

Les interventions utiles sont les suivantes :

- Appeler le 112. Compte tenu du fait qu'il est cliniquement impossible de faire la distinction entre un AVC (hémorragique/thrombose) et un AIT au cours de la phase initiale, le jury est d'avis que la symptomatologie doit toujours être considérée comme urgente.
- Maintenir les voies respiratoires libres
- Acheminer le patient vers une unité spécialisée dans les accidents vasculaires cérébraux

- Fournir des informations de contexte à l'hôpital.

Les interventions suivantes peuvent être délétères :

- Administrer quoi que ce soit per os.
- Administrer quoi que ce soit en injection.
- Administrer des médicaments, notamment :
 - Des antihypertenseurs
 - Des antiagrégants ou des anticoagulants

1.2. Appel du médecin ou de l'ambulance ?

1.2.1 Que dit l'étude de la littérature ?

Pas de données.

1.2.2. Avis de l'expert

C'est essentiellement la rapidité d'action qui est primordiale dans le traitement de l'AVC aigu.

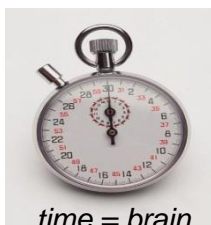
Le seul médicament enregistré pour le traitement est le thrombolytique appelé alteplase (activateur du plasminogène tissulaire recombinant - rt-PA) qui doit être administré dans les 4,5 heures.

A condition d'être administré dans ce délai, ce traitement améliore de manière significative l'issue fonctionnelle après 3 mois.

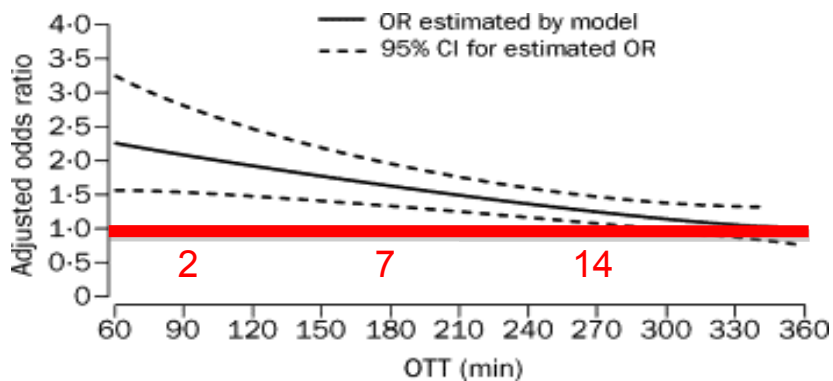
Cela étant, plus rapide sera l'administration, plus grande sera l'efficacité de la substance et plus faible sera le risque d'hémorragies intracérébrales.

Dans la méta-analyse des études de grande envergure, l'odds ratio pour une évolution favorable avec le rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator), par comparaison avec un placebo était de :

- 2,55 (95% BI 1,44 à 4,52) lorsque l'administration avait eu lieu dans les 90 premières minutes,
- 1,64 (1,12 - 2,4) lorsque l'administration avait eu lieu entre 91 et 180 minutes,
- 1,34 (1,06 à 1,68) lorsque l'administration avait eu lieu entre 181 et 270 minutes, et
- 1,22 (0,92-1,61) lorsque l'administration avait eu lieu entre 271 et 360 minutes. (McArthur 2011)



Neurones perdus **par minute** : 2 million
par heure : 120 million
par AVC : 1.2 milliard



OTT : onset to start of treatment

En cas d'accident ischémique cérébral aigu, le patient doit être acheminé au plus vite vers un hôpital doté d'une équipe et d'une unité spécialisée en accidents vasculaires cérébraux qui soient en permanence en mesure d'administrer le traitement par alteplase le plus vite possible après l'admission du patient.

Outre cette administration systémique d'alteplase, il existe aussi, dans certains centres, la possibilité de traitements endovasculaires.

Le mieux que le médecin traitant puisse faire est de veiller à ce que le patient soit transféré le plus vite possible vers un hôpital équipé de manière adéquate afin que le patient puisse y être traité de façon optimale.

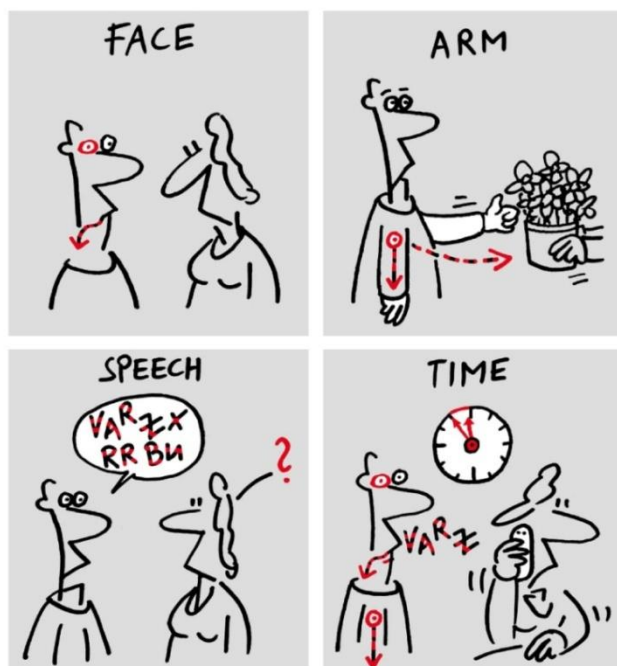
Sur la base d'une courte anamnèse (par exemple, l'anamnèse FAST), il est possible de déterminer si l'on se trouve face à un AVC ([http://www.nhs.uk/actfast/Pages/accident vasculaire cérébral .aspx](http://www.nhs.uk/actfast/Pages/accident%20vasculaire%20c%C3%A9r%C3%A9bral.aspx)).

Le médecin traitant ne doit pas, par conséquent, tout d'abord se rendre chez le patient, mais immédiatement avertir la centrale d'alarme en précisant d'emblée qu'il s'agit probablement d'un AVC. Le médecin traitant peut, dans l'intervalle, prendre contact avec l'équipe spécialisée en AVC de l'hôpital, afin que celle-ci soit prête à effectuer une thrombolyse le plus vite possible après l'arrivée du patient.

1.2.3. Conclusion du jury

Le jury se rallie à l'avis de l'expert et déclare que : (Recommandation forte)

- La rapidité d'action est essentielle, il faut appeler le 112 au plus vite;
- Le traitement par alteplase dans un hôpital équipé à cet effet doit être instauré le plus vite possible (thrombolyse dans les 4,5 heures) ; pour le traitement endovasculaire, le délai est plus long, de préférence dans les 6 heures.
- Le médecin traitant ne doit pas d'abord se rendre chez le patient, mais sur la base d'une courte anamnèse (par exemple, le test FAST – 'Face Arms Speech Time'), il doit entreprendre sur-le-champ les démarches nécessaires afin qu'après un diagnostic correct, une thrombolyse soit pratiquée par l'équipe spécialisée en AVC de l'hôpital dès l'arrivée du patient.
- Entre-temps, le médecin traitant peut prendre contact avec l'équipe spécialisée en AVC de l'hôpital, afin que celle-ci soit prête à effectuer une thrombolyse le plus vite possible après l'arrivée du patient.



- face (visage) : le visage paraît inhabituel ? Demandez à la personne de sourire ;
- arm (bras) : un des bras reste pendant ? Demandez à la personne de lever les deux bras ;
- speech (parole) : la personne parle bizarrement ? Demandez-lui de répéter une phrase simple ;
- time (durée, dans le sens urgence) : si vous observez un de ces symptômes, appelez les secours immédiatement.

1.3. Gestes à ne pas faire avant l'hospitalisation ?

1.3.1 Que dit l'étude de la littérature ?

Pas de données recherchées.

1.3.2. Avis de l'expert

Se rendre chez le patient sans avoir averti la centrale d'alarme et entreprendre les démarches reprises sous 1.1.

1.3.3. Conclusion du jury

Le jury se rallie à l'avis de l'expert (voir 1.1).

2. Fibrillation auriculaire (FA) et prévention thrombo-embolique (pas le traitement antiarythmique)

2.1. Quel (s) est (sont) le(s) score(s) d'évaluation de risque utile(s) ?

2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1.1. Guides de pratique

European Society of Cardiology (2010)

Score CHA₂DS₂-VASc score, score HAS-BLED

European Stroke Organization (2008, update 2009)

Avec ou sans facteurs de risque (âge >65, âge >75, hypertension artérielle, dysfonction ventriculaire gauche, diabète sucré)

Canadian Cardiovascular Society (2010, publié en 2011)

Score CHADS₂, score HAS-BLED

American College of Cardiology /American Heart Association (2006, update 2011)

Pas de facteurs de risque, un seul facteur de risque modéré (âge ≥75, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, diabète sucré), plusieurs facteurs de risque modérés ou au minimum un facteur de risque sévère (AVC, AIT, embolie, sténose mitrale, valvule cardiaque artificielle)

American College of Chest Physicians (2012)

Score CHADS₂

2.1.1.2. Etudes

La revue de la littérature ne contient pas d'études spécifiques relatives aux scores d'évaluation du risque. Les études de validation des scores utilisés n'ont pas été recherchées.

Dans les études avec les nouveaux anticoagulants oraux, on utilise le CHADS₂.

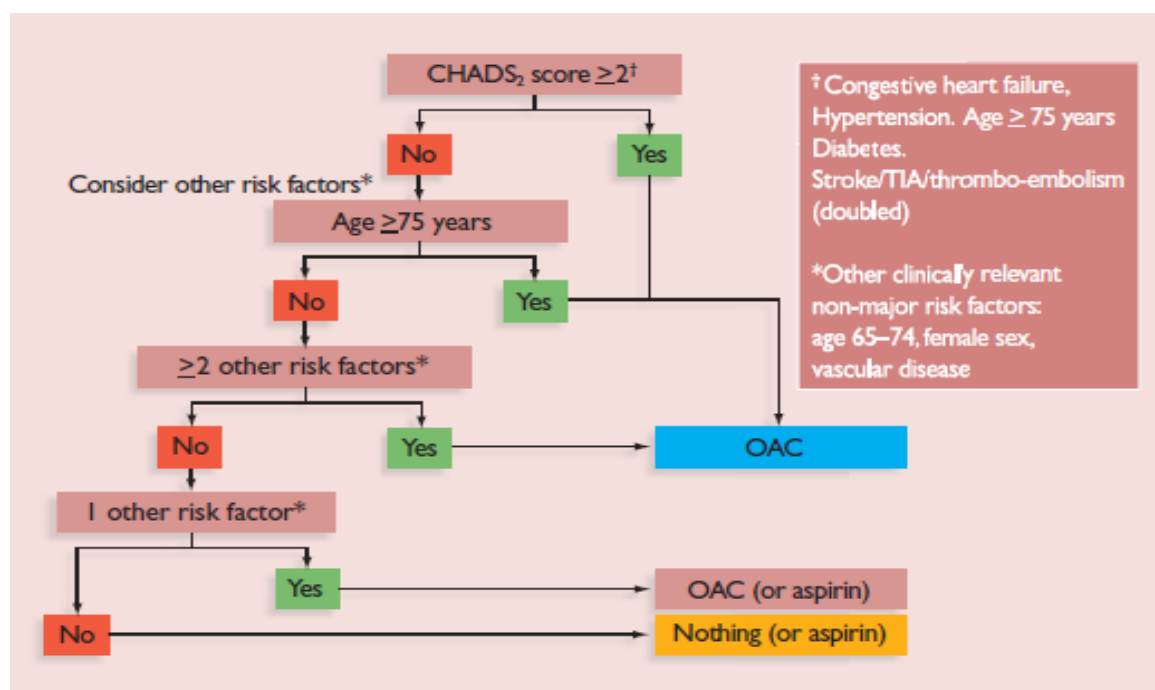
2.1.2. Avis de l'expert

Pour une prescription optimale des anticoagulants oraux aux patients souffrant de FA, les cliniciens doivent apprécier les risques concomitants de l'AVC ischémique et des saignements majeurs, en particulier l'hémorragie intracrânienne (HIC). Les approches actuellement utilisées pour estimer ces risques concomitants dans la pratique clinique quotidienne ont habituellement recours au score CHADS₂ ou au score CHA₂DS₂VASc pour apprécier le risque futur d'AVC et d'embolie systémique, le HAS-BLED étant utilisé pour les saignements majeurs. Si d'autres règles de prédiction clinique ont été publiées, celles-ci sont les deux plus importantes et celles qui sont le mieux reflétées dans les recommandations cliniques. Cependant, ces scores sont entachés de trois limites de taille. En premier lieu, la faible précision prédictive du CHADS₂ a mené à l'élaboration du CHA₂DS₂VASc.

Deuxièmement, toutes les règles de prédiction clinique actuelles pour estimer le risque hémorragique considèrent le risque de saignement majeur plutôt que l'HIC de manière spécifique, et ce en dépit du fait que l'HIC représente la complication la plus redoutée du traitement anticoagulant et la lésion cliniquement la plus pertinente lorsque l'on évalue le compromis entre les avantages et les risques du traitement. En conséquence, les approches actuelles ne fournissent pas un risque absolu concurrent de l'HIC. Troisièmement, les principaux facteurs de risque de l'AVC ischémique sont aussi des facteurs de risque du saignement majeur (y compris l'HIC). Certains de ces facteurs de risque communs (par exemple, l'âge, l'hypertension, le diabète sucré et l'insuffisance rénale) sont inclus dans les règles de prédiction clinique tant pour l'AVC ischémique (par exemple, le CHADS₂ ou le CHA₂DS₂VASc) que pour le saignement majeur (par exemple, le HAS-BLED).

En dépit de ces limites, ces scores sont très utiles dans la pratique clinique, notamment en médecine générale dans le cadre de laquelle les médecins sont confrontés à un vaste éventail de conditions cliniques. Il convient par ailleurs de noter que le risque relatif (en termes d'efficacité théorique et de sécurité) du traitement antithrombotique n'est pas influencé par 'la catégorie de risque'. Les scores fondés sur ces règles de prédiction ne fournissent qu'une indication de la réduction du risque absolu (à savoir, une évaluation quantitative plutôt qu'une évaluation qualitative de l'efficacité théorique).

La 'European Society of Cardiology' utilise une approche basée sur le CHA₂DS₂VASc qui est conviviale et tient compte du fait que la plupart des cliniciens utilisent le CHADS₂ (voir la figure). Cette méthode fournit une approche simple échelonnée pour prendre la décision d'instaurer ou non un traitement antithrombotique.



2.1.3. Conclusion du jury

Cela fait plus de 10 ans que l'on utilise le score CHADS₂ pour apprécier le risque d'AVC en cas de FA (Gage 2001). Des points sont attribués aux facteurs de risque suivants :

insuffisance cardiaque	1 point
hypertension artérielle	1 point
âge ≥ 75	1 point
diabète sucré	1 point
AVC ou AIT	2 points

Sur la base de recherches épidémiologiques de grande envergure, ce score correspond à un risque déterminé d'AVC:

Table 7 CHADS₂ score and stroke rate

CHADS ₂ score	Patients (n= 1733)	Adjusted stroke rate (%/year) ^a (95% confidence interval)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

^aThe adjusted stroke rate was derived from the multivariable analysis assuming no aspirin usage; these stroke rates are based on data from a cohort of hospitalized AF patients, published in 2001, with low numbers in those with a CHADS₂ score of 5 and 6 to allow an accurate judgement of the risk in these patients. Given that stroke rates are declining overall, actual stroke rates in contemporary non-hospitalized cohorts may also vary from these estimates. Adapted from Gage BF *et al.*⁵⁰

AF = atrial fibrillation; CHADS₂ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled).

En 2010, le score CHADS₂ a été adapté au score CHA₂DS₂VASc grâce à l'inclusion de quelques facteurs de risque complémentaires (sexe féminin, âge entre 65 et 74 ans, un point en plus pour un âge supérieur à 75 ans, toutes les pathologies cardiovasculaires possibles). Un nouveau tableau avec le risque d'AVC correspondant a été publié (Lip 2010).

Table 8 CHA₂DS₂VASc score and stroke rate

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF	
'Major' risk factors	'Clinically relevant non-major' risk factors
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥75 years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF ≤40%) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)	
Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

(c) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

See text for definitions.

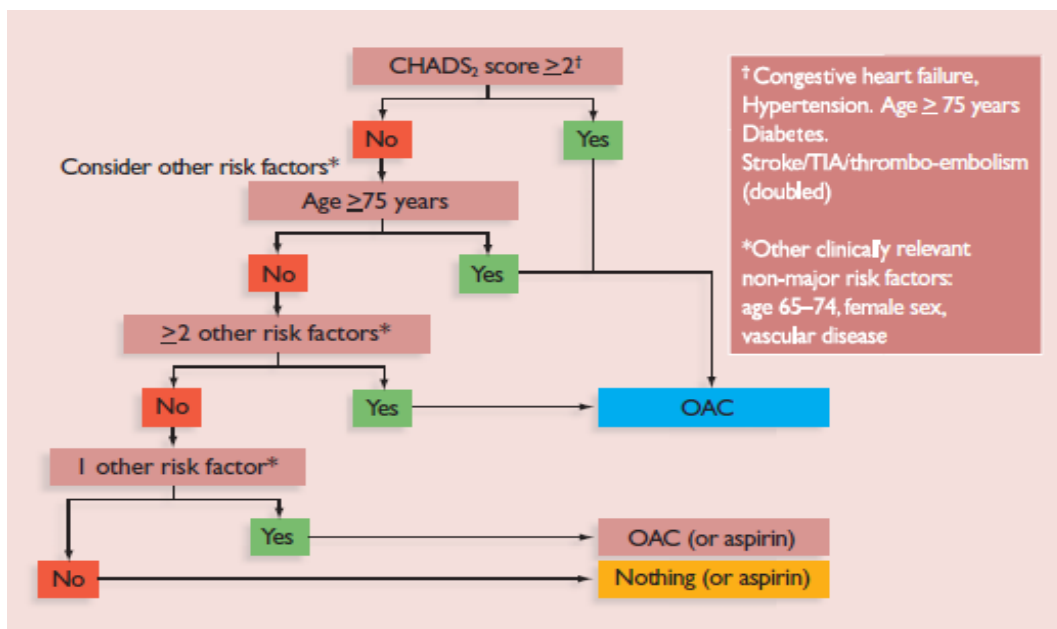
^aPrior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. Actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from these estimates.

^bBased on Lip *et al.*⁵³

AF = atrial fibrillation; EF = ejection fraction (as documented by echocardiography, radionuclide ventriculography, cardiac catheterization, cardiac magnetic resonance imaging, etc.); LV = left ventricular; TIA = transient ischaemic attack.

Le score obtenu avec le CHADS₂ et le CHA₂DS₂-VASc est utilisé dans les guides de pratique afin de décider si un traitement déterminé est recommandé. Dans le CHA₂DS₂-VASc, un point est attribué aux facteurs de risque mineur (sexe, âge 65-74), si bien que l'on dépasse plus rapidement le seuil au-delà duquel on préconise un traitement avec des anticoagulants oraux (ACO).

Le nouveau guide de pratique ESC encourage l'utilisation du CHA₂DS₂-VASc. Cependant, le CHADS₂ est plus simple et reste généralement bien connu et fiable. Voilà pourquoi l'ESC a également proposé un schéma qui part du CHADS₂ et qui est complété dans un organigramme avec des éléments repris dans le CHA₂DS₂-VASc.



Quel que soit le schéma utilisé, il convient d'être conscient du fait qu'un certain score correspond à un certain risque d'AVC, conformément aux recherches épidémiologiques.

Le score HAS-BLED est un instrument destiné à estimer le risque individuel d'hémorragie chez les patients souffrant de FA dans le cadre du traitement antithrombotique.

Table 10 Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

^a'Hypertension' is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. 'Abnormal kidney function' is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. 'Abnormal liver function' is defined as chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin >2 x upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase >3 x upper limit normal, etc.). 'Bleeding' refers to previous bleeding history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anaemia, etc. 'Labile INRs' refers to unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g. <60%). Drugs/alcohol use refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse, etc. INR = international normalized ratio. Adapted from Pisters et al.⁶⁰

Dans ce cas aussi, le score correspond à un certain risque d'hémorragies, conformément aux recherches épidémiologiques (Pisters 2010).

Table 5—The Risk of Major Bleeding Within 1 Year in Patients With Atrial Fibrillation Enrolled in the Euro Heart Survey

Risk Factors/Score	Derivation Cohort ^a			HAS-BLED		
	No.	No. of Bleeds	Bleeds Per 100 Patient-Years	No.	No. of Bleeds	Bleeds Per 100 Patient-Years
0	1,517	9	0.59	798	9	1.13
1	1,589	24	1.51	1,286	13	1.02
2	219	7	3.20	744	14	1.88
3	41	8	19.51	187	7	3.74
4	14	3	21.43	46	4	8.70
5	1	0	...	8	1	12.50
6	2	0	0.0
7	0
8	0
9	0
Any score	3,381	51	1.51	3,071	48	1.56
P value for trend	<0.001			0.007		

Conformément au guide de pratique ESC, un score ≥ 3 est synonyme de risque élevé d'hémorragies sous traitement anticoagulant, si bien que l'on préconise une prudence accrue de même que des contrôles plus fréquents.

En cas de scores identiques (CHADS₂ et HAS-BLED), le jury se rallie à l'avis de l'expert, à savoir, opter malgré tout pour un traitement antithrombotique (Faible recommandation).

Le jury conclut que les trois scores d'évaluation du risque faisant l'objet du débat peuvent se révéler utiles en tant qu'aide pour apprécier le risque d'AVC et d'hémorragie chez un patient souffrant de FA non rhumatismale et prendre une décision en matière de traitement, toujours en tenant compte de la situation spécifique de chaque patient (Faible recommandation).

Le jury déplore qu'il n'existe pas (encore) de score dans lequel seraient intégrés les risques d'AVC et les risques d'hémorragie.

2.2. Quelles sont l'efficacité et la sécurité (comparatives) des antiagrégants plaquettaires ?

2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.2.1.1. Guides de pratique

Le traitement antithrombotique pour la prévention de l'AVC dépend du risque de stratification.

Les patients sans facteurs de risque sont éligibles soit pour l'acide acétylsalicylique soit pour l'absence de traitement antithrombotique, avec une préférence dans certaines guides de pratique pour une absence de traitement antithrombotique.

Les patients présentant 1 facteur de risque moins important (insuffisance cardiaque ou dysfonctionnement systolique modéré à sévère du ventricule gauche, hypertension, diabète sucré, sexe féminin, âge 65-74 ans, pathologie vasculaire) doivent recevoir soit de l'acide acétylsalicylique (75-325 mg) soit un ACO, avec une préférence dans la plupart des guides de pratique pour un ACO.

2.2.1.2. Etudes

2.2.1.2.1. En cas de risque élevé d'AVC/AIT

Acide acétylsalicylique + clopidogrel versus acide acétylsalicylique (Active A-study 2009)

L'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique a été comparée à de l'acide acétylsalicylique en monothérapie chez des patients souffrant de FA ne pouvant pas être traités par un antagoniste de la vitamine K. Environ 2/3 de la population de l'étude présentait un risque augmenté d'AVC. L'association s'est avérée plus efficace que l'acide acétylsalicylique donné en monothérapie au niveau de la prévention des événements vasculaires majeurs, et plus spécialement de l'AVC. Aucun effet n'a été démontré sur la mortalité et l'infarctus aigu du myocarde (IAM). Le NNT du principal critère d'évaluation composite a été de 125.

(GRADE B)

Dans le groupe traité avec l'association, il y a eu significativement plus d'hémorragies majeures (NNH=143).

2.2.1.2.2. En cas de faible risque d'AVC/AIT

Antiagrégants versus placebo ou aucun traitement (Petersen 1989, Posada 1999, SPAF I 1991, Sato 2006)

Chez les patients avec FA chronique présentant un risque faible à modéré d'AVC et d'AIT sans antécédent d'AVC ou d'AIT, l'acide acétylsalicylique ne réduit pas significativement le risque d'AVC. Les doses d'acide acétylsalicylique étudiées étaient de 75 mg à 325 mg par jour. Le risque d'incidence d'infarctus du myocarde ne montre pas non plus de différence statistiquement significative entre les patients qui ont reçu de l'acide acétylsalicylique et ceux qui n'ont pas été traités. L'acide acétylsalicylique ne montre un avantage à la limite de la signification statistique au niveau du critère d'évaluation combiné AVC et/ou infarctus du myocarde et/ou mortalité vasculaire que chez les patients souffrant de FA à faible risque.

(GRADE A)

En ce qui concerne les effets indésirables, une étude a mentionné qu'elle avait observé plus de problèmes gastro-intestinaux sous acide acétylsalicylique mais que la différence observée n'était pas statistiquement significative.

Il convient de souligner que cette étude de 2006 avait enrôlé environ 45% de patients avec FA à risque élevé d'AVC ou d'AIT.

2.2.1.3. Clinical Evidence (Clinical Evidence. Stroke: secondary prevention)

2.2.1.3.1. En cas de risque élevé d'AVC/AIT

Acide acétylsalicylique à dose ajustée versus placebo:

Nous avons trouvé une synthèse méthodique chez des personnes atteints de FA associée à un risque élevé d'AVC (Aguilar 2005a). Toutefois, ces données, dans une large mesure plus anciennes, englobaient également les groupes à risque élevé, moyen et faible. L'étude (date de la recherche 2004; 3 ECR; 1965 sujets sans antécédent d'AVC ou d'AIT) a comparé l'acide acétylsalicylique (75–325 mg/jour ou 125 mg une fois tous les 2 jours) versus un placebo ou un témoin. Les constats de l'étude montrent que, à une moyenne de 1,3 année de suivi, l'aspirine a réduit les risques de tous les AVC, de tous les AVC ischémiques, de tous les AVC invalidants ou mortels, de même que de la mortalité toutes causes confondues, et ce même si les réductions n'étaient pas significatives (tous les AVC : odds ratio (OR) 0,70, 95% intervalle de confiance (IC) 0,47 à 1,07; AVC ischémiques : OR 0,70, 95% IC 0,46 à 1,07; AVC invalidants ou mortels : OR 0,86, 95% IC 0,50 à 1,49; mortalité toutes causes confondues : OR 0,75, 95% IC 0,54 à 1,04). L'acide acétylsalicylique a réduit de manière significative l'association d'un AVC, d'un IM ou d'une mort vasculaire (OR 0,71, 95% IC 0,51 à 0,97). L'étude n'a pas trouvé de hausse significative en matière d'hémorragies intracrâniennes ou d'hémorragies extracrâniennes majeures entre l'acide acétylsalicylique et le placebo ou le témoin, contrôle, mais les nombres de cas étaient faibles, avec de larges intervalles de confiance.

2.2.1.3.2. En cas de faible risque d'AVC/AIT

Traitement antiplaquettaire versus placebo ou aucun traitement :

Nous avons trouvé deux études méthodiques chez des personnes atteintes de FA associée à un faible risque d'AVC (Aguilar 2005a et Hart 1999), de même qu'un ECR ultérieur (Sato 2006). Toutefois, dans la première étude, les données dans une large mesure plus anciennes englobaient également les groupes à risque élevé, moyen et faible.

La première étude (date de la recherche 2004; 3 ECR; 1965 sujets sans antécédent d'AVC ou d'AIT) a comparé l'acide acétylsalicylique (75–325 mg/jour 125 mg une fois tous les 2 jours) versus un placebo ou un témoin (Aguilar 2005a). Les constats de l'étude montrent que, à une moyenne de 1,3 année de suivi, l'acide acétylsalicylique a réduit les risques de tous les AVC, de tous les AVC ischémiques, de tous les AVC invalidants ou mortels, de même que de la mortalité toutes causes confondues, et ce même si les réductions n'étaient pas significatives (tous les AVC : OR 0,70, 95% IC 0,47 à 1,07; AVC ischémiques : OR 0,70, 95% IC 0,46 à 1,07; AVC invalidants ou mortels : OR 0,86, 95% IC 0,50 à 1,49; mortalité toutes causes confondues : OR 0,75, 95% IC 0,54 à 1,04). L'acide acétylsalicylique a réduit de manière significative l'association d'un AVC, d'un IM ou d'un décès vasculaire (OR 0,71, 95% IC 0,51 à 0,97). L'étude n'a pas trouvé de hausse significative en matière d'hémorragies intracrâniennes ou d'hémorragies extracrâniennes majeures entre l'acide acétylsalicylique et le placebo ou le témoin, mais les nombres de cas étaient faibles, avec de larges intervalles de confiance.

La seconde synthèse méthodique (date de la recherche 1999; 16 ECR; 9.874 sujets) comprenait trois ECR de prévention primaire (Hart 1999). Le taux moyen d'AVC parmi les sujets sous placebo était de 5,2% par an. L'étude a trouvé que le traitement antiplaquettaire a réduit de manière significative le risque d'AVC par comparaison avec le placebo après un suivi moyen de 1,2 à 2,3 ans (6 ECR; RR 0,78, 95% IC 0,62 à 0,98). L'ECR ultérieur (871 sujets; groupe souffrant de FA à faible risque au Japon) a comparé l'acide acétylsalicylique (150–200 mg/jour) versus aucun traitement (Sato 2006). Les critères d'évaluation primaires étaient: le décès cardiovasculaire, l'infarctus cérébral symptomatique ou l'AIT. L'essai a été interrompu prématurément car il a révélé qu'il y avait 27 événements de critères d'évaluation primaires (primary end-point events) avec l'acide acétylsalicylique (3,1% par an, 95% IC 2,1% par an à 4,6% par an) par comparaison avec 23 événements de critères d'évaluation primaires avec l'absence de traitement (2,4% par an, 95% IC 1,5% par an à 3,5% par an), un constat qui suggère une faible possibilité d'une supériorité de l'acide acétylsalicylique pour le critère d'évaluation primaire.

2.2.2. Avis de l'expert

Le traitement antiplaquettaire a fait l'objet d'une évaluation moins rigoureuse dans la FA par rapport au traitement par anticoagulants oraux.

La méta-analyse sur les essais avec les médicaments antiplaquetitaires réalisée en 2002 a rapporté une réduction de 24% des probabilités relatives (relative odds reduction) pour les événements vasculaires majeurs, sur la base de 4 essais avec 2.770 patients, une observation cohérente par rapport à l'effet du traitement antiplaquettaire dans les autres groupes à haut risque.

En 2007, Hart et al (Hart 2007) ont rapporté une méta-analyse de 8 essais (4.876 participants) incluant des populations en prévention primaire et en prévention secondaire. Ces chercheurs ont fait valoir une estimation sommaire de 22% pour la réduction du risque relatif pour l'AVC (95% IC 6-35%).

De telles preuves, conjuguées à celles relatives à l'efficacité réelle de l'acide acétylsalicylique (en tant qu'antiplaquettaire en monothérapie) dans d'autres populations à haut risque atteintes d'une pathologie vasculaire, étayaient une réduction de 22-24% du risque relatif dans les événements ischémiques.

La meilleure estimation de la sécurité émane d'une méta-analyse sur des populations en prévention primaire avec l'acide acétylsalicylique. Cette méta-analyse rapporte un risque majoré d'accident vasculaire hémorragique (RR 1,36 ; 95% IC 1,01-1,82) et de saignement majeur (RR 1,66 ; 95% IC 1,41-1,95), alors que dans la méta-analyse sur la prévention primaire dans des populations souffrant de FA, aucune augmentation significative n'a été rapportée (l'échantillon était de taille plus réduite).

Le traitement combiné associant un agent antiplaquettaire à l'acide acétylsalicylique et au clopidogrel a été évalué dans deux essais contrôlés randomisés de grande envergure, ACTIVE-W (comparaison par rapport à la warfarine [INR 2-3]) et ACTIVE-A essai (comparaison par rapport à l'acide acétylsalicylique en monothérapie). L'essai ACTIVE-W a été interrompu de manière prématurée en raison de la supériorité de la warfarine par rapport à l'association avec un antiplaquettaire – Voir question/réponse 2.3.2. (dans l'analyse de sous-groupe, la supériorité concernait essentiellement des patients prenant de la warfarine avant la randomisation). Dans l'essai ACTIVE-A (n=7.554 patients atteints de FA), l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel était supérieure à l'acide acétylsalicylique en monothérapie, réduisait le risque d'AVC de 3,3% par an à 2,4% par an (RR 0,72; 0,52-0,83), avec une augmentation des saignements majeurs (2,0% versus 1,3% par an; RR 1,57; 95% IC 1,29-1,92).

2.2.3. Conclusion du jury

L'acide acétylsalicylique (75-325 mg/jour ou 125 mg tous les 2 jours) réduit de manière significative la combinaison des critères d'évaluation cardiovasculaires (AVC + infarctus du myocarde (IM) + décès pour cause de pathologie vasculaire) chez tous les patients atteints de FA.

L'acide acétylsalicylique peut être envisagé en guise de prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA avec un score CHADS₂=0 et un score CHA₂DS₂VASc=0 (GRADE A, Faible recommandation).

L'acide acétylsalicylique est recommandé en guise de prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA avec un score CHADS₂=1 et un score CHA₂DS₂VASc=1, dans les cas où l'on ne peut pas recourir aux ACO, par exemple en raison d'une contre-indication, de problèmes d'observance thérapeutique, de la présence d'une comorbidité ou d'une polymédication (GRADE A, Recommandation forte).

L'association de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel est légèrement plus efficace que l'acide acétylsalicylique en monothérapie, mais elle augmente le risque d'hémorragies (GRADE B), si bien que cette association n'est pas recommandée.

A propos des thiényopyridines et du dipyridamole, il n'existe pas d'études dans cette indication.

La sécurité d'emploi (effets indésirables) des antiagrégants plaquetitaires n'a pas été débattue de manière explicite dans l'étude de la littérature. Les effets indésirables classiques de l'acide

acétylsalicylique sont : les lésions gastro-intestinales, les réactions d'hypersensibilité, les hémorragies, les bourdonnements d'oreilles, l'overdose aiguë (source: CBIP).

2.3. Quelles sont l'efficacité et la sécurité (comparatives) des anti vitamine K ?

2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.3.1.1. Guides de pratique

Les guides de pratique ne contiennent pas de données relatives à l'efficacité (comparative) et à la sécurité d'emploi des traitements antagonistes de la vitamine K.

2.3.1.2. Etudes

2.3.1.2.1. Risque élevé

Warfarine à dose ajustée versus warfarine à faible dose fixe + acide acétylsalicylique (SPAF III 1996)

Chez les patients souffrant de FA et présentant un risque augmenté d'AVC, la warfarine à une dose adaptée (INR 2-3) a été comparée à une warfarine à faible dose (INR 1,5-2) plus de l'acide acétylsalicylique 325 mg/jour. Le traitement associé a été lié à une incidence supérieure de l'AVC ischémique et de l'embolie systémique. Les données relatives à la mortalité et à l'AVC fatal n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique.
(GRADE C)

Il n'y a pas eu de différence significative entre le traitement associé et la warfarine à un INR 2-3 en ce qui concerne l'incidence des hémorragies majeures. Les autres paramètres de sécurité n'ont pas été analysés statistiquement.

Warfarine à dose ajustée versus warfarine à faible dose ou minidose (Perret-Guillaume 2004, méta-analyse)

La warfarine à faible dose entraîne un nombre plus élevé de thrombo-embolies (AVC, infarctus du myocarde et embolie systémique) que l'ajustement de la dose de warfarine sur la base de l'INR. En ce qui concerne la prévention de l'AVC chez les patients avec FA non rhumatismale, il est recommandé de rester à un INR entre 2 et 3.

En ce qui concerne la diminution du risque d'AVC, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux doses.
(GRADE C)

Le risque hémorragique n'a pas été significativement diminué par l'administration d'une faible dose de warfarine comparativement à une dose adaptée de warfarine.

Il convient de faire remarquer que cette méta-analyse a inclus des études ouvertes hétérogènes sur le plan clinique. Certaines des études reprises dans cette méta-analyse n'étaient pas suffisamment puissantes pour permettre la constatation d'une différence significative entre les groupes de traitement. Dans certains cas, outre la warfarine, les patients ont aussi reçu préventivement de l'acide acétylsalicylique, ce qui ne permet pas de clairement déterminer quel a été l'effet précis de chaque traitement dans le résultat final.

Warfarine à dose ajustée avec une valeur cible INR faible INR (1,5-2,0) versus valeur cible INR standard (2,0-3,0) chez les personnes très âgées) (30% high risk et 70% moderate) (Pengo, 2010, ECR)

Cette étude suggère qu'une cible inférieure de l'INR (1,5-2,0) n'apporte aucune différence significative chez les personnes âgées au niveau du critère « thrombo-embolies et hémorragies Majeures » par rapport à la cible INR normalement utilisée (2,0-3,0).

Cependant, cette étude avait une puissance insuffisante pour démontrer une différence significative pour ce dernier critère et les critères individuels. Nous ne pouvons pas tirer des conclusions définitives sur la base de cette étude.

(GRADE B)

Il y a un nombre moins élevé en valeur absolue d'hémorragies majeures avec la valeur cible inférieure de l'INR mais la différence n'est pas statistiquement significative. Des recherches plus poussées sont nécessaires pour savoir si cette piste intéressante dans une population vulnérable peut donner lieu à moins d'hémorragies sans augmenter le risque de thrombose.

Warfarine à dose ajustée versus antiagrégants / associations (ACTIVE-W 2006, ECR)

Les anticoagulants oraux (valeur cible INR 2-3) ont été comparés avec l'association de clopidogrel 75 mg/jour et d'acide acétylsalicylique 75-100 mg/jour chez les patients souffrant de FA présentant un risque augmenté d'AVC (score CHADS moyen de 2). Les anticoagulants oraux se sont montrés supérieurs aux antiagrégants au niveau de la prévention des événements cardiovasculaires et notamment des AVC ischémiques et hémorragiques. La mortalité et l'incidence de l'IAM n'ont pas été influencées de façon significative.

(GRADE B)

Chez les patients traités par antiagrégants, on a constaté une incidence totale d'hémorragies supérieure. Le nombre des hémorragies intracrâniennes graves n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

2.3.1.2.2. Risque faible à modéré

Anticoagulants oraux versus placebo (Aguilar 2007, méta-analyse)

Chez les patients atteints de FA chronique sans antécédent d'AVC ou d'AIT, les anticoagulants oraux réduisent significativement le risque d'accident vasculaire (OR = 0,39, 95% IC : 0,26-0,59). La dose d'anticoagulants oraux est ajustée individuellement jusqu'à obtenir un INR entre 2 et 3. La mortalité totale est réduite significativement par le traitement avec les anticoagulants oraux.

(GRADE B)

Il y a plus d'hémorragies intracrâniennes ou majeures dans le groupe traité avec les anticoagulants oraux comparativement au placebo, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Warfarine à dose ajustée versus acide acétylsalicylique (Owen 2010, méta-analyse)

Chez les patients atteints de FA chronique sans antécédent d'AVC ou d'AIT la warfarine réduit significativement le risque d'accident vasculaire cérébral comparativement à l'acide acétylsalicylique à faible dose (moins de 300 mg par jour). Cette signification statistique disparaît quand la dose d'acide acétylsalicylique est augmentée à plus de 300 mg par jour.

(GRADE C)

Dans la méta-analyse de 2010 citée ci-dessus, les effets indésirables des anticoagulants oraux et de l'acide acétylsalicylique ne sont pas discutés.

Warfarine à faible dose + acide acétylsalicylique versus pas d'anticoagulation (Edvardsson 2003, ECR)

L'association de warfarine à faible dose et d'acide acétylsalicylique à 75 mg par jour, a été comparée avec le traitement de contrôle sans anticoagulation chez des patients présentant une FA chronique et

qui ont un risque faible à modéré d'AVC ($\leq 4\%$ par année). Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux groupes de traitement. La mortalité n'a pas non plus été influencée de façon significative.

(GRADE B)

Dans le groupe traité avec l'association de warfarine et d'acide acétylsalicylique, il y avait significativement plus d'hémorragies majeures. Les auteurs de cette étude ont calculé que 18 AVC pourraient être évités en traitant les patients, mais cela au détriment de 15 hémorragies nécessitant un traitement.

2.3.1.3 Clinical evidence

2.3.1.3.1. Risque élevé

Événements cardiovasculaires

Warfarine à dose ajustée versus placebo :

La warfarine à dose ajustée est plus efficace en termes de réduction de l'AVC chez des personnes atteintes de FA et à haut risque d'AVC (Moderate quality of evidence).

Warfarine à dose ajustée versus warfarine faiblement dosée associée à de l'acide acétylsalicylique :

La warfarine à dose ajustée semble plus efficace à 1,1 an en termes de réduction de la mort vasculaire, de l'AVC invalidant et des AVC ischémiques chez des personnes présentant au moins un facteur de risque thrombotique (ICC (insuffisance cardiaque congestive) ou diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de 25% ou moins, antécédent de thrombo-embolie, tension systolique supérieure à 60 mmHg au moment de l'enrôlement dans l'étude ou le fait d'être une femme de plus de 75 ans) (Moderate quality of evidence).

Warfarine à dose ajustée versus warfarine en intensité faible ou en minidose :

Nous ne savons pas si la warfarine à dose ajustée est plus efficace en termes de réduction du risque d'AVC ischémiques (Low quality of evidence).

Warfarine à dose ajustée versus acide acétylsalicylique :

La warfarine à dose ajustée peut être plus efficace pour réduire les AVC chez des personnes à haut risque d'AVC (Low quality of evidence).

Warfarine à dose ajustée versus autres traitements/associations antiplaquettaires :

La warfarine à dose ajustée est plus efficace pour réduire le résultat composite de la première occurrence d'AVC, d'embolie systémique non du système nerveux central, d'IM, ou de mort vasculaire chez des personnes atteintes de FA présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'AVC (High quality of evidence).

Avantages

Warfarine à dose ajustée versus placebo:

Nous avons trouvé trois synthèses méthodiques sur l'effet de la warfarine dans différents groupes de sujets atteints de FA à haut risque d'AVC (voir le commentaire ci-dessous). (Hart 1999, Segal 2006, Lip 2006) La première synthèse méthodique (date de la recherche 1999; 6 ECR; 2900 sujets à haut risque; 80% sans antécédent d'AVC ou d'AIT, 45% faisant de l'hypertension) a comparé la warfarine à dose ajustée avec un placebo ou un témoin. (Hart 1999) Dans un ECR (439 sujets) inclus dans l'étude, les participants du groupe-témoin pouvaient décider eux-mêmes de prendre de l'acide acétylsalicylique. L'INR-cible variait entre les ECR (2,0–2,6 dans les ECR de prévention primaire). L'étude a montré que la warfarine à dose ajustée a réduit de manière significative le risque d'AVC comparée à un placebo ou à un témoin (ARR 4,0%, 95% IC 2,3% à 5,7%; NNT 25, 95% IC 18 à 43). Pour les sujets sans antécédent d'AVC ou d'AIT (5 ECR; 2.462 sujets), le risque relatif d'AVC était réduit de 59% (ARR 2,7% par an). La deuxième étude méthodique (date de la recherche 1999; 14 ECR) a identifié les mêmes essais sur la warfarine comparée avec un placebo et a fourni des résultats similaires, (Segal 2006) comme c'est également le cas pour la troisième étude méthodique (date de la recherche 2005; 13 ECR). (Lip 2006)

Warfarine à dose ajustée versus warfarine faiblement dosée associée à de l'acide acétylsalicylique :
Nous avons trouvé un ECR (1.044 sujets présentant au moins un facteur de risque thrombotique [ICC ou diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de 25% ou moins, antécédent de thromboembolie, tension systolique supérieure à 60 mmHg au moment de l'enrôlement dans l'étude, ou le fait d'être une femme de plus de 75 ans]) comparant la warfarine en intensité faible à dose fixe associée à de l'acide acétylsalicylique versus la warfarine à dose ajustée. (SPAF 3 1996) L'ECR a été interrompu après un suivi moyen de 1,1 an lorsque le taux d'AVC ischémiques et d'embolies systémiques était significativement plus élevé chez les sujets recevant le traitement combiné par comparaison avec la warfarine à dose ajustée à l'occasion d'une analyse intérimaire (7,9% par an avec la warfarine en intensité faible à dose fixe plus l'acide acétylsalicylique versus 1,9% avec la warfarine à dose ajustée ; AR avec la warfarine à dose ajustée 6,0% par an, 95% IC 3,4% par an à 8,6% par an; $P < 0,0001$). L'ECR a montré que le taux annuel d'AVC invalidant et de mort vasculaire était significativement plus élevé avec la warfarine en intensité faible à dose fixe plus l'acide acétylsalicylique par comparaison avec la warfarine à dose ajustée (AVC invalidant, $P = 0,0007$; mort vasculaire, $P = 0,002$). (SPAF 3 1996)

Warfarine à dose ajustée versus warfarine en intensité faible ou en minidose:

Nous avons trouvé deux synthèses méthodiques. (Perret-Guillaume 2004, Lip 2006) La première synthèse (date de la recherche 2005; 13 ECR; 14.423 sujets) a comparé la warfarine à dose ajustée à la warfarine en faible intensité, warfarine en minidose/faible dose (avec ou sans acide acétylsalicylique à faible dose). Les constats de l'étude montrent que la warfarine à dose ajustée a réduit le risque d'AVC ischémiques par comparaison avec la warfarine à moindre dose, même si cette différence n'était pas significative (RR 0,46, 95% IC 0,20 à 1,07; voir le commentaire ci-dessous). (Perret-Guillaume 2004) La deuxième synthèse (date de la recherche 2005; 4 ECR) a comparé la warfarine à dose ajustée versus warfarine faiblement dosée chez les sujets à haut risque. Les résultats de l'étude montrent que la warfarine à dose ajustée a réduit de manière significative le risque d'AVC ischémique ou d'embolie systémique par comparaison avec la warfarine faiblement dosée (4 ECR; RR 0,36, 95% IC 0,23 à 0,58). Cependant, aucune différence de mortalité significative n'a été observée avec les différentes doses (4 ECR; RR 1,11, 95% IC 0,81 à 1,52). (Lip 2006)

Warfarine à dose ajustée versus acide acétylsalicylique :

Nous avons trouvé deux synthèses méthodiques comparant la warfarine à différents schémas antiplaquettaires chez des personnes à haut risque d'AVC, (Hart 1999, Lip 2006) de même qu'un rapport ultérieur d'une méta-analyse des données individuelles de patients. (Van Walraven 2002) La première synthèse méthodique (date de la recherche 1999; 4 ECR de prévention primaire; 7.037 sujets) a comparé la warfarine à dose ajustée versus l'acide acétylsalicylique chez les sujets à haut risque (45% souffraient d'hypertension). (Hart 1999) L'INR-cible variait entre les ECR (2,0–4,5 dans les ECR de prévention primaire). La warfarine à dose ajustée réduisait le risque global d'AVC par comparaison avec l'acide acétylsalicylique (RR 0,64, 95% IC 0,48 à 0,86). L'effet présentait de fortes variations entre les quatre ECR, dont aucune n'était en aveugle.

La deuxième synthèse méthodique (date de la recherche 2005; 13 ECR, y compris les 4 ECR identifiés par la première étude; 14.423 sujets) a elle aussi comparé la warfarine à dose ajustée versus l'acide acétylsalicylique chez les sujets à haut risque. (Lip 2006) Elle a également constaté que la warfarine à dose ajustée a réduit de manière significative le risque d'AVC ischémique ou d'embolie systémique, par comparaison avec l'acide acétylsalicylique (RR 0,59, 95% IC 0,40 à 0,86). Nous avons également trouvé un rapport ayant méta-analysé les données individuelles de patients (5 ECR de prévention primaire et secondaire; 2.633 sujets à haut risque d'AVC ischémiques; 76% sans antécédent d'AVC ou d'AIT). (Van Walraven 2002) Une comparaison a été effectuée entre les anticoagulants oraux à dose totale (essentiellement des dérivés de la coumarine) et l'acide acétylsalicylique 75 mg à 325 mg. On a constaté que les anticoagulants avaient réduit de manière significative le nombre d'AVC par comparaison avec l'acide acétylsalicylique chez des personnes à haut risque d'AVC ischémiques (ARR 3,3% par an).

Warfarine à dose ajustée versus autres traitements/associations antiplaquettaires:

Un ECR (6.706 sujets atteints de FA, plus 1 ou plusieurs facteurs de risque de l'AVC ; 1.020 sujets [15%] avec un antécédent d'AVC/AIT) a évalué la non-infériorité du clopidogrel (75 mg/jour) associé à l'acide acétylsalicylique (75–100 mg/jour) par rapport à un traitement anticoagulant oral à dose ajustée (INR-cible 2–3; l'antagoniste de la vitamine K utilisé dans leur pays) dans la prévention des événements vasculaires. (Active W-study 2006) La mesure des résultats pour le critère primaire composite (primary composite outcome measure) était la première occurrence d'un AVC, d'une embolie systémique non du système nerveux central, d'un IM ou d'une mort vasculaire. L'ECR a été

interrompu de manière prématurée en raison des preuves manifestes de la supériorité du traitement par anticoagulants oraux comparé au clopidogrel associé à l'acide acétylsalicylique pour le critère d'évaluation primaire (risque: 5,60% par an avec clopidogrel associé à l'acide acétylsalicylique versus 3,93% par an avec les anticoagulants oraux; RR 1,44, 95% IC 1,18 à 1,76; P = 0.0003). (Active W-study 2006) Toutefois, cet ECR n'a pas rapporté les résultats séparément pour le sous-groupe de sujets sans antécédent d'AVC ou d'AIT.

Effets indésirables

Warfarine à dose ajustée versus placebo :

La première synthèse méthodique a évalué le risque hémorragique chez des personnes avec et sans antécédent d'AVC ou d'AIT (voir les effets indésirables des anticoagulants et des antiplaquettaires, p. 34 et sous le point 2.6.1.3. p. 53 de ce rapport). (Hart 1999)

La deuxième synthèse méthodique (Saxena 2006a) montre une augmentation des hémorragies extracrâniennes dans le groupe traité mais n'avait pas assez de puissance pour détecter les hémorragies intracrâniennes.

La troisième synthèse méthodique a montré que la warfarine était associée à un nombre significativement supérieur de saignements majeurs par rapport au placebo ou à l'acide acétylsalicylique (warfarine versus placebo: RR 0,45, 95% IC 0,25 à 0,82; warfarine versus l'acide acétylsalicylique: RR 0,58, 95% IC 0,35 à 0,97; chiffres absolus non rapportés). (Lip 2006)

Warfarine à dose ajustée versus warfarine faiblement dosée + acide acétylsalicylique :

L'ECR a montré des taux de saignement similaires dans les deux groupes (hémorragie majeure: 2,1% par an avec la warfarine à dose ajustée versus 2,4% par an avec la warfarine en intensité faible à dose fixe plus de l'acide acétylsalicylique; proportion des sujets présentant des saignements mineurs motivant l'arrêt du traitement : 0,7% par an avec la warfarine à dose ajustée versus 1,2% par an avec la warfarine en intensité faible à dose fixe plus de l'acide acétylsalicylique; analyse statistique entre les groupes non rapportée). (SPAF 3 1996)

Warfarine à dose ajustée versus warfarine en intensité faible ou en minidose:

Une étude méthodique a trouvé que la warfarine à dose ajustée a réduit de manière significative le risque de toute thrombose versus warfarine en faible intensité lors du suivi (RR 0,50, 95% IC 0,25 à 0,97). Cette étude n'a pas trouvé de différence significative entre les traitements concernant le risque d'hémorragies majeures (RR 1,23, 95% IC 0,67 à 2,27). (Perret-Guillaume 2004)

Warfarine à dose ajustée versus d'autres traitements/associations antiplaquettaires:

L'ECR n'a pas montré de différence significative entre le traitement anticoagulant comparé avec le clopidogrel plus de l'acide acétylsalicylique en ce qui concerne les taux d'hémorragies sévères ou mortelles (93/3335 [3%] avec le clopidogrel plus de l'acide acétylsalicylique versus 101/3371 [3%] avec le traitement anticoagulant oral; RR 1,10, 95% IC 0,83 à 1,45; P = 0,53). (Active W-study 2006)

2.3.1.3.2 Risque faible à modéré

Événements cardiovasculaires

Anticoagulants versus placebo :

Les anticoagulants comme la warfarine peuvent ne pas être plus efficaces en termes de réduction des AVC chez les sujets âgés de moins de 65 ans atteints de FA, mais n'ayant pas d'antécédent d'AVC ou d'AIT (Low quality of evidence).

Warfarine en minidose plus acide acétylsalicylique versus aucune anticoagulation :

La warfarine en minidose associée à de l'acide acétylsalicylique peut ne pas être plus efficace en termes de réduction de l'AVC ou de l'AVC et de l'AIT chez des personnes présentant une FA persistante ou permanente avec un risque faible à modéré d'AVC (Moderate quality of evidence).

Avantages

Anticoagulants versus placebo:

Nous avons trouvé une synthèse méthodique (Aguilar 2005a) et une revue (Atrial Fibrillation Investigators 1994) comparant la warfarine avec un placebo chez des personnes atteintes de FA et

présentant tout un éventail de risques d'AVC. Les études contenaient les mêmes ECR, au nombre de cinq. La première synthèse méthodique (date de la recherche 1999; 5 ECR; 2.313 sujets sans antécédent d'AVC ou d'AIT; âge moyen 69 ans; 20% âgés de plus de 75 ans, 45% souffrant d'hypertension, 15% souffrant de diabète et 15% avec un antécédent d'IM) n'a pas analysé séparément les sujets à faible risque d'AVC. (Aguilar 2005a) La revue (2.461 sujets ; 15% âgés d'au moins 65 ans) a analysé un sous-groupe de sujets de moins de 65 ans atteints de FA (mais sans antécédents d'hypertension, d'AVC, d'AIT ou de diabète). Les constats de l'étude montrent que le taux annuel d'AVC était le même avec la warfarine qu'avec le placebo (analyse de sous-groupe parmi les 17% de sujets sous warfarine et 15% sous placebo; taux annuel d'AVC pour les deux groupes 1%, 95% IC 0,3% à 3,0%). (Atrial Fibrillation Investigators 1994)

Warfarine en minidose + acide acétylsalicylique versus aucune coagulation :

Nous avons trouvé un ECR (668 sujets atteints de FA persistante ou permanente; risque faible à modéré défini en tant que risque d'AVC de 4% ou moins) comparant la warfarine 1,25 mg plus de l'acide acétylsalicylique 75 mg par jour versus absence d'anticoagulation. (Edvardsson 2003) Les résultats de l'étude montrent que la warfarine plus l'aspirine a réduit l'AVC de même que l'AVC ou l'AIT après environ 33 mois par comparaison avec aucune coagulation, la baisse n'étant cependant pas significative (AVC : 32/334 [10%] avec la warfarine plus l'acide acétylsalicylique versus 41/334 [12%] sans traitement ; P = 0,28; AVC ou AIT: 11,7% avec la warfarine plus l'acide acétylsalicylique versus 16,5% sans aucune coagulation ; P = 0,09). (Edvardsson 2003)

Effets indésirables

Anticoagulants versus placebo:

Voir les effets indésirables du traitement anticoagulant chez des personnes atteintes de FA et chez des personnes avec un antécédent d'AVC ou d'AIT:

Le principal risque associé aux anticoagulants et aux antiplaquettaires était l'hémorragie. La première étude méthodique a évalué le risque de saignement chez des personnes atteintes de FA avec ou sans antécédent d'AVC ou d'AIT. (Hart 1999) Les résultats de l'étude montrent une hausse du risque absolu d'hémorragie intracrânienne de 0,1% par an avec le témoin par rapport à 0,3% par an avec la warfarine, mais la différence n'était pas significative. (Hart 1999) Les risques absolus étaient trois fois plus élevés chez des personnes ayant eu des épisodes antérieurs d'hémorragie. Tant les saignements que les AVC hémorragiques étaient plus courants chez les sujets âgés de plus de 75 ans. Le risque de décès après un saignement majeur était de 13% à 33%, et le risque de morbidité ultérieure chez des personnes ayant survécu à un saignement majeur était de 15%. Le risque de saignement était associé à un INR supérieur à 3, à des INR fluctuants et à une hypertension incontrôlée. Dans un bilan évaluant les sujets plus âgés présentant des facteurs de risque variables de l'AVC, le risque absolu de saignement majeur était de 1,0% pour le placebo, de 1,0% pour l'acide acétylsalicylique et de 1,3% pour la warfarine. (Atrial Fibrillation Investigators 1994)

Dans une autre synthèse méthodique (date de la recherche non communiquée ; 2 ECR), les saignements extracrâniens majeurs étaient plus fréquents avec le traitement anticoagulant qu'avec le placebo (ARI 4,9%, 95% IC 1,6% à 8,2%; RR 6,2, 95% IC 1,4 à 27,1; NNH 20, 95% IC 12 à 63). (Saxena 2006a) Les études manquaient de puissance pour détecter le taux d'hémorragie intracrânienne (aucune occurrence). Dans une troisième synthèse méthodique (date de la recherche non communiquée) comparant les anticoagulants versus un traitement avec des antiplaquettaires, les saignements extracrâniens majeurs étaient plus fréquents avec l'anticoagulation (Absolute risk increase (ARI) 4,9%, 95% IC 1,6% à 8,2%; RR 6,4, 95% IC 1,5 à 28,1; NNH 20, 95% IC 12 à 63). (Saxena 2006b) Les études manquaient de puissance pour détecter le taux d'hémorragie intracrânienne (dans un ECR, aucun des sujets sous anticoagulants n'a présenté un saignement intracrânien pour une seule sous acide acétylsalicylique). Dans la synthèse méthodique sur les anticoagulants oraux versus placebo chez les sujets à bas risque, le nombre d'hémorragies intracrâniennes était réduit, avec une hausse non significative dans le groupe actif (5 dans le groupe actif versus 2 dans le groupe témoin). (Aguilar 2005b)

Une synthèse méthodique (date de la recherche 1999) n'a trouvé aucune preuve selon laquelle la warfarine augmentait significativement le risque d'hémorragies majeures versus placebo chez des personnes sans antécédent d'AIT ou d'AVC (5 ECR; 2.415 sujets : ARI pour l'hémorragie majeures warfarine versus placebo +0,8%, 95% IC -1,3% à +2,9%). (Segal 2006) Toutefois, si les sujets ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT étaient inclus, alors la warfarine augmentait significativement les hémorragies majeures (6 ECR: ARI pour la warfarine versus placebo 1,3%, 95% IC 0,4% à 2,2%; NNH 77, 95% IC 45 à 250). La synthèse méthodique n'a pas trouvé de preuves d'une différence au niveau des hémorragies majeures entre la warfarine et l'acide acétylsalicylique, la warfarine et

n'importe quel antiplaquettaire, la warfarine et la warfarine faiblement dosée plus l'acide acétylsalicylique, et l'héparine de faible poids moléculaire et le placebo. Cependant, l'étude pourrait avoir manqué de puissance pour déceler une différence cliniquement importante. (Segal 2006) Un ECR (115 sujets) a trouvé que la warfarine d'intensité conventionnelle augmentait significativement les complications hémorragiques majeures versus warfarine d'intensité faible après environ une année (6/55 [11%] par comparaison avec la warfarine d'intensité conventionnelle versus 0/60 [0%] la warfarine d'intensité faible ; P = 0,01). (Yamaguchi 2000)

Warfarine en minidose + acide acétylsalicylique versus aucune coagulation :

Un ECR (688 sujets) a trouvé que la warfarine faiblement dosée plus de l'acide acétylsalicylique a augmenté de manière significative les complications hémorragiques après un suivi moyen de 33 mois par comparaison avec aucun traitement (19/334 [6%] avec la warfarine plus de l'acide acétylsalicylique versus 4/334 [1%] avec aucun traitement ; P = 0,003). (Edvardsson 2003) Il n'y a pas eu de décès consécutif aux complications hémorragiques.

2.3.2. Avis de l'expert

Réponse à la question du public : il n'y a probablement pas de différence entre les divers antagonistes de la vitamine K, tant pour ce qui concerne l'efficacité que la sécurité d'emploi, à condition que l'INR soit le même.

Preuves émanant des ECR : la warfarine, un antagoniste de la vitamine K (AVK), réduit le risque d'AVC chez les patients atteints de FA d'environ deux tiers par rapport au **placebo** (en intention de traiter). Parmi les essais de prévention primaire, une Cochrane review (n= 2.313) (Aguilar 2005b) comprenant cinq essais a rapporté une réduction statistiquement significative de tous les AVC (OR 0,39; 95% IC 0,26-0,59) ainsi que des AVC ischémiques (OR 0,34; 95% IC 0,23-0,52) et des décès (OR 0,69; 95% IC 0,50-0,94).

Warfarine versus l'acide acétylsalicylique : huit essais randomisés, ayant enrôlé 9.598 patients, ont testé la warfarine à dose ajustée versus l'acide acétylsalicylique (à des doses comprises entre 75 et 325 mg/jour) chez des patients souffrant de FA sans antécédent d'AVC ou d'AIT. Le suivi moyen global était de 1,9 an/participant. Les anticoagulants oraux étaient associés à un risque moindre pour tous les AVC (OR 0,68, 95% IC 0,54 à 0,85), AVC ischémique (OR 0,53, 95% IC 0,41 à 0,68) et embolie systémique (OR 0,48, 95% IC 0,25 à 0,90). Tous les AVC invalidants ou mortels (OR 0,71, 95% IC 0,59 à 1,04) et l'infarctus du myocarde (OR 0,69, 95% IC 0,47 à 1,01) ont accusé une diminution substantielle mais non significative avec les anticoagulants oraux. Les décès vasculaires (OR 0,93, 95% IC 0,75 à 1,15) et la mortalité toutes causes confondues (OR 0,99, 95% IC 0,83 à 1,18) étaient similaires avec ces traitements. Les hémorragies intracrâniennes (OR 1,98, 95% IC 1,20 à 3,28) ont augmenté avec le traitement par anticoagulants oraux. En outre, ces estimations sont généralement cohérentes par rapport aux comparaisons indirectes des deux schémas thérapeutiques par rapport au témoin.

Warfarine versus l'acide acétylsalicylique + clopidogrel : Un autre essai (ACTIVE-W) a comparé 6.706 patients éligibles pour un ACO, soit une association de clopidogrel (75 mg/jour) et d'acide acétylsalicylique (75 à 100 mg/jour) ou de la warfarine à dose ajustée. Il importe de noter que la plupart des sujets (77%) prenaient des anticoagulants oraux avant l'essai. L'étude a été interrompue prématurément lorsqu'une analyse intermédiaire a prouvé que l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique était associée à un taux d'événements plus élevé (RR ou 1,44 [1,18 –1,76]). Même si le taux d'hémorragies majeures était similaire dans les deux groupes, le taux d'HIC était quelque peu supérieur dans le bras warfarine. On a observé des taux supérieurs en cas d'arrêt de la warfarine et un moins bon contrôle de l'INR chez les patients qui ne se trouvaient pas sous anticoagulants oraux avant l'étude, des facteurs qui peuvent avoir contribué à l'observation selon laquelle la warfarine est apparue comme étant moins bénéfique dans ce sous-groupe (RR 1,27 [0,85–1,89]).

2.3.3. Conclusion du jury

Les divers traitements anti-vitamine K disponibles en Belgique (acénocoumarol = Sintrom®, phenprocoumone = Marcoumar®, warfarine = Marevan®) n'ont pas été comparés entre eux dans les études. La différence entre ces produits réside dans leur demi-vie.

Antagoniste de la vitamine K	T ½ (demi-vie)	Cessation de l'effet
Warfarine	En moyenne 40 heures	3 à 5 jours
Acénocoumarol	8 à 11 heures	2 jours
Phenprocoumone	140-160 heures selon le Répertoire des médicaments, 4 à 7 jours selon la notice scientifique	7 à 14 jours

Toutes les études disponibles ont utilisé la warfarine.

Des recherches ont été réalisées par ailleurs sur le traitement avec des doses et des INR-cibles différents : warfarine à dose ajustée (INR 2-3) versus warfarine en faible dose ou en minidose (INR-cible variable; 1,1-1,6, 1,2-1,5 ou 1,5-2,0, ou dose fixe de 1,25 mg/jour). Parfois, cette dose inférieure a également été associée à une dose variable d'acide acétylsalicylique (75, 300 ou 325 mg).

Chez les patients **sans antécédent d'AVC, atteints de FA et présentant un risque élevé d'AVC** : par rapport au placebo, les antagonistes de la vitamine K réduisent de manière significative le risque d'AVC (Hart 1999; Segal 2006; Lip 2006), mais on observe un nombre significativement accru d'hémorragies majeures. (Lip 2006). (GRADE A)

Les anticoagulants à une dose standard ont été comparés aux anticoagulants faiblement dosés (INR-cible 1,2-1,5) en association avec 325 mg d'acide acétylsalicylique par jour. Dans le groupe traité par l'association, on a observé davantage d'AVC et d'embolies systémiques, et il n'y avait pas de différence au niveau des hémorragies majeures (SPAF 3 1996). (GRADE C)

Avec la warfarine à faible dose (1,25 mg/jour ou INR 1,2-1,5) en monothérapie, on observe davantage de thrombo-embolies (AVC, infarctus du myocarde et embolies systémiques) et il n'y a pas de différence significative au niveau du risque hémorragique (Perret-Guillaume 2004). Il n'y a pas de différence au niveau de la prévention des AVC. Les études utilisées sont néanmoins cliniquement hétérogènes (avec parfois une utilisation concomitante de l'acide acétylsalicylique) et d'une puissance insuffisante. En outre, trois d'entre elles ont été interrompues prématurément. (GRADE C)

Seule une petite étude, de puissance insuffisante, avec des patients de plus de 75 ans, n'a observé aucune différence significative au niveau de la survenue des thrombo-embolies et des hémorragies majeures dans le groupe recevant une faible dose (INR-cible 1,5-2,0) (Pengo 2010) (GRADE B).

Par comparaison avec les traitements anti-vitamine K et les antiplaquettaires (Active W 2006), on a constaté que les anticoagulants oraux étaient supérieurs au niveau de la prévention des événements cardiovasculaires, dont font partie également les AVC ischémiques et hémorragiques, et qu'il y avait en outre davantage d'hémorragies (totales). Mais il n'y avait pas de différence entre les hémorragies sévères et intracrâniennes dans les deux groupes (GRADE B).

Chez les patients **atteints de FA et de risque faible à modéré d'AVC** :

Le bilan d'Aguilar 2005b a montré, par rapport au placebo, une réduction significative des AVC, allant de pair avec une baisse significative de la mortalité. Les hémorragies majeures et intracrâniennes n'augmentent pas de manière significative. (GRADE B) Dans une analyse de sous-groupe de cette étude, dans le groupe à faible risque, on n'a pas noté de différence au niveau du taux annuel d'AVC. (Atrial fibrillation Investigators 1994) (GRADE C).

Par comparaison avec l'acide acétylsalicylique faiblement dosé (< 300 mg/jour), la warfarine réduit de manière significative le risque d'AVC. Il n'y a pas de différence significative lorsque l'on augmente la dose d'acide acétylsalicylique jusqu'à plus de 300 mg par jour (Owen 2010) (GRADE C).

On n'a observé aucune différence au niveau de l'incidence de l'AVC ou de l'AIT dans le cas où l'on a comparé la dose conventionnelle de warfarine avec une dose faible associée à l'acide

acétylsalicylique. En revanche, les hémorragies étaient plus nombreuses dans le groupe recevant l'association médicamenteuse (Edvardsson 2003) (GRADE B).

Le jury **conclut** que, dans le groupe à haut risque, l'utilisation des antagonistes de la vitamine K abaisse le risque d'AVC ischémique, avec un risque accru d'hémorragies, qui ne fait sans doute pas le poids par rapport aux avantages. Dans le groupe à risque faible à modéré, les preuves sont plus faibles, mais le risque d'hémorragies semble également être inférieur.

Le jury ne recommande pas l'utilisation des traitements anti-vitamine K faiblement dosés, en association ou pas avec l'acide acétylsalicylique, que ce soit dans cette indication ou dans le groupe à risque faible à modéré ou dans le groupe à haut risque. (Recommandation forte).

Dans le groupe à haut risque, l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est moins efficace et moins sûre que la warfarine. Dans le groupe à risque faible à modéré, sur la base des preuves, il n'y a pas de différence significative entre l'acide acétylsalicylique > 300 mg/jour et la warfarine pour ce qui concerne la prévention de l'AVC.

Les antagonistes de la vitamine K sont recommandés chez les patients obtenant un score CHADS₂ ≥ 2, sauf en cas de contre-indications, de problèmes d'observance thérapeutique, de la présence d'une comorbidité ou d'une polymédication ou d'un risque fortement accru d'hémorragie. (GRADE A) (Recommandation forte).

On peut envisager les antagonistes de la vitamine K chez les patients obtenant un score CHADS₂ = 1, sauf en cas de contre-indications, de problèmes d'observance thérapeutique, de la présence d'une comorbidité ou d'une polymédication ou d'un risque fortement accru d'hémorragie. (GRADE B) (Recommandation forte).

2.4. Quelles sont l'efficacité et la sécurité (comparatives) des nouveaux anticoagulants oraux ?

2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.4.1.1. Guides de pratique

European Society of Cardiology (2010)

Prise en charge antithrombotique

« Le dabigatran peut être considéré comme une option de rechange aux antagonistes de la vitamine K à dose ajustée. »

Canadian Cardiovascular Society (2011)

Prise en charge antithrombotique

« Dans le cas où un traitement par ACO est indiqué, la plupart des patients doivent recevoir du dabigatran de préférence à la warfarine. En général, la dose de dabigatran 150 mg per os deux fois par jour est préférable à une dose de 110 mg per os deux fois par jour. » (Recommandation conditionnelle, High quality of evidence).

American College of Chest Physicians (2012)

Prise en charge antithrombotique

« Lorsque nous préconisons ou nous nous prononçons en faveur des anticoagulants oraux, nous suggérons dabigatran 150 mg deux fois par jour plutôt qu'un antagoniste de la vitamine K à dose ajustée. »

(Grade 2B)

2.4.1.2. Etudes

2.4.1.2.1. Efficacité des nouveaux anticoagulants oraux dans la FA sans antécédents d'AVC/AIT

Apixaban

Dans une étude de faible qualité méthodologique (AVERROES ; Connolly 2011), chez des patients avec au moins 1 facteur de risque (CHADS₂ mean : 2) qui n'entraient pas en ligne de compte pour un traitement par antagonistes de la vitamine K, l'apixaban (2,5 mg/jour) s'est montré supérieur à l'acide acétylsalicylique (81-324 mg/jour) pour diminuer de manière significative l'incidence de l'AVC ischémique (-1,9 %) et de l'AVC mortel ou invalidant (-1,3%). Il n'y avait pas de différence significative pour la mortalité totale et l'infarctus du myocarde, l'AVC hémorragique et les hémorragies.

Dans une étude de bonne qualité (ARISTOTLE ; Granger 2011), chez des patients CHADS₂ Score ≥ 1 (mean 2,1), l'apixaban (2,5 mg/jour) s'est montré supérieur à la warfarine (INR 2-3) pour diminuer de manière significative l'incidence combinée de l'AVC ischémique et de l'embolie systémique (-0,33%), de l'AVC ischémique (-0,32%) et de la mortalité totale (-0,42%). L'infarctus myocardique n'a pas été influencé de manière significative. Par contre, il a été noté une diminution significative de l'AVC hémorragique (-0,2%) et des hémorragies (-7,7%) mais sans diminuer l'hémorragie digestive.

Dabigatran

Dans une étude de qualité moyenne (RE-LY ; Connolly 2009), chez des patients CHADS₂ Score ≥ 1 (mean : 2,1), le dabigatran (2 x 110 mg/jour) n'est pas inférieur à la warfarine (INR 2-3) pour l'incidence combinée de l'AVC ischémique et de l'embolie systémique, de la mortalité totale et de l'infarctus myocardique. Par contre, le médicament diminue de manière significative l'incidence de l'AVC hémorragique (-0,26%), du saignement intracrânien (-0,51%) et des hémorragies à risque de mortalité (-0,58%), des hémorragies mineures et majeures (-3,53%) mais pas des hémorragies digestives. La dyspepsie était significativement plus fréquente avec le dabigatran qu'avec la warfarine (+ 6%).

Dans une étude de qualité moyenne (RE-LY ; Connolly 2009), chez des patients CHADS₂ Score ≥ 1 (mean : 2,1), le dabigatran (2 x 150 mg/jour) est supérieur à la warfarine (INR 2-3) pour l'incidence combinée de l'AVC et de l'embolie systémique (-0,58%), de l'AVC ischémique (-0,28%) et de la mortalité totale (-0,49%). Le médicament diminue de manière significative l'incidence de l'AVC hémorragique (-0,28%), du saignement intracrânien (-0,44%) et des hémorragies à risque de mortalité (-0,35%) Cependant, l'incidence des hémorragies digestives augmente de manière significative (+0,49%). Par ailleurs, l'incidence de l'infarctus du myocarde est majorée de manière significative (+0,21%) par le médicament. La dyspepsie est significativement plus fréquente avec le dabigatran qu'avec la warfarine (+ 5%).

Dans une étude de grande qualité (RE-LY ; Connolly 2009), chez des patients CHADS₂ Score égal ou supérieur à 1 (mean : 2,1), le dabigatran (2 x 150 mg/jour) est supérieur au dabigatran (2 x 110 mg/jour) pour l'incidence combinée de l'AVC et de l'embolie systémique (-0,42%) et de l'AVC ischémique (-0,42%). Cependant, les incidences de l'AVC hémorragique, de la mortalité totale et de l'infarctus du myocarde ne sont pas différentes. Par ailleurs, le dabigatran (2 x 150 mg/jour) augmente l'incidence des hémorragies majeures et mineures (+1,8%) et des hémorragies digestives (+0,39%).

Rivaroxaban

Dans une étude de qualité moyenne (ROCKET AF ; Patel 2011), Chez des patients CHADS₂ ≥ 2 (mean : 3,5), le rivaroxaban (15-20 mg/jour) n'est pas inférieur à la warfarine (INR 2-3) pour l'incidence combinée de l'AVC et de l'embolie systémique, de la mortalité totale et de l'infarctus du myocarde. Par contre, il diminue de manière significative l'incidence de l'AVC hémorragique (-0,18%), des hémorragies intracrâniennes (-0,2%) et des hémorragies mortelles (-0,3%) mais augmente de manière significative l'incidence des hémorragies digestives (+1%).

2.4.1.2.2. Sécurité des nouveaux anticoagulants oraux dans la FA sans antécédents d'AVC/AIT

Les antagonistes de la vitamine K sont les anticoagulants de référence mais ils ont de nombreux effets indésirables. L'hémorragie est la principale complication avec une incidence de 2% par an d'hémorragie sévère. Les autres complications sont les réactions allergiques (très rares), l'uricosurie (quelques cas rapportés) et la nécrose cutanée (exceptionnelle mais grave). Il faut également retenir un effet vasodilatateur, des troubles hépatiques et, chez les femmes enceintes, des effets tératogènes, un risque de fausse couche et d'hémorragie périnatale (Meyler's Side effects of Drugs 2006). L'ajustement de la dose nécessite un suivi biologique (INR) régulier car de nombreux facteurs peuvent modifier l'effet anticoagulant.

Les nouveaux anticoagulants oraux comprennent l'apixaban, le dabigatran et le rivaroxaban. Un des avantages de ces médicaments est l'absence de nécessité de contrôler l'effet anticoagulant. Cependant, aucun antidote n'est facilement disponible pour contrecarrer un effet anticoagulant excessif.

L'apixaban augmente le risque d'hémorragie, d'anémie et d'ecchymoses (1-10% des effets indésirables). Le risque d'hémorragie digestive est moins fréquent (1-0,1%). Dans l'étude ARISTOTLE, le pourcentage d'hémorragies a été de 18% par an. Ce risque est encore majoré en cas de prise simultanée d'acide acétylsalicylique. L'apixaban est déconseillé dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <15 mL/minute) et chez les patients en dialyse. Il est contre-indiqué en cas de troubles hépatiques sévères. Le médicament est déconseillé en dessous de 18 ans et durant la grossesse et l'allaitement. Il peut être utilisé au-delà de 65 ans. En cas de poids inférieur à 50 kg ou supérieur à 120 kg, l'exposition est respectivement d'environ 30% supérieure et 30% inférieure. (European Medicines Agency 2012, Granger 2011)

Le dabigatran augmente le risque d'hémorragie qui est survenue chez environ 14% des patients, avec des hémorragies sévères dans moins de 2% des cas, des épistaxis et des hémorragies digestives dans 1 à 10% des cas. Des douleurs abdominales, de la diarrhée et des nausées surviennent fréquemment et davantage que sous warfarine. Aucune anomalie hépatique n'a été décrite mais une surveillance s'impose (FDA). Par comparaison avec celui d'autres antithrombotiques, un risque accru d'infarctus du myocarde a été noté dans une méta-analyse récente (Uchino 2012). Des cas d'hypersensibilité, d'angioedème et des réactions anaphylactiques ont été observées chez moins de 0,1% des patients. (RE-LY ; Connolly 2009). Le médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/minute) et la fonction rénale doit être mesurée avant le traitement et surveillée durant celui-ci. Il n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement et en dessous de 18 ans. L'effet anticoagulant ne peut être apprécié en pratique courante et il n'y a pas d'antidote. (CBIP FOLIA 2011, Chevalier 2012, European Medicines Agency 2012, US FDA 2012, Uchino 2012, Rédaction Prescrire 2012, RE-LY; Connolly 2009).

Le rivaroxaban peut causer des hémorragies d'importance clinique chez environ 15% des patients (ROCKET AF; Patel 2011) sous forme d'épistaxis, d'hémorragies digestives et urologiques et d'hématomes. La fonction hépatique doit être surveillée étant donné la possibilité d'une augmentation des enzymes hépatiques. Des nausées, de la fièvre et des œdèmes sont observés chez 1 à 10% des patients. Moins fréquemment des étourdissements, de l'hypotension, des troubles du transit, une asthénie, des douleurs dans les membres et une augmentation des enzymes pancréatiques peuvent survenir. Exceptionnellement, ont été notés des syncopes, de la dermatite et un eczéma. Le médicament est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement, en cas d'hémorragie active ou en cas de risque accru d'hémorragie et en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/minute). Un ajustement de la posologie est conseillé lorsque la clairance de la créatinine est < 50 mL/minute. Il n'y a pas d'antidote. (CBIP FOLIA 2011, European Medicines Agency 2012, ROCKET AF; Patel 2011)

2.4.2. Avis de l'expert

Qu'en est-il de l'efficacité théorique et de la sécurité d'emploi des nouveaux anticoagulants ?
Preuves émanant d'ECR : trois nouveaux anticoagulants ont été évalués dans le cadre d'essais contrôlés randomisés de grande envergure en phase III chez des patients atteints de FA. Voici un résumé des constats de ces essais :

	RE-LY			AVERROES			ARISTOTLE			ROCKET AF		
	Dabigatran 150mg BD %/yr (n)	Warfarin INR 2-3 %/yr (n)	RR (95% CI) P-value	Apixaban 5mg BD %/yr (n)	Aspirin 81-324mg OD %/yr (n)	HR (95% CI) P-value	Apixaban 5mg BD %/yr (n)	Warfarin INR 2-3 %/yr (n)	HR (95% CI) P-value	Rivaroxaban 20mg OD %/yr (n)	Warfarin INR 2-3 %/yr (n)	HR (95% CI) P-value
Accident vasculaire cérébral ou embolie systémique	1.11 (134)	1.71 (202)	0.65 (0.52-0.81) P<0.001	1.6 (51)	3.7 (113)	0.45 (0.32-0.62) P<0.001	1.27 (212)	1.60 (265)	0.79 (0.66-0.95) p<0.001 NI P=0.01	2.1 (269)	2.4 (306)	0.88 (0.75-1.03) P<0.001 NI P=0.12
Saignement majeur	3.32 (399)	3.57 (421)	0.93 (0.81-1.07) P=0.32	1.4 (44)	1.2 (39)	1.13 (0.74-1.75) P=0.57	2.13 (327)	3.09 (462)	0.69 (0.60-0.80) P<0.001	3.6 (395)	3.4 (386)	1.04 (0.90-1.20) P=0.58
HIC	0.30 (36)	0.74 (87)	0.40 (0.27-0.60) P<0.001	0.4 (13)	0.4 (11)	0.85 (0.38-1.90) P=0.69	0.24 (40)	0.47 (78)	0.51 (0.35-0.75) P<0.001	0.5 (55)	0.7 (84)	0.67 (0.47-0.93) P=0.02

La décision de prescrire un traitement anticoagulant, un traitement antiplaquettaire ou aucun traitement antithrombotique se fonde sur une évaluation des risques concomitants d'AVC ischémique et d'embolie systémique par rapport au risque de saignement majeur (en particulier l'hémorragie intracrânienne qui constitue la complication hémorragique la plus redoutée et la plus grave). Parmi les candidats au traitement par anticoagulants oraux, un élément crucial est le choix de l'agent. Des trois nouveaux agents qui ont été évalués dans les essais de phase 3, il a été établi qu'ils ne sont pas inférieurs à la warfarine dans la prévention de tous les AVC et que tous sont associés à un risque moindre d'HIC (par comparaison avec la warfarine). En outre, le dabigatran (à dose supérieure) était supérieur à la warfarine (INR 2-3) dans la prévention de tous les AVC et de l'AVC ischémique (intention de traiter), tandis que l'apixaban était supérieur à la warfarine pour la prévention de tous les AVC (intention de traiter). Enfin, le rivaroxaban était supérieur à la warfarine pour la prévention de tous les AVC dans une analyse des résultats pendant le traitement. En conséquence, si on se focalise sur l'efficacité et la sécurité dans l'AVC, les nouveaux anticoagulants représentent une avancée dans la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA. Cependant, l'obstacle essentiel réside dans leur coût et dans la question de savoir si la marge d'efficacité théorique supérieure justifie le coût de ces médicaments (d'autres problèmes étant le coût de gestion de la warfarine de même que celui de la gestion suboptimale de la warfarine). Le guide de pratique de l'ACCP 'suggère' plutôt que 'recommande' le dabigatran (150 mg 2 fois par jour), le seul nouvel anticoagulant doté d'une autorisation de mise sur le marché à l'époque du guide de pratique pour cette indication. Le dabigatran était associé à une hausse non significative de l'infarctus du myocarde dans l'étude RELY, et ce même si le risque absolu était faible. La sécurité à long terme et la prise en charge optimale des saignements majeurs chez les patients recevant de nouveaux anticoagulants restent à établir.

Le besoin clinique le plus important qui n'est pas encore couvert réside dans le cas des patients qui ne sont pas aptes à ou non désireux de prendre de la warfarine, en particulier ceux dont le contrôle de l'anticoagulation est erratique. Or, un tel contrôle erratique augmente le risque tant de l'AVC ischémique que des saignements majeurs. En conséquence, une population prioritaire devant être traitée avec les nouveaux anticoagulants sont les patients présentant une FA pour lesquels la warfarine n'est pas sûre ou inappropriée et qui sont exposés à un risque majoré d'AVC ischémique. En revanche, pour les patients dont le contrôle de l'anticoagulation est stable sous warfarine (et qui exigent une surveillance moins fréquente de l'INR), on ne sait pas avec certitude si un passage à un nouvel anticoagulant est indiqué. Cette population est associée à un degré de priorité moindre pour l'utilisation des nouveaux anticoagulants car c'est au sein de celle-ci que les avantages de la warfarine sont optimaux. En pratique clinique de routine, la qualité du contrôle de l'anticoagulation pour la warfarine peut être inférieure à celle rapportée dans les essais en phase 3 des nouveaux anticoagulants. Dans de telles circonstances, les avantages des nouveaux anticoagulants peuvent être supérieurs. En conséquence, en Belgique, il conviendra de tenir compte de la qualité du contrôle de la warfarine en médecine générale.

En général, la stratégie préventive est la même, que ce soit en prévention primaire ou secondaire. Toutefois, tous les patients ayant fait récemment un AIT ou un AVC sont exposés à un risque de récurrence d'AVC tel qu'un traitement par anticoagulants oraux est justifié, sauf en cas de contre-indication impérative (par exemple, une hémorragie intracérébrale). Sur la base de l'unique essai de grande envergure dans une population en prévention secondaire (EAFT 1993), la réduction du risque relatif induit par la warfarine dans une population en prévention secondaire semble être cohérente par rapport à son efficacité réelle dans une population en prévention primaire (au sein de laquelle ont été menés la majorité des essais). Cependant, compte tenu du fait que les patients ayant été récemment victimes d'un AVC ischémique et d'un AIT sont exposés à un risque absolu élevé d'AVC récurrent, la réduction du risque absolu est supérieure. Ceci a également été rapporté pour les nouveaux anticoagulants (apixaban; Diener 2012), à propos desquels le risque relatif de l'apixaban par rapport à l'acide acétylsalicylique est cohérent pour la prévention primaire et secondaire, mais la réduction du risque absolu est supérieure dans la population en prévention secondaire.

S'agissant du timing optimal pour introduire les anticoagulants oraux, nous n'avons pas de certitude (que ce soit pour la warfarine ou les nouveaux anticoagulants) et il est surtout fonction de l'ampleur de l'infarctus et de la capacité à reprendre des prises orales.

2.4.3. Conclusion du jury

Les patients atteints de FA et à risque d'AVC et d'embolie systémique ($CHA_2DS_2-VASc \geq 1$) sont des candidats à l'anticoagulation orale sauf contre-indications.

Des trois nouvelles molécules (apixaban, dabigatran, rivaroxaban), il a été prouvé qu'elles ne sont pas inférieures à la warfarine pour la prévention de tous les AVC. Par ailleurs, toutes trois sont associées à un risque moindre d'HIC (par comparaison avec la warfarine). En outre, le dabigatran (à dose plus élevée) est supérieur à la warfarine (INR 2-3) pour la prévention de tous les AVC et de l'AVC ischémique (intention de traiter), tandis que l'apixaban est supérieur à la warfarine pour la prévention de tous les AVC (intention de traiter) et le rivaroxaban est supérieur à la warfarine pour la prévention de tous les AVC dans le cadre d'une analyse des résultats pendant le traitement. Comme pour la warfarine, les nouveaux anticoagulants oraux sont actifs en prévention primaire et en prévention secondaire et surtout en cas d'AVC récent où le risque de récurrence est élevé.

Sur la base des études actuelles, en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité et la facilité d'administration, les nouveaux anticoagulants oraux constituent une avancée en termes de prévention d'AVC et d'embolie périphérique chez les patients porteurs de FA. Cependant, si les patients porteurs d'une FA sous warfarine sont bien stabilisés, il n'y a pas à l'heure actuelle d'indication de passer à un nouvel anticoagulant oral (Recommandation forte). Si le contrôle de l'INR s'avère impossible chez un patient, les nouveaux anticoagulants oraux sont une alternative à la warfarine (Recommandation forte).

Les problèmes concernant les nouveaux anticoagulants oraux sont les hémorragies et les troubles digestifs (surtout avec le dabigatran). On retiendra l'augmentation possible de l'incidence de l'infarctus du myocarde et du syndrome coronaire aigu avec le dabigatran. Il faut également retenir l'impact de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de ces médicaments, la possibilité d'interactions médicamenteuses (bien que plus faibles qu'avec la warfarine), l'impossibilité de contrôler le degré d'anticoagulation et l'absence d'antidote.

Enfin, la sélection de ces médicaments devra tenir compte du rapport coût/efficacité.

2.5. Quelle stratégie thérapeutique préventive recommander ?

2.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.5.1.1. Guides de pratique

European Society of Cardiology

CHA_2DS_2-VASc score ≥ 2 : ACO (INR 2-3) ou dabigatran ou clopidogrel + acide acétylsalicylique
 CHA_2DS_2-VASc score = 1: ACO (préférence) ou acide acétylsalicylique (75-325 mg) ou dabigatran ou clopidogrel + acide acétylsalicylique
 CHA_2DS_2-VASc score = 0: absence de traitement (préférence) ou acide acétylsalicylique (75-325 mg)
NB : pas de niveau de recommandation pour dabigatran et clopidogrel + acide acétylsalicylique

European Stroke Organization

Patients > 75 ou avec facteurs de risque (hypertension, diabète, valves mécaniques, dysfonction ventriculaire gauche) : anticoagulant oral (INR 2-3) (préférence) sinon acide acétylsalicylique.

Patients 65-75 sans facteurs de risque : acide acétylsalicylique ou ACO (INR 2-3)

Patients < 65 sans facteurs de risque : acide acétylsalicylique

Canadian Cardiovascular Society

CHADS₂ = 2 : ACO ou dabigatran (préférence mais sous conditions)

CHADS₂ = 1 : ACO ou dabigatran, sinon acide acétylsalicylique.

CHADS₂ = 0 : acide acétylsalicylique (75-325 mg) ou rien (jeune patient sans facteurs de risque).

American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

Patients < 60 sans troubles cardiopulmonaires : rien.

Patients sans facteurs de risque : acide acétylsalicylique (81-325mg).

Patients avec 1 facteur de risque modéré : acide acétylsalicylique ou warfarine (INR 2-3).

Patients avec 1 facteur de risque élevé ou > 1 facteur de risque : warfarine (INR 2-3).

American College of Chest Physicians

CHADS₂ = 2 : dabigatran plutôt que warfarine (plutôt que rien ou acide acétylsalicylique ou clopidogrel + acide acétylsalicylique).

CHADS₂ = 1 : dabigatran plutôt que warfarine (plutôt que rien ou acide acétylsalicylique ou clopidogrel + acide acétylsalicylique).

CHADS₂ = 0 : rien (préférence) ou acide acétylsalicylique (plutôt que ACO ou clopidogrel + acide acétylsalicylique).

CONCLUSIONS

Les patients avec un facteur de risque important (antécédent d'AVC ou d'AIT, pathologie valvulaire, âge ≥75) ou des facteurs de risque moins importants (diabète, hypertension, sexe féminin, insuffisance cardiaque,...) doivent recevoir des antagonistes de la vitamine K oraux (INR 2-3, (pas de pathologie valvulaire)).

Les patients avec 1 facteur de risque moins important doivent recevoir soit des antagonistes de la vitamine K oraux, soit de l'acide acétylsalicylique (75-325 mg), avec une préférence dans la plupart des guides de pratique pour les antagonistes de la vitamine K.

Les patients sans facteur de risque sont éligibles soit pour l'acide acétylsalicylique soit pour aucun traitement antithrombotique, avec une préférence dans certains guides de pratique pour aucun traitement antithrombotique.

Le dabigatran (2 x 150 mg) est considéré comme une option de remplacement dans la recommandation européenne et est privilégié dans les guides de pratique américains et canadiens.

2.5.1.2. Etudes

2.5.1.2.1. Après AVC/AIT c.-à-d. CHADS₂(-VASC) ≥ 2

Anticoagulants oraux versus antiagrégants (EAFT 1993, Morocutti 1997)

Les anticoagulants oraux sont statistiquement significativement supérieurs aux antiagrégants en termes de prévention des maladies vasculaires graves, notamment au niveau de la mortalité par troubles vasculaires, la récurrence d'AVC, l'infarctus du myocarde ou l'embolie systémique chez les patients souffrant de FA ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Par rapport aux antiagrégants, les anticoagulants oraux font significativement plus baisser le risque de récurrence d'AVC.

(GRADE B)

Il y a significativement moins de risque d'hémorragie extracrânienne grave sous traitement par antiagrégants que sous traitement par anticoagulants. En ce qui concerne le nombre d'hémorragies, la différence entre les deux groupes de traitement n'est pas statistiquement significative.

Remarque du jury : apparemment, il n'existe aucune étude avec les antiagrégants après AVC/AIT chez les patients atteints de FA.

2.5.1.2.2. Sans AVC/AIT

2.5.1.2.2.1. Patients à risque élevé

Warfarine (INR 2-3) versus clopidogrel 75 mg/jour + acide acétylsalicylique 75-100 mg/jour (ACTIVE-W 2006)

Les anticoagulants oraux (valeur cible INR 2-3) ont été comparés avec l'association de clopidogrel 75 mg/jour et d'acide acétylsalicylique 75-100 mg/jour chez des patients atteints de FA présentant un risque augmenté d'AVC (score CHADS moyen de 2). Les anticoagulants oraux se sont montrés supérieurs aux antiagrégants au niveau de la prévention des événements cardiovasculaires et notamment des AVC ischémiques et hémorragiques. La mortalité et l'incidence de l'IAM n'ont pas été influencées de façon significative.

(GRADE B)

Chez les patients traités par antiagrégants, on a constaté une incidence totale d'hémorragies supérieure. Le nombre des hémorragies intracrâniennes graves n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

Apixaban 2 x 5 mg/jour versus acide acétylsalicylique (81-324 mg/jour) (Connolly 2011, AVERROES)

Cette étude de faible qualité méthodologique a montré que chez les patients atteints de FA qui n'entraient pas en ligne de compte pour un traitement par antagonistes de la vitamine K, l'apixaban a été plus efficace que l'acide acétylsalicylique. L'apixaban est plus efficace au niveau du critère d'évaluation combiné AVC et embolie systémique (HR 0,45), au niveau du critère d'évaluation AVC ischémique (HR 0,37) et au niveau du critère d'évaluation AVC invalidant ou fatal (HR 0,43). Au niveau du critère d'évaluation AVC hémorragique et mortalité, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée. En ce qui concerne la sécurité (hémorragies) aucune différence n'a été démontrée.

(GRADE C)

Effets indésirables: aucun test statistique n'a été rapporté.

Apixaban 2 x 5 mg/jour versus warfarine (INR 2-3) (Granger 2011, ARISTOTLE)

Cette étude de bonne qualité a montré un avantage de l'apixaban 2 x 5 mg sur la warfarine (INR 2-3) au niveau de l'efficacité et de la sécurité. Au niveau du principal critère d'évaluation combiné d'AVC (ischémique ou hémorragique) et d'embolie systémique, l'apixaban est plus efficace que la warfarine et affiche un hazard ratio de 0,79. Le nombre des AVC ischémiques, des AVC hémorragiques et des décès est inférieur (infériorité statistiquement significative) dans le groupe apixaban. On ne note pas de différence au niveau du nombre des infarctus du myocarde. Au niveau de la sécurité, l'apixaban réalise aussi un meilleur score total: moins d'hémorragies intracrâniennes et majeures. Il n'y a pas eu de différence au niveau des hémorragies gastro-intestinales.

La population étudiée se composait pour 34% de patients ayant un score CHADS₂ de 1.

L'anticoagulation orale est surtout indiquée à partir d'un score CHADS₂ de 2.

(GRADE B)

Effets indésirables: aucun test statistique n'a été rapporté.

Dabigatran 2 x 110 mg/jour versus warfarine (INR 2-3) (Connolly 2009)

Cette étude de qualité moyenne montre que le dabigatran 2 x 110 mg/jour n'est pas inférieur à la warfarine au niveau du critère d'évaluation combiné AVC (ischémique et hémorragique) et embolie systémique. Il a aussi été démontré que le dabigatran 2 x 110 mg est supérieur à la warfarine en ce qui concerne les AVC hémorragiques (RR 0,31). Au niveau du critère d'évaluation AVC ischémiques et mortalité il a été montré que le dabigatran 2 x 110 mg n'est pas inférieur à la warfarine.

Le dabigatran 2 x 110 mg n'entraîne pas plus d'infarctus du myocarde.

Au niveau des hémorragies, on note nettement moins d'hémorragies intracrâniennes (RR 0,31) et d'hémorragies menaçant le pronostic vital (RR 0,68) avec le dabigatran 2 x 110 mg. Le nombre des hémorragies majeures ou mineures (RR 0,78) et le nombre des hémorragies mineures (RR 0,79) sont inférieurs sous dabigatran 110 mg. En ce qui concerne les hémorragies gastro-intestinales il n'y a pas de différence statistiquement significative.

(GRADE B)

Comparativement à la warfarine, le dabigatran 2 x 110 mg entraîne plus de cas de dyspepsie.

Dabigatran 2 x 150 mg/jour versus warfarine (INR 2-3) (Connolly 2009)

Cette étude de qualité moyenne montre que le dabigatran 2 x 150 mg/jour est supérieur à la warfarine pour le critère d'évaluation combiné AVC (ischémique et hémorragique) et embolie systémique (NNT= 172 pendant 2 ans). Cette supériorité est surtout due à une diminution du nombre des AVC hémorragiques (RR 0,26). Il a aussi été démontré que le dabigatran 2 x 150 mg est tout juste supérieur à la warfarine au niveau du critère d'évaluation AVC ischémique ou AVC non spécifiés (RR 0,76). En ce qui concerne le critère d'évaluation mortalité, aucune différence significative n'a été démontrée.

Les hémorragies menaçant le pronostic vital sont moins fréquentes dans le groupe dabigatran 2 x 150 mg (RR 0,81). Les hémorragies gastro-intestinales sont, par contre, plus fréquentes (RR 1,50). Le nombre d'infarctus du myocarde est aussi plus élevé dans le groupe dabigatran 2 x 150 mg (RR 1,38).

(GRADE B)

Comparativement à la warfarine, le dabigatran 2 x 150 mg entraîne plus de cas de dyspepsie.

Rivaroxaban 15-20 mg/jour versus warfarine (INR 2-3) (Patel 2011, ROCKET AF)

Cette étude montre que le rivaroxaban n'est pas inférieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de FA ayant un score CHADS₂ ≥2. Le rivaroxaban n'entraîne pas de diminution significative du nombre des AVC ischémiques mais bien, par contre, du nombre des AVC hémorragiques (HR 0,59). Pour la mortalité et le nombre d'infarctus du myocarde, aucune différence significative n'a été trouvée.

En ce qui concerne la sécurité, le rivaroxaban entraîne moins d'hémorragies intracrâniennes (0,5% versus 0,7%, NNT 246) et d'hémorragies fatales (0,2% versus 0,5%, NNT 254). Dans le groupe rivaroxaban, on note, par contre, un nombre plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales (3,2% versus 2,2%, NNH 101). On a aussi noté dans ce groupe un plus grand nombre de baisses de plus de 2 g/dL de l'hémoglobine (2,8% versus 2,3%, NNH 138) et un besoin plus fréquent de transfusion (1,6% versus 1,3%, NNH 207).

(GRADE B)

L'épistaxis et l'hématurie ont été plus souvent rapportés sous rivaroxaban que sous warfarine.

2.5.1.2.2.2. Patients à risque faible à modéré

Acide acétylsalicylique versus warfarine (méta-analyse Owen 2010: Petersen 1989, ATAFS 2006, Mant 2007, Hellemons 1999, Gullov 1998, SPAF2 1994)

Chez les patients atteints de FA chronique sans antécédent d'AVC ou d'AIT, la warfarine réduit significativement le risque d'accident vasculaire comparativement à l'acide acétylsalicylique à faible dose (moins de 300 mg par jour). Cette signification statistique disparaît quand la dose d'acide acétylsalicylique est augmentée à plus de 300 mg par jour.

En termes de mortalité, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre le traitement par acide acétylsalicylique ou anticoagulants oraux.

(GRADE C)

Dans la méta-analyse de 2010 citée ci-dessus, les effets indésirables des anticoagulants oraux et de l'acide acétylsalicylique ne sont pas discutés.

Warfarine à dose faible fixe (1,25 mg/jour) + acide acétylsalicylique 75 mg/jour versus aucune anticoagulation (Edvardsson 2003)

L'association de warfarine à faible dose et d'acide acétylsalicylique à 75 mg par jour, a été comparée avec le traitement de contrôle sans anticoagulation chez des patients présentant une FA chronique et qui ont un risque faible à modéré d'AVC ($\leq 4\%$ par année). Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux groupes de traitement.
(GRADE B)

Dans le groupe traité avec l'association de warfarine à faible dose et d'acide acétylsalicylique à 75 mg par jour, il y avait significativement plus d'hémorragies majeures. Les auteurs de cette étude ont calculé que 18 AVC pourraient être évités en traitant les patients, mais cela au détriment de 15 hémorragies nécessitant un traitement.

2.5.1.3. Clinical Evidence (Clinical Evidence. Stroke: secondary prevention)

2.5.1.3.1. Après AVC/AIT c.-à-d. CHADS₂(-VASc) ≥ 2

- 1) Chez les sujets atteints de FA, les anticoagulants oraux réduisent le risque d'AVC chez les personnes avec un antécédent d'AVC ou d'AIT. Recommandation: Beneficial
- 2) Chez les sujets atteints de FA, nous ne savons pas si l'acide acétylsalicylique réduit le risque d'AVC chez les personnes avec un antécédent d'AVC ou d'AIT. Recommandation: unknown effectiveness
- 3) Warfarine d'intensité conventionnelle comparée avec un autre traitement par antiplaquettaires/associations. Nous ne savons pas si la warfarine d'intensité conventionnelle est plus efficace pour prévenir la récurrence d'AVC chez des personnes atteintes de FA et avec des antécédents d'AVC ischémiques ou d'AIT (Very low quality of evidence).
 - Warfarine (INR cible 2,0–3,5) versus indobufène (non disponible en Belgique):
 - Il n'y a pas de différence significative entre les traitements au niveau du taux d'AVC récurrent.
 - Le risque absolu d'hémorragie intracrânienne a augmenté pour passer de 0.1% par an avec le témoin à 0,3% par an avec la warfarine, mais la différence n'était pas significative. Plus courant en cas d'âge > 75 ans, d'INR supérieur à 3, d'INR fluctuant et d'hypertension non contrôlée.
 - GRADE: Very low quality of evidence
 - Clopidogrel (75 mg/jour) + acide acétylsalicylique (75–100 mg/jour) versus antagoniste de la vitamine K à dose ajustée:
 - Il y a des preuves manifestes de la supériorité du traitement anticoagulant oral pour le critère d'évaluation primaire (première occurrence d'AVC, d'embolie systémique non du système nerveux central, d'IM ou de mort vasculaire).
 - Il n'y a pas de différence significative au niveau des saignements sévères ou mortels entre le clopidogrel plus l'acide acétylsalicylique comparée à l'anticoagulation orale, et ce même si le nombre de saignements mineurs et totaux était significativement plus élevé avec le clopidogrel plus l'acide acétylsalicylique.
 - GRADE: high quality of evidence
 - Warfarine versus acide acétylsalicylique :
 - Le bilan des Clinical evidence a fourni des preuves insuffisantes pour comparer la warfarine à l'acide acétylsalicylique, mais l'étude méthodique menée pour le guide de pratique de NICE a conclu que l'anticoagulation avec la warfarine avait un effet bénéfique élevé dans la prévention des AVC récurrents chez les sujets post-AVC et post-AIT atteints de FA, par comparaison tant avec le placebo qu'avec l'acide acétylsalicylique.

4) Warfarine d'intensité conventionnelle versus d'autres anticoagulants. Nous ne savons pas si la warfarine d'intensité conventionnelle est plus efficace pour prévenir l'AVC chez des personnes atteintes de FA et ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (Low quality of evidence).

- Warfarine (INR 2,0-3,0) versus ximélagatran.
 - Il n'y a pas de différence significative au niveau de l'AVC dans un ECR.
 - Il n'y a pas de différence significative entre les groupes au niveau de la proportion des sujets ayant été victimes d'au minimum un événement primaire (tous les AVC et toutes les embolies systémiques) dans un autre ECR.
 - Il n'y a pas de différence significative au niveau des saignements extracérébraux majeurs entre la warfarine et le ximélagatran, mais on trouve davantage de saignements mineurs avec la warfarine qu'avec le ximélagatran dans le second ECR.
 - Le ximélagatran a fait l'objet d'un retrait volontaire dans le monde entier en raison d'un risque potentiellement majoré de dommages hépatiques.
 - GRADE: low quality of evidence

2.5.1.3.2. Sans AVC/AIT

2.5.1.3.2.1. Patients à risque élevé

Chez les sujets atteints de FA, les anticoagulants oraux réduisent le risque d'AVC chez les sujets sans antécédent d'AVC ou d'AIT se trouvant exposés à un risque élevé d'AVC ou d'AIT. Recommandation: Beneficial

Chez les sujets atteints de FA, il est improbable que l'acide acétylsalicylique soit efficace chez des personnes sans antécédent d'AVC ou d'AIT se trouvant exposées à un risque élevé d'AVC ou d'AIT. Recommandation: Unlikely to be beneficial

A) *Warfarine à dose ajustée versus warfarine faiblement dosée + acide acétylsalicylique* : la warfarine à dose ajustée semble plus efficace en termes de réduction de la mort vasculaire, de l'AVC invalidant et des AVC ischémiques chez des personnes présentant au moins un facteur de risque thrombotique (Moderate quality of evidence).

B) *Warfarine à dose ajustée versus acide acétylsalicylique* : la warfarine à dose ajustée peut être plus efficace en termes de réduction de l'AVC chez des personnes à haut risque d'AVC (Low quality of evidence).

C) *Antagoniste de la vitamine K à dose ajustée utilisé dans le pays versus clopidogrel + acide acétylsalicylique* : la warfarine à dose ajustée est plus efficace en termes de réduction d'un résultat composite de première occurrence d'AVC, d'embolie systémique non du système nerveux central, d'IM ou de mort vasculaire chez des personnes atteintes de FA présentant un ou plusieurs facteurs de risque de l'AVC (High quality of evidence).

D) *Fluindon versus fluindon + acide acétylsalicylique ou d'autres antiplaquettaires* : le fluindon est peut-être moins efficace en termes de réduction du résultat composite ou de mort vasculaire, d'AIT et d'AVC non mortel chez des personnes atteintes de FA et présentant un risque élevé à intermédiaire d'AVC (Low quality of evidence).

E) *Warfarine à dose ajustée versus d'autres anticoagulants* : la warfarine à dose ajustée et le ximélagatran semblent tout aussi efficaces pour prévenir les AVC ischémiques ou l'embolie systémique, mais le ximélagatran augmente le risque de lésions hépatiques (Moderate quality of evidence).

F) *Acide acétylsalicylique versus warfarine à dose ajustée* : l'acide acétylsalicylique peut être moins efficace en termes de réduction d'AVC chez des personnes à haut risque d'AVC (Low quality of evidence).

G) *Traitements /associations antiplaquettaires versus warfarine à dose ajustée (idem C)* : les traitements /associations antiplaquettaires sont moins efficaces en termes de réduction du résultat composite de première occurrence d'AVC, d'embolie systémique non du système nerveux central, d'IM ou de mort vasculaire chez des personnes atteintes de FA présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'AVC (High quality of evidence).

H) *Anticoagulants oraux + acide acétylsalicylique ou d'autres antiplaquettaires versus un anticoagulant oral autre que la warfarine (idem D)* : les anticoagulants oraux plus de l'acide acétylsalicylique ou les autres antiplaquettaires sont peut-être plus efficaces en termes de réduction du résultat composite de mort vasculaire, d'AIT et d'AVC non mortel chez des personnes atteintes de FA exposées à un risque élevé à intermédiaire d'AVC (Low quality of evidence).

I) *Warfarine faiblement dosée + acide acétylsalicylique versus warfarine à dose ajustée* : la warfarine faiblement dosée plus de l'acide acétylsalicylique semble moins efficace en termes de réduction de la mort vasculaire, de l'AVC invalidant et des AVC ischémiques chez des personnes présentant au moins un facteur de risque thrombotique (insuffisance cardiaque congestive ou diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de 25% ou moins, antécédent de thrombo-embolie, tension systolique supérieure ou égale à 60 mmHg au moment de l'enrôlement dans l'étude, ou le fait d'être une femme âgée de plus de 75 ans) à 1,1 an (Moderate quality of evidence).

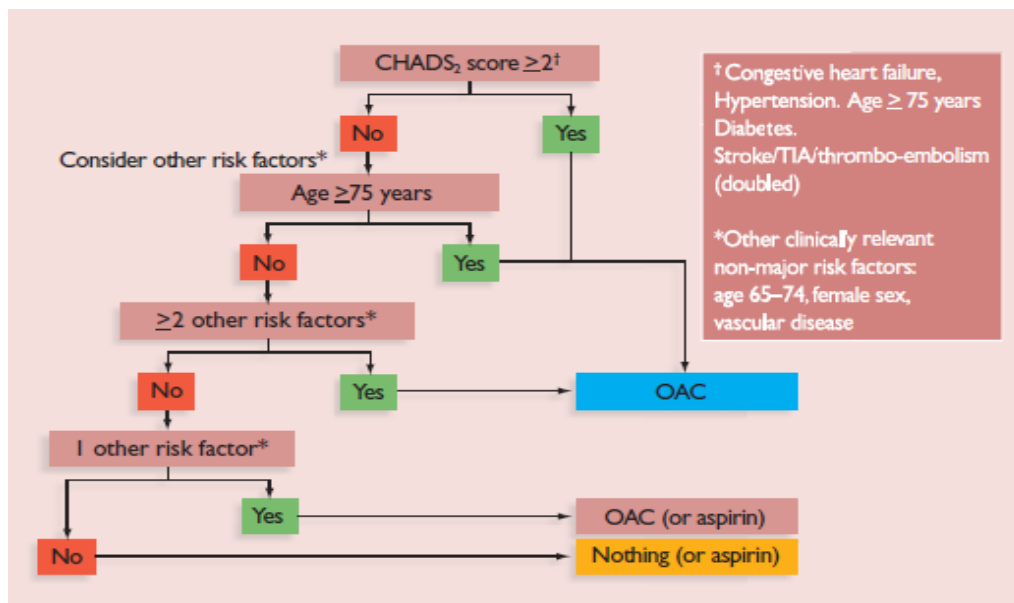
2.5.1.3.2.2. Patients à risque faible à modéré

Chez les sujets atteints de FA, nous ne savons pas si la warfarine est efficace chez des personnes sans antécédent d'AVC ou d'AIT se trouvant exposées à un faible risque d'AVC ou d'AIT. Recommandation: Unknown effectiveness.

Chez les sujets atteints de FA, nous ne savons pas si l'aspirine réduit le risque d'AVC chez des personnes sans antécédent d'AVC ou d'AIT se trouvant exposées à un faible risque d'AVC ou d'AIT. Recommandation: Unknown effectiveness.

2.5.2. Avis de l'expert

La 'European Society of Cardiology' utilise une approche basée sur le CHA₂DS₂VASc qui est à la fois conviviale et consciente du fait que la plupart des cliniciens utilisent le CHADS₂ (voir la figure). Cette approche constitue une méthode par étapes pour le processus décisionnel relatif au traitement antithrombotique.



L'expert recommande les nouveaux anticoagulants pour les patients qui ne peuvent pas ou ne désirent pas prendre de warfarine, en particulier ceux avec des contrôles de l'INR non satisfaisants (INR peu stable, contrôles irréguliers), à l'exception des patients avec une insuffisance rénale grave ou des valves mécaniques.

L'expert recommande de conserver la warfarine chez les patients qui ont des contrôles stables sous warfarine.

En ce qui concerne les patients qui ne peuvent pas prendre d'anticoagulants oraux, l'expert recommande l'association acide acétylsalicylique plus clopidogrel plutôt que l'acide acétylsalicylique seul.

2.5.3. Conclusion du jury

2.5.3.1. CHADS₂ ≥ 2 ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 2

Une anticoagulation orale est impérative (Recommandation forte).

Les études disponibles concernant la warfarine et son utilisation depuis de nombreuses années montrent que la warfarine est efficace. Ses effets indésirables sont bien connus. Elle est le premier choix (Recommandation forte). Remarque : l'acénocoumarol et le phenprocoumone sont également utilisées depuis de nombreuses années mais il y a un manque d'études à leur sujet.

Sur la base des études actuelles, en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité et la facilité d'administration, les nouveaux anticoagulants oraux constituent une avancée en termes de prévention d'AVC et d'embolie périphérique chez les patients porteurs de FA. Cependant, si les patients porteurs d'une FA sous warfarine sont bien stabilisés, il n'y a pas à l'heure actuelle d'indication de passer à un nouvel anticoagulant oral (Recommandation forte). Si le contrôle de l'INR s'avère impossible chez un patient, les nouveaux anticoagulants oraux sont une alternative à la warfarine (Recommandation forte).

Lorsque les anticoagulants oraux (anciens et nouveaux) ne peuvent pas être utilisés, des antiagrégants peuvent être utilisés. (Recommandation faible)

L'acide acétylsalicylique (75-325 mg/jour ou 125 mg/2 jours) réduit de façon significative les critères d'évaluation cardiovasculaires combinés (AVC + infarctus du myocarde + décès d'origine vasculaire) chez tous les patients avec FA. (Cf. Conclusion 2.2).

L'association de l'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est légèrement plus efficace que l'acide acétylsalicylique en monothérapie mais elle augmente le risque d'hémorragies (GRADE B); en conséquence, cette association n'est pas recommandée.

2.5.3.2. CHADS₂ = 1 ou CHA₂DS₂-VASc = 1

Une anticoagulation orale est recommandée (Recommandation forte).

Les études disponibles concernant la warfarine et son utilisation depuis de nombreuses années montrent que la warfarine est efficace. Ses effets indésirables sont bien connus. Elle est le premier choix (Recommandation forte). Remarque : l'acénocoumarol et le phenprocoumone sont également utilisées depuis de nombreuses années mais il y a un manque d'études à leur sujet.

Sur la base des études actuelles, en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité et la facilité d'administration, les nouveaux anticoagulants oraux constituent une avancée en termes de prévention d'AVC et d'embolie périphérique chez les patients porteurs de FA. Cependant, si les patients porteurs d'une FA sous warfarine sont bien stabilisés, il n'y a pas à l'heure actuelle d'indication de passer à un nouvel anticoagulant oral (Recommandation forte). Si le contrôle de l'INR s'avère impossible chez un patient, les nouveaux anticoagulants oraux sont une alternative à la warfarine (Recommandation forte).

Lorsque les anticoagulants oraux (anciens et nouveaux) ne peuvent pas être utilisés, des antiagrégants peuvent être utilisés. (Recommandation faible).

L'acide acétylsalicylique (75-325 mg/jour ou 125 mg tous les 2 jours) réduit de manière significative la combinaison des critères d'évaluation cardiovasculaires (AVC + infarctus du myocarde + décès pour cause de pathologie vasculaire) chez tous les patients atteints de FA. (Cf. Conclusion 2.2.)

L'association de l'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est légèrement plus efficace que l'acide acétylsalicylique en monothérapie mais elle augmente le risque d'hémorragies (GRADE B); en conséquence, cette association n'est pas recommandée.

2.5.3.3. CHADS₂ = 0 ou CHA₂DS₂-VASc = 0

En fonction du profil du patient donner de l'acide acétylsalicylique, ou ne rien donner (Recommandation faible).

Il n'y a pas d'indication pour les anticoagulants oraux ou d'autres antiagrégants (Recommandation forte).

2.6. Les interventions validées sont-elles identiques en post AVC/AIT ischémique ?

2.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.6.1.1. Guides de pratique

Aucune donnée n'a été trouvée dans les guides de pratique.

2.6.1.2. Etudes

2.6.1.2.1. Anticoagulants oraux versus placebo (Saxena 2004, EAFT 1993, VA-SPINAF 1992)

Chez les patients avec FA et antécédents d'AIT/AVC, un traitement avec des anticoagulants oraux à doses adaptées entraîne une diminution de l'incidence de la récurrence d'AVC et du nombre total d'événements cardiovasculaires. Le traitement de 1.000 patients pendant un an permet de prévenir 90 événements cardiovasculaires parmi lesquels principalement des AVC.
(GRADE A)

Comparativement aux contrôles, les patients traités avec des anticoagulants oraux ont un risque supérieur de faire une hémorragie intracrânienne majeure. Le traitement de 1.000 patients pendant un an mène à 21 hémorragies cérébrales majeures de plus que sans traitement.

2.6.1.2.2. Warfarine à dose adaptée versus faible dose ou minidose warfarine (ECR, Yamaguchi 2000)

Remarques du jury : uniquement des patients japonais !!

Une petite étude menée sur des patients présentant une FA et des antécédents d'AVC ischémique n'a pas montré de différence significative entre la warfarine à dose standard et à faible dose en ce qui concerne l'incidence de la récurrence de l'AVC ischémique. Les résultats d'autres critères d'évaluation n'ont pas été rapportés.
(GRADE C)

Dans le groupe traité avec la warfarine à dose standard, une incidence plus élevée des hémorragies majeures est survenue. Pour cette raison, l'étude a été arrêtée prématurément.

2.6.1.2.3. Anticoagulants oraux versus antiagrégants (acide acétylsalicylique 300 mg/jour et indobufène 200 mg 2x/jour – Non disponible en Belgique) (Méta-analyse Cochrane 2011 de EAFT 1993 et Morocutti 1997)

Les anticoagulants oraux sont statistiquement significativement supérieurs aux antiagrégants en termes de prévention des maladies vasculaires graves, notamment au niveau de la mortalité par troubles vasculaires, la récurrence d'AVC, l'infarctus du myocarde ou l'embolie systémique chez les patients souffrant de FA ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Par rapport aux antiagrégants, les anticoagulants oraux font significativement plus baisser le risque de récurrence d'AVC. (GRADE B)

Il y a significativement moins de risque d'hémorragie extracrânienne grave sous traitement par antiagrégants que sous traitement par anticoagulants. En ce qui concerne le nombre d'hémorragies, la différence entre les deux groupes de traitement n'est pas statistiquement significative.

2.6.1.2.4. Sous-analyse prédéfinie RE-LY (Diener 2010)

Les effets de dabigatran 110 mg et 150 mg à raison de deux prises quotidiennes chez les patients avec un antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire sont cohérents par rapport à ceux d'autres patients dans l'essai RE-LY, chez qui, comparé avec la warfarine, le dabigatran a réduit les accidents vasculaires cérébraux ou les embolies systémiques, tandis que le dabigatran 110 mg était non inférieur.

2.6.1.2.5. Sous-analyse prédéfinie AVERROES (Diener 2012)

Chez les patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT, 2,39% d'AVC ou d'embolies systémiques par an se sont produits dans le groupe traité par apixaban, par comparaison avec 9,16% par an dans le groupe sous acide acétylsalicylique (le rapport de risque est de 0,29 avec 95% d'intervalle de confiance entre 0,15 et 0,60). Chez les patients sans antécédent d'AVC ou d'AIT, 1,68% d'événements par an se sont produits dans le groupe traité par apixaban par comparaison avec 3,06% par an dans le groupe sous acide acétylsalicylique (le rapport de risque est de 0,51 avec 95% d'intervalle de confiance entre 0,35 et 0,74). Les saignements majeurs étaient plus fréquents chez les patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT que chez les patients indemnes d'antécédent (le rapport de risque est de 2,88 avec 95% d'intervalle de confiance entre 1,77 et 4,55) mais le risque de cet événement n'était pas différent entre les groupes de traitement. Chez les patients atteints de FA, l'apixaban présente une efficacité similaire, que les patients aient ou pas des antécédents d'AVC ou d'AIT. Compte tenu du fait que ceux avec un antécédent d'AVC ou d'AIT sont exposés à un risque majoré d'AVC, les avantages absolus peuvent être supérieurs chez ces patients.

2.6.1.2.6. ARISTOTLE (Granger 2011)

19% d'antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique, pas de sous-analyse dans l'étude de la littérature.

2.6.1.2.7. ROCKET-AF (Patel 2011)

55% d'antécédents d'AVC, d'embolie systémique ou d'accident ischémique transitoire, pas de sous-analyse dans l'étude de la littérature.

2.6.1.3 Clinical evidence

2.6.1.3.1. Événements cardiovasculaires

Warfarine à dose ajustée comparée à un placebo

La warfarine à dose ajustée est plus efficace en termes de réduction du risque d'AVC chez des personnes atteintes de FA et ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (High quality of evidence).

Warfarine d'intensité conventionnelle comparée à la warfarine en intensité faible ou en minidose

Nous ne savons pas si la warfarine d'intensité conventionnelle est plus efficace en termes de réduction du taux d'AVC ischémiques à un an chez des personnes atteintes de FA et ayant été victime d'un AVC ischémique dans les six derniers mois (Very low quality of evidence).

Warfarine d'intensité conventionnelle comparée à un autre traitement avec des antiplaquettaires/associations

Nous ne savons pas si la warfarine d'intensité conventionnelle est plus efficace pour prévenir une récurrence d'AVC chez des personnes atteintes de FA et ayant un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT (Very low quality of evidence).

Warfarine d'intensité conventionnelle comparée à d'autres anticoagulants

Nous ne savons pas si la warfarine d'intensité conventionnelle est plus efficace pour prévenir l'AVC chez des personnes atteintes de FA et ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (Low quality of evidence).

Remarque

Le moment optimal pour entamer l'anticoagulation après un AVC ischémique n'est pas clair. L'analyse a fourni des preuves insuffisantes pour comparer la warfarine versus l'acide acétylsalicylique.

2.6.1.3.2. Avantages

Warfarine à dose ajustée versus placebo ou témoin

Nous avons trouvé une étude méthodique (date de la recherche 1999; 1 ECR; (EAFT 1993) 439 sujets avec un antécédent d'AVC ou d'AIT; voir le commentaire ci-dessous) comparant la warfarine à dose ajustée avec un témoin, dans laquelle les sujets pouvaient décider eux-mêmes de prendre de l'acide acétylsalicylique (INR-cible 2,9). (Hart 1999) L'ECR a montré que la warfarine à dose ajustée a réduit de manière significative le risque d'AVC par comparaison avec le témoin (20/225 [9%], avec la warfarine versus 50/214 [23%] avec témoin; ARR 14.5%, 95% IC 7.7% à 21.3%; NNT 7, 95% IC 5 à 13). (EAFT 1993)

Warfarine d'intensité conventionnelle versus warfarine d'intensité faible ou en minidose

Nous avons trouvé un ECR (115 sujets ayant été victime d'AVC ischémiques au cours des 6 mois précédents). (Yamaguchi 2000). Cet ECR n'a pas montré de différence significative entre la warfarine d'intensité conventionnelle (INR-cible 2,2–3,5) et la warfarine en intensité faible (INR-cible 1,5–2,1) concernant le taux des AVC ischémiques après un suivi moyen d'environ 1 an (AR: 1/55 [1%] avec la warfarine d'intensité conventionnelle versus 2/60 [2%] avec la warfarine d'intensité faible; valeur rapportée comme non significative). (Yamaguchi 2000) Ce résultat peut être dû à une puissance insuffisante, à l'interruption prématurée de l'essai en raison d'un nombre significativement plus élevé de complications hémorragiques dans le groupe sous anticoagulation d'intensité conventionnelle (voir les effets indésirables), au faible taux d'AVC ischémiques observé dans les deux groupes de cette population, avec éventuellement un effet d'une ethnicité différente par rapport aux cohortes initiales de l'essai sur l'anticoagulation, ou à une fourchette d'anticoagulation similaire atteinte dans les deux groupes (2,2 avec l'anticoagulation d'intensité conventionnelle versus 1,9 avec la warfarine d'intensité

faible). (Morocutti 1997) L'ECR a été interrompu de manière prématurée en raison d'un nombre significativement supérieur de complications hémorragiques avec la warfarine d'intensité conventionnelle (voir les effets indésirables et le commentaire ci-dessous).

Warfarine à dose ajustée versus acide acétylsalicylique

Nous avons trouvé une étude méthodique (date de la recherche 1999), (Hart 1999) qui a identifié un ECR (EAFT 1993) comparant la warfarine à l'acide acétylsalicylique. Toutefois, cette comparaison n'était pas randomisée et ne remplissait dès lors pas les critères d'inclusions pour le présent bilan.

Warfarine d'intensité conventionnelle versus un autre traitement avec des antiplaquettaires s/associations

Nous avons trouvé une étude méthodique (Hart 1999) et un ECR ultérieur. (Active W-study 2006) L'étude méthodique (date de la recherche 1999; 1 ECR; (Morocutti 1997) 916 sujets dans les 15 jours suivant le début de l'AVC) a comparé la warfarine (INR-cible 2,0–3,5) versus l'indobufène. (Hart 1999) Elle n'a pas trouvé de différence significative au niveau du taux d'AVC récurrent entre les traitements (5% avec l'indobufène versus 4% avec la warfarine; ARR +1,0%, 95% IC –1,7% à +3,7%). (Hart 1999) L'ECR ultérieur (6.706 sujets atteints de FA plus un ou plusieurs facteurs de risque d'AVC; 1020 sujets [15%] avec un antécédent d'AVC /d'AIT) a évalué l'association de clopidogrel (75 mg/jour) et d'acide acétylsalicylique (75–100 mg/jour) afin de déterminer si elle n'était pas inférieure au traitement anticoagulant oral à dose ajustée (INR-cible 2–3; antagoniste de la vitamine K utilisé dans leur pays) dans la prévention des événements vasculaires. (Active W-study 2006) La mesure du résultat composite primaire était la première occurrence d'AVC, d'embolie systémique non du système nerveux central, d'IM ou de mort vasculaire. L'ECR a été interrompu de manière prématurée en raison de preuves manifestes de la supériorité du traitement anticoagulant oral comparé à l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique pour le critère d'évaluation primaire (risque: 5,60% par an avec l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique versus 3,93% par an avec le traitement anticoagulant oral; RR 1,44, 95% IC 1,18 à 1,76; P = 0,0003). Toutefois, cette étude n'a fourni aucun rapport distinct sur les résultats pour le sous-groupe de sujets avec un antécédent d'AVC ou d'AIT. (Active W-study 2006)

2.6.1.3.3. Effets indésirables

Le principal risque associé aux anticoagulants et aux antiplaquettaires était l'hémorragie. La première étude méthodique a évalué le risque de saignement chez des personnes atteints de FA avec ou sans antécédent d'AVC ou d'AIT. (Hart 1999) Les constats de l'étude montrent que le risque absolu d'hémorragie intracrânienne a augmenté de 0.1% par an avec le témoin pour atteindre 0.3% par an avec la warfarine, mais la différence n'était pas significative. (Hart 1999) Les risques absolus étaient trois fois plus élevés chez des personnes ayant des antécédents de saignements. Tant les saignements que l'AVC hémorragique étaient plus courants chez les sujets âgés de plus de 75 ans. Le risque de décès après un saignement majeur était de 13% à 33%, et le risque de morbidité subséquente chez les sujets ayant survécu à un saignement majeur était de 15%. Le risque de saignement était associé à un INR supérieur à 3, à des INR fluctuants et à une hypertension incontrôlée. Dans un aperçu évaluant des sujets plus âgés avec des facteurs de risque d'AVC variables, le risque absolu de saignement majeur était de 1,0% pour le placebo, de 1,0% pour l'acide acétylsalicylique et de 1,3% pour la warfarine. (Atrial Fibrillation Investigators 1994)

Dans une autre étude méthodique (date de la recherche non communiquée; 2 ECR), les saignements extracrâniens majeurs étaient plus fréquents avec le traitement anticoagulant qu'avec le placebo (ARI 4,9%, 95% IC 1,6% à 8,2%; RR 6,2, 95% IC 1,4 à 27,1; NNH 20, 95% IC 12 à 63). (Saxena 2006a) Les études manquaient de puissance pour détecter le taux d'hémorragie intracrânienne (aucune occurrence). Dans une troisième étude méthodique (date de la recherche non communiquée) comparant les anticoagulants versus un traitement avec des antiplaquettaires, les saignements extracrâniens majeurs étaient plus fréquents avec l'anticoagulation (ARI 4,9%, 95% IC 1,6% à 8,2%; RR 6,4, 95% IC 1,5 à 28,1; NNH 20, 95% IC 12 à 63). (Saxena 2006b) Les études manquaient de puissance pour détecter le taux d'hémorragie intracrânienne (dans un ECR, aucun des sujets sous anticoagulant n'a eu un saignement intracrânien par rapport à une personne sous acide acétylsalicylique). Dans l'étude méthodique des anticoagulants oraux versus placebo chez les sujets à

bas risque, le nombre d'hémorragies intracrâniennes était faible, avec une hausse non significative dans le groupe actif (5 dans le groupe actif versus 2 dans le groupe témoin). (Aguilar 2005b)

Une étude méthodique (date de la recherche 1999) n'a trouvé aucune preuve selon laquelle la warfarine augmentait significativement le risque d'hémorragies majeures par comparaison avec le placebo chez des personnes sans antécédent d'AIT ou d'AVC (5 ECR; 2.415 sujets : ARI pour l'hémorragie majeure warfarine versus placebo +0,8%, 95% IC -1,3% à +2,9%). (Segal 2006) Cependant, si des sujets avec un antécédent d'AVC ou d'AIT étaient inclus, alors, la warfarine augmentait significativement les hémorragies majeures (6 ECR: ARI pour la warfarine versus placebo 1,3%, 95% IC 0,4% à 2,2%; NNH 77, 95% IC 45 à 250). L'étude méthodique n'a pas montré de preuves d'une différence au niveau des hémorragies majeures entre la warfarine et l'acide acétylsalicylique, la warfarine et n'importe quel antiplaquettaire, la warfarine et la warfarine faiblement dosée plus de l'acide acétylsalicylique, et la warfarine à faible poids moléculaire et le placebo. L'étude pourrait avoir manqué de puissance pour détecter une différence cliniquement importante. (Segal 2006) Un ECR (115 sujets) a trouvé que la warfarine d'intensité conventionnelle avait augmenté significativement les complications hémorragiques par comparaison avec la warfarine d'intensité faible après environ un an (6/55 [11%] avec la warfarine d'intensité conventionnelle versus 0/60 [0%] avec la warfarine d'intensité faible ; P = 0,01). (Yamaguchi 2000)

Warfarine d'intensité conventionnelle versus un autre traitement avec des antiplaquettaires/associations

L'ECR ultérieur n'a trouvé aucune différence significative au niveau des saignements sévères ou mortels entre le clopidogrel plus de l'acide acétylsalicylique comparée avec une anticoagulation orale, et ce en dépit du fait que le nombre de saignements mineurs et totaux étaient significativement plus élevé avec le clopidogrel plus de l'acide acétylsalicylique (saignements sévères ou mortels : RR 1,10, 95% IC 0,83 à 1,45; P = 0,53; saignements mineurs : RR 1,23, 95% IC 1,09 à 1,39; saignements totaux: RR 1,21, 95% IC 1,08 à 1,35). (Active W-study 2006)

Commentaire

Nous avons trouvé une étude méthodique (date de la recherche 2005; 5 études primaires, 2 méta-analyses), (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006) qui faisait partie de le guide de pratique du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sur la prise en charge de la FA (<http://guidance.nice.org.uk/CG36>), mais aucune méta-analyse n'était réalisée. L'étude méthodique pour le guide de pratique du NICE concluait que l'anticoagulation avec la warfarine était associée à un effet bénéfique fort dans la prévention des AVC récurrents chez les sujets post-AVC et post-AIT atteints de FA, par comparaison aussi bien avec le placebo qu'avec l'acide acétylsalicylique. (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006)

Guide clinique: Timing de l'anticoagulation

Le moment optimal pour entamer l'anticoagulation après un AVC ischémique n'est pas clair, mais l'acide acétylsalicylique réduit le risque d'AVC récurrent chez ces sujets, qu'ils souffrent ou pas de FA, ce qui laisse entendre qu'il est raisonnable de recourir à l'acide acétylsalicylique jusqu'à ce que l'on considère qu'il est sûr de commencer avec les anticoagulants oraux. (Chen 2000)

2.6.2. Avis de l'expert

Warfarine versus placebo: des preuves en *prévention secondaire* (EAFT 1993) ont rapporté une réduction similaire pour la warfarine par comparaison avec le témoin. Le risque de tous les AVC était réduit de 12% à 4% par an (HR 0,34; 95% IC 0,20-0,57), sans augmentation de l'HIC dans cet essai (versus contrôle). L'essai EAFT ciblait un INR de 2,5-4,0.

En général, la stratégie préventive pour la prévention primaire et secondaire est la même. Cependant, tous les patients ayant fait récemment un AIT ou un AVC seront exposés à un risque suffisant d'AVC récurrent pour justifier un traitement par anticoagulants oraux, sauf en cas de contre-indication formelle (par exemple, une hémorragie intracérébrale). Sur la base du seul essai de grande envergure dans une population en prévention secondaire (EAFT 1993), la réduction du risque relatif obtenue avec la warfarine dans une population en prévention secondaire semble cohérente par rapport à son

efficacité réelle dans une population en prévention primaire (au sein de laquelle la plupart des essais ont été menés). Toutefois, les patients ayant récemment fait un AVC ischémique et un AIT se trouvant exposés à un risque absolu élevé d'AVC récurrent, la réduction du risque absolu est supérieure. Le moment optimal pour l'introduction des anticoagulants oraux est incertain (aussi bien pour la warfarine que pour les nouveaux anticoagulants) et est essentiellement tributaire de l'ampleur de l'infarctus ainsi que de la capacité à reprendre les prises orales.

Réponse à la question du public : combien de temps faut-il attendre après un AVC pour entamer l'anticoagulation orale ?

Prof. Martin O'Donnell: Après un AIT et une imagerie négative : commencer immédiatement ; après un AVC mineur : attendre 3 à 5 jours ; après un gros AVC : attendre jusqu'à 2 semaines.

2.6.3. Conclusion du jury

Après un AVC ou un AIT ($\text{CHADS}_2 \geq 2$), par rapport au placebo, les antagonistes de la vitamine K en dose standard (avec un INR-cible de 2-3) réduisent le risque de récurrence d'AVC de même que le nombre total d'événements cardiovasculaires. Pour 1.000 patients ayant été traités pendant un an, quelques 90 événements ont été évités (Saxena 2003). Cependant, à ce propos, le risque d'hémorragies intracrâniennes et extracrâniennes s'élève également, avec pour 1.000 patients traités et par an, 21 hémorragies cérébrales majeures en plus (Saxena, 2003). (GRADE A).

Par comparaison avec les antiagrégants (acide acétylsalicylique 300 mg/jour et indobufène), après un AVC, il existe un avantage manifeste en faveur des antagonistes de la vitamine K en raison de la prévention du décès pour causes de troubles vasculaires, de nouveaux AVC, d'infarctus du myocarde et/ou d'embolies systémiques (Cochrane méta-analyse 2011 : SIFA Morocutti 1997). (GRADE B). Le risque d'hémorragies extracrâniennes s'élève de manière significative (avec un OR 5,16 (Cochrane 2011 : EAFT 1993) et un NNH de 20 (Saxena 2006a)), mais il n'y a pas de différence significative au niveau des hémorragies intracrâniennes (peut-être en raison d'une puissance insuffisante) (GRADE B).

Remarque : l'indobufène n'est pas disponible en Belgique.

De la comparaison entre l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel, il ressort que le nombre d'événements vasculaires était significativement supérieur (premier AVC, embolie systémique, IM ou mort vasculaire) dans le groupe sous association par rapport au groupe traité par la warfarine. Le nombre d'hémorragies sévères ou mortelles n'était pas différent, mais on dénombrait davantage de saignements mineurs et totaux dans le groupe sous association médicamenteuse. Il n'y a cependant pas eu de sous-analyse pour le groupe post-AVC et l'étude a été interrompue prématurément (Active W-study 2006) (GRADE C).

Pour l'heure, le rôle des traitements anti-vitamine K faiblement dosés dans cette configuration n'est pas clair. Il n'y a eu qu'un seul ECR (Yamaguchi 2000), réalisés chez un groupe réduit de patients japonais. Cette étude n'était pas suffisamment puissante et a de surcroît été interrompue prématurément. Le pourcentage de récurrence d'AVC était cependant faible, avec un rôle possible de l'appartenance ethnique. (GRADE C)

S'agissant des nouveaux anticoagulants oraux, il y a eu des sous-analyses prédéfinies pour RE-LY (GRADE B) et AVERROES (GRADE A), dont il ressort que l'effet est le même pour le dabigatran et l'apixaban dans la configuration de la prévention secondaire. Les sous-analyses pour ROCKET-AF et ARISTOTLE ne sont pas ajoutées dans l'étude de la littérature, mais parmi les patients enrôlés dans les deux études (et principalement dans l'étude ROCKET-AF), un nombre considérable avait déjà fait un AVC, un AIT ou une embolie systémique.

Les patients ayant un antécédent d'AVC/AIT, un score $\text{CHADS}_2 \geq 2$ ou un score $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$, appartiennent dès lors aux groupes de patients à haut risque. Le jury conclut que la stratégie doit être la même que dans la prévention primaire dans ce groupe à haut risque (Recommandation forte).

Après un AVC/AIT, on ne sait pas avec certitude combien de temps il convient d'attendre pour instaurer les anticoagulants oraux. A ce propos, nous nous rallions à la recommandation de l'expert: après un AIT et une imagerie négative : commencer immédiatement ; après un AVC mineur : attendre

3 à 5 jours ; après un gros AVC : attendre jusqu'à 2 semaines.

2.7. Les interventions validées sont-elles identiques en post AVC hémorragique ?

2.7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.7.1.1. Guides de pratique

Aucune mention spécifique à propos de la stratégie après une hémorragie intracrânienne.

2.7.1.2. Etudes

Il n'y a pas d'étude reprise dans l'analyse de la littérature qui se soit intéressée à la stratégie après une hémorragie intracrânienne.

2.7.2. Avis de l'expert

Après une hémorragie intracrânienne, une anticoagulation orale est contre-indiquée à court terme. Chez les patients atteints de FA avec des antécédents d'hémorragie intracérébrale, il n'y a pas de recommandations définitives à propos de l'approche optimale en matière de traitement antithrombotique et une évaluation par un spécialiste est requise. Les facteurs qui influencent la prise de décision concernent l'hémorragie intracrânienne (par exemple, le laps de temps qui s'est écoulé depuis l'événement, la cause de l'événement et si cette cause est réversible ou pas, la localisation de l'HIC) et le risque d'AVC ischémique. La supériorité des nouveaux anticoagulants par rapport à la warfarine en ce qui concerne l'incidence de l'HIC constitue un élément potentiellement important chez les patients avec un antécédent d'HIC et représente une indication incontestable pour les anticoagulants oraux en raison du risque élevé d'AVC ischémique.

2.7.3. Conclusion du jury

Le jury remarque que l'étude de la littérature ne contient pas d'études ayant répondu à cette question. La réponse du jury ne peut dès lors pas être étayée par des preuves. Le jury se rallie aux recommandations générales de l'expert:

Après une hémorragie intracrânienne, une anticoagulation orale est contre-indiquée à court terme. Chez les patients atteints de FA avec des antécédents d'hémorragie intracérébrale, il n'y a pas de recommandations définitives concernant l'approche optimale par rapport au traitement antithrombotique et une évaluation par un spécialiste est requise. Les facteurs qui influencent la prise de décision concernent l'hémorragie intracrânienne (par exemple, le laps de temps qui s'est écoulé depuis l'événement, la cause de l'événement et si cette cause est réversible ou pas, la localisation de l'HIC) et le risque d'AVC ischémique. La supériorité des nouveaux anticoagulants par rapport à la warfarine en ce qui concerne l'incidence de l'HIC constitue un élément potentiellement important chez les patients avec un antécédent d'HIC et représente une indication incontestable pour les anticoagulants oraux en raison du risque élevé d'AVC ischémique.

3. Sténose carotidienne

En cas de sténose carotidienne documentée

Définitions

European Society of Cardiology

Le guide de pratique couvre le traitement de la pathologie carotidienne extracrânienne et vertébrale. Le terme 'sténose carotidienne' se réfère à une sténose de la portion extracrânienne de la carotide interne et le degré de sténose est défini sur la base des critères NASCET.

La sténose carotidienne est considérée comme symptomatique en présence d'un AIT ou d'un AVC affectant le territoire correspondant au cours des 6 derniers mois.

CBO

La sténose carotidienne est considérée comme symptomatique en présence d'un AIT ou d'un AVC affectant le territoire correspondant au cours des 6 derniers mois.

Le degré de sténose est défini sur la base des critères NASCET.

American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

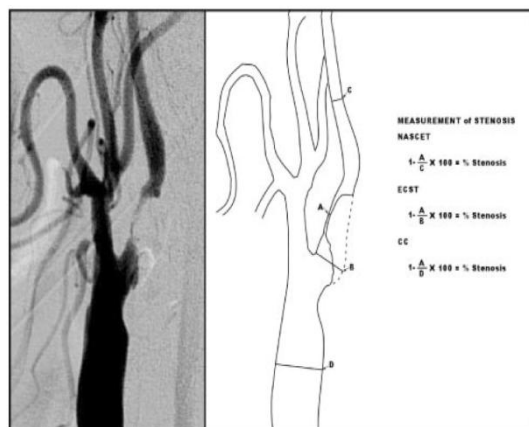
Le terme 'sténose carotidienne' se réfère à une sténose de la portion extracrânienne de la carotide interne et le degré de sténose est défini sur la base des critères NASCET.

La sténose carotidienne est considérée comme symptomatique en présence d'un AIT ou d'un AVC affectant le territoire correspondant au cours des 6 derniers mois.

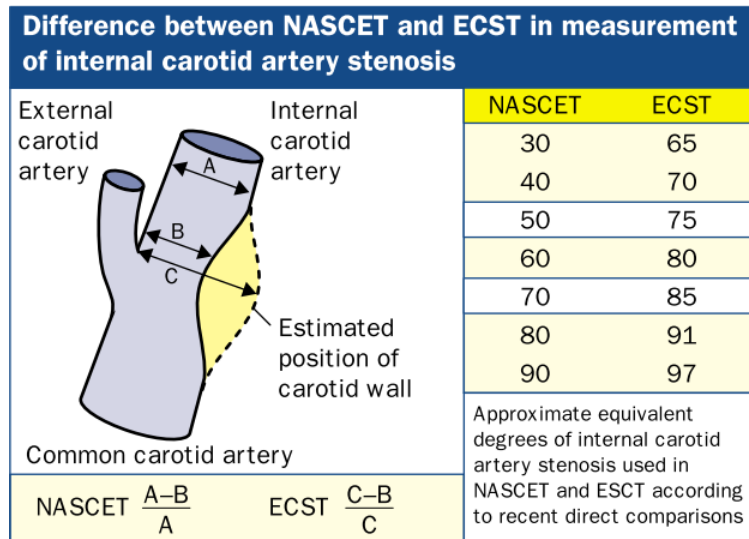
European Stroke Organisation

Le degré de sténose est défini sur la base des critères NASCET.

METHODE DE MESURE



Measurement of carotid stenosis using North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), European Carotid Surgery Trial (ECST), and Common Carotid (CC) methods. All 3 methods demonstrate a high degree of reproducibility overall. The NASCET method used most frequently in the United States is reliable but tends to underestimate the degree of stenosis. The NASCET ratio should not be applied if there is near-occlusion with reduction in the diameter of the cervical internal carotid artery beyond the stenosis. Such a reduction in the diameter of the internal carotid artery beyond the site of stenosis would consequently underestimate the severity of stenosis. CC and ECST methods grade the stenosis similarly and generally are in agreement. For atherosclerotic disease that narrows the carotid bulb, the percentage difference between NASCET and ECST increases. Carotid stenosis measured at ultrasound tends to correlate better with ECST and CC methods.^{23,26,29,186-188}



Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet*. 1998;351:1372-1373

Higashida RT, Meyers PM, Phatouros CC, Connors JJ, III, Barr JD, Sacks D, for the Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology.

Reporting standards for carotid artery angioplasty and stent placement. *Stroke*. 2004;35:e112-134

3.1. Asymptomatique (pas d'AVC ni d'AIT)

- Quels sont les arguments pour préférer un traitement uniquement médical ou un traitement chirurgical (+ médical) ?
- Existe-t-il des particularités pour le traitement médical dans cette indication versus prévention primaire cardiovasculaire classique ?

3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1.1. Guides de pratique

European Society of Cardiology

Traitement médical

Tous les patients souffrant d'une sténose carotidienne doivent être traités au long cours avec des statines (Classe 1, Niveau C pour la sténose asymptomatique).

L'acide acétylsalicylique à faible dose (ou clopidogrel en cas d'intolérance à l'acide acétylsalicylique) doit être administré à tous les patients souffrant de sténose carotidienne, quels que soient les symptômes (Classe 1, Niveau B pour la sténose asymptomatique).

La bithérapie antiplaquettaire associant l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel est recommandée pour les patients subissant une angioplastie et un stenting de la carotide (CAS).

Chirurgie

Sténose carotidienne asymptomatique :

Sténose carotidienne <60%: MTM (Meilleur traitement médical - BMT : best medical treatment)

Sténose carotidienne 60-99%: une revascularisation + un MTM doit être envisagée lorsque l'espérance de vie est supérieure à 5 ans, en cas de risque d'AVC périopératoire et de taux de décès < 3% et d'anatomie favorable. (2a, A)

Occlusion de la carotide: MTM

CBO

Traitement médical

Pas de recommandations spécifiques pour la sténose carotidienne.

Chirurgie

Sténose carotidienne asymptomatique :

Dans une sténose carotidienne asymptomatique, l'endartérectomie carotidienne (CEA) n'est pas indiquée.

Dans une sténose asymptomatique de plus de 70% chez les sujets masculins âgés de moins de 75 ans, l'endartérectomie carotidienne peut être envisagée si le risque chirurgical d'un AVC invalidant ou de décès est inférieur à 3%. (Niveau 1, A1-A2)

American Heart Association/AmericanStroke Association Council on Stroke

Traitement médical

Les patients ayant fait un AVC ou un AIT qui subissent des procédures interventionnelles doivent également être traités avec des traitements médicaux maximums.

Chirurgie

Sténose carotidienne asymptomatique :

Pas de recommandations.

Traitement médical

L'acide acétylsalicylique à faible dose est recommandé chez les patients souffrant de sténose carotidienne interne asymptomatique de plus de 50% afin de réduire leur risque d'événements vasculaires (Classe II, Niveau B)

Chirurgie

Sténose carotidienne asymptomatique :

La chirurgie carotidienne n'est pas recommandée pour les sujets asymptomatiques présentant une sténose carotidienne significative (NASCET 60-99%), sauf chez ceux à haut risque d'AVC (Classe I, Niveau C). L'angioplastie carotidienne, avec ou sans stenting, n'est pas recommandée chez les patients souffrant de sténose carotidienne asymptomatique (Classe IV, GCP)

Conclusion à propos des guides de pratique :

La plupart des guides de pratique ne recommandent pas la chirurgie pour une sténose carotidienne asymptomatique. Ce n'est que lorsque la sténose est supérieure à 70% chez les sujets masculins âgés de moins de 75 ans et que l'anatomie est favorable qu'une endartérectomie carotidienne peut être envisagée si le risque chirurgical d'AVC invalidant ou de décès est inférieur à 3%.

Tous les patients souffrant de sténose carotidienne asymptomatique et symptomatique doivent recevoir un traitement antiplaquettaire au long cours (acide acétylsalicylique à faible dose) de même qu'une statine (European Society of Cardiology).

3.1.1.2. Etudes cliniques

Chirurgie en plus du traitement médicamenteux versus traitement médicamenteux seul

Endartérectomie carotidienne + traitement médicamenteux versus traitement médicamenteux seul en cas de sténose carotidienne asymptomatique (méta-analyse Chambers 2005: ACAS 1995, Halliday 1994 (ACST), Hobson 1993 (VACS))

Chez les patients atteints d'une sténose asymptomatique de la carotide (60-99%), comparativement à un traitement médicamenteux seul, l'endartérectomie carotidienne associée à un traitement médicamenteux diminue de 31% pendant 3 ans le risque d'AVC, de mortalité périopératoire et de récurrence d'AVC. Les résultats après 10 ans de suivi d'une des trois études montrent pour le même critère principal d'évaluation, une réduction du risque relatif de 4,6%; ce qui signifie un NNT de 22. En ce qui concerne le critère d'évaluation tous les AVC et la mortalité, aucune différence significative n'a été démontrée.

Le traitement médicamenteux pendant les premières années de ces études a été sous-optimal (antihypertenseurs et statines) ce qui fait que ces résultats ne s'appliquent pas tout à fait à l'approche actuelle de la sténose carotidienne. Ces résultats doivent aussi être interprétés en tenant compte d'un risque opératoire de moins de 3% d'AVC ou de mortalité.

(GRADE B)

Traitement endovasculaire + médicamenteux versus traitement médicamenteux seul en cas de sténose carotidienne (a)symptomatique (Ederle 2009, CAVATAS)

Cette étude de faible qualité ne montre pas de plus-value d'une intervention endovasculaire (angioplastie avec ou sans stent) comparativement à une médication seule chez les patients qui n'entraient pas en ligne de compte pour une endartérectomie de la carotide.

(GRADE C (très faible))

3.1.1.3. Clinical evidence

Option endartérectomie carotidienne chez des personnes souffrant de sténose carotidienne asymptomatique mais sévère

Événements cardiovasculaires

Par rapport au traitement médical, l'endartérectomie carotidienne peut être plus efficace en termes de réduction de l'AVC périopératoire, de décès et d'AVC ipsilatéral subséquent chez des personnes souffrant de sténose asymptomatique mais sévère (Moderate quality of evidence).

Remarque

Le risque d'AVC sans chirurgie chez les sujets asymptomatiques est relativement faible et l'avantage de la chirurgie est limité.

Avantages

Nous avons trouvé une synthèse méthodique (date de la recherche 2004; 3 ECR; 5.223 sujets) évaluant l'endartérectomie carotidienne dans la sténose carotidienne asymptomatique (pas d'AIT dans le territoire carotidien ou d'AVC mineur dans les quelques mois qui précèdent). (Chambers 2006) L'étude a trouvé que l'endartérectomie carotidienne réduisait le risque d'AVC périopératoire, de décès, ou d'AVC ipsilatéral subséquent à un horizon de 3 à 4 ans, en comparaison avec le traitement médical seul (103/2596 [4%] avec endartérectomie versus 149/2627 [6%] avec traitement médical; RR 0,71, 95% IC 0,55 à 0,90; voir le commentaire ci-dessous).

Effets indésirables

Compte tenu de la faible prévalence de la sténose carotidienne sévère dans la population en général, il faut se préoccuper du fait que le dépistage et l'intervention chirurgicale chez les sujets asymptomatiques peuvent entraîner davantage d'AVC qu'ils n'en évitent. (Whitty 1998) La synthèse méthodique n'a fourni aucune information sur les effets indésirables. (Chambers 2006) Les séries de cas ont rapporté que le risque global de décès à 30 jours suite à l'endartérectomie carotidienne était de 1%, tandis que le risque d'AVC ou de décès à 30 jours consécutif à la chirurgie était de 3,8%. (Rothwell 2004a)

Commentaire

Bien que le risque d'AVC périopératoire ou de décès consécutif à la chirurgie carotidienne chez les sujets souffrant de sténose asymptomatique paraisse inférieur par rapport aux personnes atteintes de sténose symptomatique, le risque d'AVC ou de décès sans chirurgie chez les sujets asymptomatiques est faible. En conséquent, l'avantage absolu de la chirurgie est faible. Par ailleurs, pour la majorité des sujets, la balance entre les risques et les avantages de la chirurgie reste peu claire. (Chambers 2006) Une analyse de sous-groupe des données de deux ECR comparant l'endartérectomie au traitement médical chez des personnes souffrant de sténose carotidienne asymptomatique a montré qu'après un suivi moyen de 2 à 3 ans, les avantages de la chirurgie au niveau de l'AVC peuvent être supérieurs chez les hommes que chez les femmes (AVC chez les hommes : 69/1565 [4%] avec la chirurgie versus 38/1570 [2%] avec le traitement médical; OR 0,49, 95% IC 0,36 à 0,66; AVC chez les femmes : 46/820 [5,6%] avec la chirurgie versus 48/824 [5,8%] avec le traitement médical; OR 0,96, 95% IC 0,63 à 1,45). (Rothwell 2004b)

Il n'existe actuellement pas de preuves d'avantages chez les femmes après 5 ans. (Rothwell 2004b)

Recommandation: likely to be beneficial

3.1.2. Avis de l'expert

Remarque du jury: le guide de pratique de l'American Heart Association' a été mis à jour une nouvelle fois en 2011 (Brott 2011) et contient des recommandations actualisées à propos du traitement interventionnel dans la sténose carotidienne (angioplastie carotidienne et stenting, CAS). La version mise à jour est prise en compte.

Globalement et par rapport au **Meilleur traitement médical** (MTM), les recommandations suivantes peuvent être formulées en cas de sténose carotidienne asymptomatique :

Il n'y a aucune raison de s'écarter de la prévention classique du risque cardiovasculaire dans cette population. La prévention classique du risque cardiovasculaire doit cibler un abaissement de la pression artérielle en dessous de 140/90 mmHg (guide de pratique actualisé, Classe I Niveau de preuve: A), une diminution de la cholestérolémie LDL en dessous de 100 mg/dL (Classe IIa, Niveau de preuve B) et doit contenir la recommandation de sevrage tabagique (Classe I, Niveau de preuve B).

Sur la base des résultats de ces essais (SAPPHIRE 2008, CREST (Brott 2010)) et des guides de pratique actualisés communs de l'American Heart Association et de NICE concernant le **traitement interventionnel** de la sténose carotidienne, les recommandations suivantes peuvent être formulées :

Idéalement, un équipe de prestataires de soins - comprenant un radiologue ou un neuroradiologue interventionnel, un chirurgien vasculaire et un neurologue ou un médecin spécialement intéressé par l'AVC - devrait participer à la décision de sélection des patients qui doivent bénéficier d'une CAS plutôt que d'une CEA.

Si asymptomatique :

Ni la CEA ni la CAS ne peuvent être recommandées de manière générale chez les patients souffrant de sténose carotidienne asymptomatique. La sélection des patients asymptomatiques pour une CEA doit être orientée par une évaluation des comorbidités, de l'espérance de vie et d'autres facteurs individuels. Elle doit par ailleurs comprendre une confrontation sérieuse des risques et des avantages de la procédure en tenant compte des préférences du patient. Les mêmes règles d'orientation s'appliquent aux patients chez qui on envisage une CAS. Idéalement, les patients traités par une CAS doivent être enrôlés dans l'un des essais qui comparent la CEA ou la CAS au meilleur traitement médical chez ces patients.

3.1.3. Conclusion du jury

Le jury se rallie à l'avis de l'expert et aux guides de pratique.

(Des études sur l'intervention chirurgicale comparée au traitement médical optimal ont été réalisées dans les années '90. Dans l'intervalle, le traitement médical a évolué ! L'avantage de l'intervention chirurgicale est sans doute moindre)

3.1.3.1. Quels sont les arguments en faveur d'un traitement purement médicamenteux ou d'un traitement chirurgical (+ médicamenteux) ?

Dans la sténose carotidienne asymptomatique, ni la CAS ni la CEA ne sont préconisées. (Recommandation forte)

Une CEA/CAS chez des patients asymptomatiques ne peut être envisagé qu'après une évaluation des comorbidités, de l'espérance de vie et d'autres facteurs individuels, cette évaluation devant comprendre une confrontation sérieuse des risques et des avantages de la procédure en tenant compte des préférences du patient.

Par exemple, ce n'est qu'en cas de sténose supérieure à 70% chez les sujets masculins âgés de moins de 75 ans et d'anatomie favorable que l'endartérectomie carotidienne peut être envisagée si le risque chirurgical d'un AVC invalidant ou de décès est inférieur à 3%.

3.1.3.2. Dans cette indication, existe-t-il des particularités spécifiques pour le traitement médical versus la prévention cardiovasculaire primaire classique ?

Il n'y a aucune raison de s'écarter de la prévention classique du risque cardiovasculaire dans cette population. La prévention classique du risque cardiovasculaire doit cibler un abaissement de la pression artérielle en dessous de 140/90 mmHg (guide de pratique actualisé, Classe I Niveau de preuve: A), une diminution de la cholestérolémie LDL en dessous de 100 mg/dL (Classe IIa, Niveau

de preuve B) et doit contenir la recommandation de sevrage tabagique (Classe I, Niveau de preuve B).

L'acide acétylsalicylique à faible dose (ou le clopidogrel en cas d'intolérance à l'acide acétylsalicylique) doit être administré à tous les patients souffrant de sténose carotidienne, quels que soient les symptômes (European Society of Cardiology, Classe 1, Niveau B) (European Stroke Organisation, Classe II, Niveau B) (Recommandation forte).

3.2. Symptomatique (post AVC ou AIT)

- Quels sont les arguments pour préférer un traitement uniquement médical ou un traitement chirurgical (+ médical) ?
- Existe-t-il des particularités pour le traitement médical dans cette indication versus prévention secondaire (post-AVC) classique décrite au point 4 ?

3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.2.1.1. Guides de pratique

European Society of Cardiology

Traitement médical

Tous les patients présentant une sténose carotidienne doivent être traités au long cours avec une statine (Classe 1, Niveau C pour la sténose asymptomatique, Classe 1, Niveau B dans la sténose symptomatique).

L'acide acétylsalicylique à faible dose (ou le clopidogrel en cas d'intolérance à l'acide acétylsalicylique) doit être administré à tous les patients souffrant de sténose carotidienne, quels que soient les symptômes (Classe 1, Niveau B pour la sténose asymptomatique, Classe 1, Niveau A pour la sténose symptomatique).

La bithérapie antiplaquettaire avec l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel est recommandée pour les patients subissant une CAS.

Chirurgie

Sténose carotidienne symptomatique:

Meilleur traitement médical (MTM) versus techniques invasives : sténose carotidienne < 50%: MTM

Sténose carotidienne 50-69%: une revascularisation doit être envisagée + MTM (2a, A)

Sténose carotidienne 70-99%: une revascularisation est recommandée + MTM (1, A)

Occlusion de la carotide: MTM

CBO

Traitement médical

Pas de recommandations spécifiques pour la sténose carotidienne.

Chirurgie

Sténose carotidienne symptomatique:

Chez les patients ayant fait un AVC ischémique, un AIT ou une ischémie rétinienne et présentant une sténose carotidienne de 70-99%, l'endartérectomie carotidienne est efficace pour prévenir l'AVC récurrent. (Niveau 1, A1-A2)

Chez les sujets masculins ayant fait un AVC ischémique ou un AIT et présentant 50-70% de sténose carotidienne, l'endartérectomie est utile dans la prévention de l'AVC récurrent. (Niveau 1, A1-A2).

La chirurgie est inutile après 12 semaines.

Traitement médical

Les patients ayant fait un AVC ou un AIT qui subissent des procédures interventionnelles doivent également être soignés avec des traitements médicaux maximums.

Chirurgie

Sténose carotidienne symptomatique:

Chez les patients ayant récemment fait un AIT ou un AVC ischémique dans les 6 derniers mois et présentant une sténose carotidienne ipsilatérale sévère (70% à 99%), une CEA pratiquée par un chirurgien affichant une morbidité et une mortalité périopératoires < 6% (Classe I, Niveau de preuve A) est recommandée.

Chez les patients ayant récemment fait un AIT ou un AVC ischémique dans les 6 derniers mois et présentant une sténose carotidienne ipsilatérale modérée (50% à 69%), la CEA est recommandée, en fonction de facteurs spécifiques au patient, notamment l'âge, le sexe, les comorbidités et la sévérité des symptômes initiaux (Classe I, Niveau de preuve A). Lorsque le degré de sténose est <50%, il n'y a pas d'indication pour la CEA (Classe III, Niveau de preuve A)

European Stroke Organisation

Traitement médical

L'acide acétylsalicylique à faible dose est recommandé chez les patients présentant une sténose asymptomatique de la carotide interne > 50% afin de réduire leur risque d'événements vasculaires (Classe II, Niveau B).

Chirurgie

Sténose carotidienne symptomatique:

La CEA est recommandée chez les patients présentant une sténose de 70–99% (Classe I, Niveau A). La CEA ne doit être pratiquée que dans des centres affichant un taux de complications périopératoires (tous les AVC et les décès) inférieur à 6% (Classe I, Niveau A).

Selon la recommandation, la CEA peut être indiquée chez certains patients présentant une sténose de 50–69%; les sujets de sexe masculin présentant des symptômes hémisphériques très récents étant les plus susceptibles d'en retirer un avantage (Classe III, Niveau C). La CEA dans le cas d'une sténose de 50–69% ne doit être pratiquée que dans des centres affichant un taux de complications périopératoires (tous les AVC et les décès) inférieur à 3 % (Classe I, Niveau A).

La CEA n'est pas recommandée chez les patients souffrant de sténose inférieure à 50% (Classe I, Niveau A)

Conclusions des guides de pratique : sténose carotidienne

Dans la sténose carotidienne symptomatique (AIT ou AVC au cours des six derniers 6 mois) de 50-69%, la chirurgie doit être envisagée. La chirurgie est recommandée pour la sténose symptomatique de 70-99%. La chirurgie n'est pas indiquée dans le cas d'une sténose < 50% ou proche de l'occlusion.

Tous les patients souffrant de sténose carotidienne symptomatique et asymptomatique doivent recevoir un traitement antiplaquettaire au long cours (acide acétylsalicylique à faible dose) et un traitement par statine (European Society of Cardiology).

3.2.1.2. Etudes

3.2.1.2.1. Endartérectomie carotidienne + traitement médicamenteux versus traitement médicamenteux seul en cas de sténose carotidienne symptomatique (méta-analyse Rerkasem 2011: ECST 1998, NASCET 1991, Mayberg 1991 (VACSP))

Ces 3 études montrent un avantage certain de l'endartérectomie plus traitement médicamenteux chez les patients présentant une sténose symptomatique de 70 à 99% (mesure NASCET), par rapport au traitement médicamenteux seul. Il faut opérer 6 patients pour éviter un AVC ischémique dans le territoire carotidien ipsilatéral, un AVC ou un décès périopératoire sur une période de suivi de 5 ans.

L'avantage d'une intervention est plus élevé chez les hommes âgés (>75 ans) et en cas d'intervention effectuée rapidement (<2 semaines) après l'apparition des symptômes. Ces résultats s'appliquent aux centres ayant un risque opératoire de complications inférieur à 7%. L'avantage est moins important au niveau des sténoses de 50 à 69% (NNT= 22 après 5 ans).

Aucun avantage n'a été démontré pour les autres degrés de sténose.
(GRADE B)

3.2.1.2.2. Pontage intra-extracrânien + traitement médicamenteux versus traitement médicamenteux seul en cas d'occlusion carotidienne symptomatique (Powers 2011, COSS)

Cette étude montre qu'une chirurgie sous la forme d'un pontage extracrânien-intracrânien en plus d'une approche médicamenteuse n'offre pas d'avantage supplémentaire par rapport à une approche médicamenteuse seule chez les patients présentant une occlusion symptomatique récente de la carotide interne.
(GRADE B)

3.2.1.2.3. Traitement endovasculaire + médicamenteux versus traitement médicamenteux seul en cas de sténose carotidienne (a)symptomatique (Ederle 2009, CAVATAS)

Cette étude de faible qualité ne montre pas de plus-value d'une intervention endovasculaire (angioplastie avec ou sans stent) comparativement à une médication seule chez les patients qui n'entraient pas en ligne de compte pour une endartérectomie de la carotide.
(GRADE C (très faible))

3.2.1.3. Clinical evidence

3.2.1.3.1. Endartérectomie carotidienne

L'endartérectomie carotidienne réduit efficacement le risque d'AVC chez des personnes dont la sténose carotidienne est supérieure à 50%, n'est pas efficace chez des personnes présentant une sténose carotidienne de 30% à 49%, et augmente le risque d'AVC chez des personnes dont la sténose est inférieure à 30%. Toutefois, cette intervention ne semble pas efficace chez des personnes proches de l'occlusion.
Recommandation: beneficial.

3.2.1.3.2. L'angioplastie transluminale percutanée de la carotide, l'angioplastie transluminale percutanée de la carotide + stenting, ou l'angioplastie transluminale vertébrale percutanée de la carotide

Nous avons trouvé des preuves insuffisantes pour juger de l'efficacité théorique de l'angioplastie transluminale percutanée de la carotide, de l'angioplastie transluminale percutanée de la carotide + stenting, ou de l'angioplastie transluminale vertébrale percutanée de la carotide chez des personnes ayant fait récemment un AIT ou une sténose carotidienne ou vertébrale récente.
Recommandation: unknown effectiveness

3.2.1.3.3. Traitements pour abaisser la pression artérielle

Les traitements pour abaisser la pression artérielle sont efficaces pour réduire le risque d'événements vasculaires graves chez des personnes avec un antécédent d'AVC ou d'AIT.
La réduction de la pression artérielle semble bénéfique, quel que soit le type d'événement cérébrovasculaire qualifiant (ischémique ou hémorragique). Peu importe même que les sujets soient hypertendus ou pas.
Un abaissement agressif de la pression artérielle ne doit pas être envisagé chez des personnes présentant une sténose aiguë des carotides ou des artères vertébrales, en raison du risque de déclenchement accéléré d'un AVC.

Recommandation: beneficial

3.2.2. Avis de l'expert

Comme le disent très justement les recommandations mentionnées dans l'étude de la littérature, tous les patients présentant une sténose carotidienne symptomatique ou asymptomatique doivent recevoir au long cours un traitement antiplaquettaire (acide acétylsalicylique à faible dose) et une statine. Il convient de noter que l'avantage des antiplaquetitaires n'a pas été établi chez les patients présentant une sténose asymptomatique. Cela étant, ces derniers pouvant aussi potentiellement souffrir d'infarctus du myocarde ou d'autres événements cardiovasculaires, le traitement antiplaquettaire est recommandé de manière générale pour tous les patients présentant une sténose carotidienne (guides de pratique actualisés précités).

Tous les patients présentant une sténose carotidienne doivent recevoir le meilleur traitement médical (MTM), qui ne doit pas uniquement inclure le traitement par une statine, mais aussi le traitement de l'hypertension, de même que le sevrage tabagique.

Un traitement antihypertenseur doit être recommandé chez les patients souffrant d'hypertension et de sténose carotidienne asymptomatique afin de maintenir la pression artérielle en dessous de 140/90 mmHg (guides de pratique actualisés précités). Bien que l'avantage du traitement ciblant une pression artérielle spécifique n'ait pas été évalué dans un essai randomisé, un traitement antihypertenseur devrait également être indiqué chez les patients souffrant d'hypertension et de sténose carotidienne symptomatique.

Il convient de recommander à tous les patients présentant une sténose carotidienne extracrânienne d'arrêter de fumer.

Le traitement par une statine doit réduire le cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité) sous la barre des 100 mg/dL chez tous les patients présentant une sténose carotidienne. Chez les patients qui ne tolèrent pas les statines, un traitement visant à abaisser le cholestérol LDL à base de chélateurs des acides biliaires et/ou niacine doit être envisagé. Chez les patients présentant une sténose carotidienne symptomatique, des essais thérapeutiques avec une dose supérieure de statine et/ou des statines plus puissantes doivent être envisagés pour abaisser la cholestérolémie LDL jusqu'à un niveau proche de ou inférieur à 70 mg/dL.

Globalement et par rapport au **Meilleur traitement médical** (MTM), les recommandations suivantes peuvent être formulées en cas de sténose carotidienne symptomatique :

Outre la prévention secondaire classique, un traitement par une statine plus agressive visant à abaisser la cholestérolémie LDL en dessous de 70 mg/dL peut être envisagé.

Au cours de ces dernières années, l'**angioplastie carotidienne avec stenting (CAS)** a été de plus en plus pratiquée en tant que traitement de remplacement de la chirurgie chez les patients souffrant de sténose carotidienne symptomatique et asymptomatique. Plusieurs essais de grande envergure comparant la CEA à la CAS ont été effectués (les essais pertinents ont été mis en évidence).

Chez les patients souffrant de sténose carotidienne symptomatique:

- Kentucky (Brooks 2001, Brooks 2004)
- Wallstent (Alberts 1997)
- **SPACE** (Eckstein 2008)
- **EVA-3S** (Mas 2006)
- **ICSS** (ICSS 2010)

Et dans les populations de patients mixtes (autrement dit, les patients souffrant de sténose carotidienne symptomatique ou asymptomatique):

- SAPHIRE (Yadav 2004)
- **CREST** (Brott 2010)

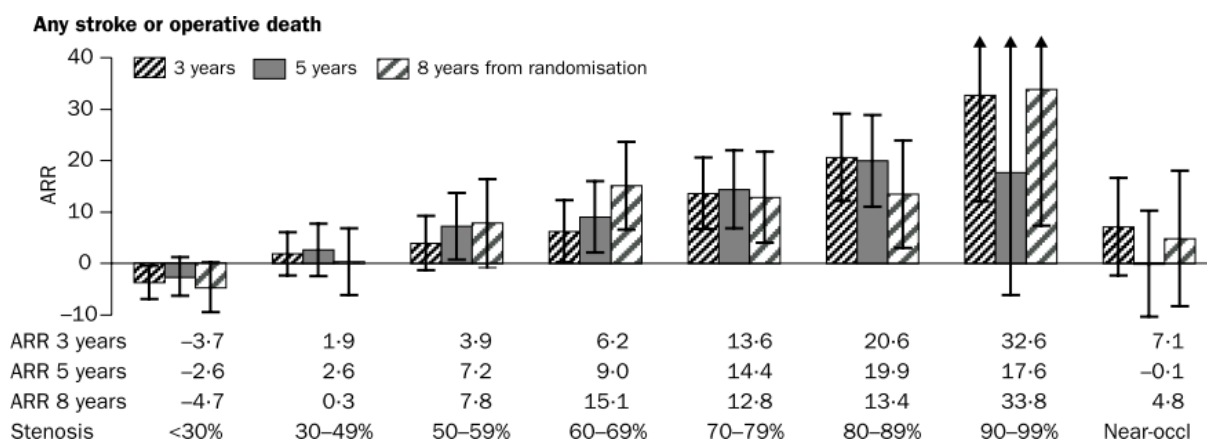
Ces essais ont été résumés en détail dans les guides de pratique actualisés précités, de même que par le National Institute for Health and Clinical Excellence (orientation en matière de procédure interventionnelle du NICE 389, date de publication : avril 2011). En bref, ces essais ont montré que la

CAS est associée à un taux supérieur d'AVC périprocédural par rapport à la CEA, tandis que le nombre d'infarctus du myocarde tend à être plus élevé après une CEA par rapport à la CAS. Dans l'analyse combinée des trois essais européens (SPACE, EVA-3S et ICSS), de même que dans l'essai CREST, il y avait un résultat différentiel basé sur l'âge du patient qui favorisait la CAS chez les patients âgés de moins de 70 ans et la CEA chez ceux de plus de 70 ans. A ce jour, la CAS n'a pas été comparée au meilleur traitement médical.

Sur la base des résultats de ces essais et des guides de pratique actualisés de la 'American Heart Association' et de NICE, pour le **traitement interventionnel** de la sténose carotidienne, les recommandations suivantes peuvent être formulées :

Idéalement, un équipe de prestataires de soins - comprenant un radiologue ou un neuroradiologue interventionnel, un chirurgien vasculaire et un neurologue ou un médecin spécialement intéressé par l'AVC - devrait participer à la décision de sélection des patients qui doivent bénéficier d'une CAS plutôt que d'une CEA.

Analyse des données sommées – Degré de sténose



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;361:107-116

Si symptomatique :

Les patients présentant un risque chirurgical moyen à faible qui font un AVC ischémique non invalidant ou présentent des symptômes ischémiques cérébraux transitoires, y compris des événements hémisphériques ou une amaurose fugace, dans les 6 mois précédents (patients symptomatiques) doivent subir une CEA dans le cas où le diamètre de la lumière de l'artère carotide ipsilatérale est réduit de plus de 70%, cette réduction étant documentée par une imagerie non invasive, ou de plus de 50% tel que documenté par une angiographie par cathéter, avec un taux anticipé d'AVC périopératoire ou de mortalité inférieur à 6%.

La CAS peut être envisagée en tant que solution de remplacement à la CEA chez les patients symptomatiques exposés à un risque moyen ou faible de complications associées à l'intervention endovasculaire, dans le cas où le diamètre de la lumière de l'artère carotide interne est réduit de plus de 70%, cette réduction étant documentée par une imagerie non invasive, ou de plus de 50% tel que documenté par une angiographie par cathéter, avec un taux anticipé d'AVC périopératoire ou de mortalité inférieur à 6%.

3.2.3. Conclusion du jury

3.2.3.1. Quels sont les arguments plaçant en faveur du seul traitement médical ou d'un traitement chirurgical (+ médicamenteux) ?

Tous les patients présentant une sténose carotidienne doivent prendre à vie des antiagrégants (acide acétylsalicylique à faible dose) ainsi que des statines. (Recommandation forte)

En outre, tous les patients doivent avoir une tension artérielle < 140/90 et arrêter de fumer. (Recommandation forte)

La chirurgie est indiquée en cas de sténose comprise entre 70 et 99%. (Recommandation forte)

La chirurgie peut être envisagée en cas de sténose comprise entre 50 et 69%, surtout chez les sujets masculins et en cas de symptomatologie d'apparition récente. (Recommandation faible)

La chirurgie n'est pas indiquée dans une sténose <50% ou 'proche de l'occlusion'. (Recommandation forte)

L'endartérectomie carotidienne (CEA) est indiquée (Recommandation forte)

- Dans la mesure où l'état clinique du patient autorise une intervention
- Le plus vite possible (< 2 semaines)
- Peut se justifier dans les 6 mois qui suivent un AVC ou un AIT (amaurose fugace comprise)
- Dans le cas où le diamètre de la lumière de l'artère carotide interne ipsilatérale est réduit de 70% ou de plus 70 %, cette réduction étant documentée par une imagerie non invasive.
- Et à condition que le risque d'AVC ou de mortalité périopératoire est inférieur à 6% (autrement dit dans les centres où les AVC et la mortalité périopératoires sont inférieurs à 6%)

L'angioplastie carotidienne avec stenting (CAS) peut constituer une solution de remplacement de la CEA, à condition que le risque d'une intervention endovasculaire soit bas. De la seule étude disponible (Ederle 2009, CAVATAS) de faible qualité, il ressort que cette prise en charge endovasculaire (angioplastie avec ou sans stenting) n'apporte aucun avantage par rapport à l'approche médicamenteuse seule.

3.2.3.2. Dans cette indication, y-a-t-il des particularités spécifiques pour le traitement médical versus la prévention secondaire classique (post AVC), comme cela est décrit au point 4 ?

L'étude de la littérature n'apporte que peu d'éléments : une réduction agressive de la pression artérielle n'est pas recommandée en cas de sténose aiguë de la carotide ou de l'artère vertébrale.

Les experts précisent les particularités suivantes :

- Antihypertenseurs : également en cas de sténose carotidienne importante
- Le traitement par une statine doit réduire le cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité) sous la barre des 100 mg/dL chez tous les patients présentant une sténose carotidienne. Chez les patients qui ne tolèrent pas les statines, un traitement visant à abaisser le cholestérol LDL à base de chélateurs des acides biliaires et/ou de niacine doit être envisagé (Classe IIa, Niveau de preuve B). En outre, en prévention secondaire, un traitement plus agressif par une statine visant à réduire la cholestérolémie LDL sous les 70 mg/dL peut être envisagé (Niveau de preuve B).

Les arguments sont insuffisants pour que le jury s'écarte de la prévention secondaire classique :

- Statines (Cholestérolémie LDL < 100 mg/dL)
- Antihypertenseurs
- Sevrage tabagique

4. Post AVC (accident vasculaire cérébral) ou AIT (accident ischémique transitoire)

Introduction

Les sujets avec des antécédents d'AVC ou d'AIT sont exposés à un risque élevé pour tous les événements vasculaires, notamment l'infarctus du myocarde (IM), mais sont particulièrement à risque d'un AVC subséquent (environ 10% au cours de la première année et environ 5% pour chaque année par la suite).

Dans ce contexte, la prévention réside dans la prise en charge à long terme des sujets avec un antécédent d'AVC ou d'AIT de même que des personnes à haut risque d'AVC pour d'autres raisons, notamment ceux qui souffrent de FA.

Les facteurs de risque de l'AVC incluent : des antécédents d'AVC ou d'AIT, le fait d'avancer en âge, l'hypertension, le diabète, le tabagisme et l'embolie associées à de la FA, des valves cardiaques artificielles ou un IM.

4.1. Antiagrégants plaquettaires (hors FA)

- **Quels sont les traitements antiagrégants efficaces post AVC ou AIT et quelle est leur sécurité ?**
- **Quelles sont les associations d'antiagrégants entre eux ou d'antiagrégants avec d'autres médicaments (particulièrement les anticoagulants) qui sont à recommander ou à éviter ?**
- **Quelles sont l'efficacité et la sécurité comparatives ?**

4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1.1. Guides de pratique

SIGN

Prévention secondaire - Traitement antithrombotique :

L'acide acétylsalicylique à faible dose (75 mg/jour) et le dipyridamole (200 mg à libération prolongée à raison de deux prises quotidiennes) doivent être prescrits après un AVC ischémique ou un AIT pour la prévention secondaire des événements vasculaires (A). Le clopidogrel (75 mg/jour) en monothérapie doit être envisagé en tant qu'alternative à l'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole après un AVC ischémique ou un AIT pour la prévention secondaire des événements vasculaires. L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel n'est pas recommandée dans la prévention secondaire au long cours des AVC ischémiques ou des AIT (A).

CBO

Prévention secondaire - Traitement antithrombotique :

Après un AIT ou un AVC ischémique non invalidant (sans qu'aucune source cardiaque de l'embolie soit mise en évidence), les patients sont éligibles pour un traitement combiné associant l'acide acétylsalicylique (30-100 mg) et le dipyridamole (2 x 200 mg/jour à libération prolongée) (sur la base des conclusions de niveau 1).

Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research

Prévention secondaire - Traitement antithrombotique :

L'association de l'acide acétylsalicylique et du dipyridamole à libération prolongée montre une efficacité théorique accrue par rapport à l'acide acétylsalicylique en monothérapie dans la prévention de l'AVC récurrent ou d'autres événements vasculaires (A, 1+).

Chez les patients victimes d'un AVC ischémique non cardio-embolique ou d'un accident ischémique transitoire, un traitement antiagrégant avec de l'acide acétylsalicylique (100-300 mg/jour), l'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole à libération prolongée (50 et 400 mg/jour), du triflusal (600 mg/jour) ou du clopidogrel (75 mg/jour) est recommandé (A, 1++). L'utilisation à long terme de l'acide acétylsalicylique associé au clopidogrel n'est pas recommandée en raison du risque majoré de complications hémorragiques (A, 1++)

American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

Prévention secondaire - Traitement antithrombotique :

Chez les patients victimes d'un AVC ischémique non cardio-embolique ou d'un AIT, les antiplaquettaires sont recommandés plutôt qu'une anticoagulation orale pour abaisser le risque d'AVC récurrent et d'autres événements cardiovasculaires (Classe I, Niveau de preuve A). L'acide acétylsalicylique (50 à 325 mg/jour), l'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole à libération prolongée et le clopidogrel constituent des options acceptables pour le traitement initial (Classe IIa, Niveau de preuve A). Par comparaison avec l'acide acétylsalicylique en monothérapie, tant l'association de l'acide acétylsalicylique avec du dipyridamole à libération prolongée qu'avec le clopidogrel constituent des options sûres. L'association de l'acide acétylsalicylique et du dipyridamole à libération prolongée est proposée au lieu de l'acide acétylsalicylique en monothérapie (Classe IIa, Niveau de preuve A), tandis que le clopidogrel peut être envisagé plutôt que l'acide acétylsalicylique en monothérapie (Classe IIb, Niveau de preuve B) sur la base d'essais par comparaison directe. L'adjonction de l'acide acétylsalicylique au clopidogrel augmente le risque d'hémorragie et n'est pas préconisée en routine chez les patients ayant fait un AVC ischémique ou un AIT (Classe III, Niveau de preuve A). Dans le cas des patients victimes d'un AVC ischémique sous traitement par l'acide acétylsalicylique, il n'y a pas de preuves selon lesquelles une augmentation de la dose d'acide acétylsalicylique procure un avantage supplémentaire.

National Stroke Foundation Australia

Prévention secondaire - Traitement antithrombotique :

Un traitement antiplaquettaire au long cours doit être prescrit à tous les sujets victimes d'AVC ischémiques ou d'AIT qui ne reçoivent pas de traitement anticoagulant (A). L'acide acétylsalicylique à faible dose et le dipyridamole à libération prolongée ou le clopidogrel en monothérapie doivent être prescrits à tous les sujets victimes d'AVC ischémiques ou d'AIT, en tenant compte des comorbidités des patients (A). L'acide acétylsalicylique en monothérapie peut être utilisé, en particulier chez les personnes qui ne tolèrent pas l'acide acétylsalicylique associée au dipyridamole ou au clopidogrel (A). L'association de l'acide acétylsalicylique avec le clopidogrel n'est pas recommandée dans la prévention secondaire des pathologies vasculaires cérébrales chez des personnes n'ayant pas de coronaropathie aiguë ou de stent récemment placé (A).

European Stroke Organization

Prévention secondaire - Traitement antithrombotique :

Les patients chez qui l'anticoagulation n'est pas requise doivent recevoir un traitement antiplaquettaire (Classe I, Niveau A). Si possible, l'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole, ou encore le clopidogrel en monothérapie doivent être administrés. Autres possibilités : l'acide acétylsalicylique en monothérapie ou le triflusal en monothérapie (Classe I, Niveau A) L'association de l'acide

acétylsalicylique avec le clopidogrel n'est pas recommandée chez les patients ayant récemment fait un accident vasculaire cérébral ischémique, sauf chez les patients présentant des indications spécifiques (par exemple, une angine de poitrine instable ou un IM sans onde Q, ou encore une stenting récent); le traitement doit être administré jusqu'à 9 mois après l'événement (Classe I, Niveau A).

Conclusion des guides de pratique (Prévention secondaire de l'AVC)

Tous les patients doivent recevoir un traitement médical avec un antithrombotique, un hypolipidémiant et un antihypertenseur. L'association d'acide acétylsalicylique à faible dose (75 mg/jour) + dipyridamole (200 mg à libération prolongée, deux prises quotidiennes) constitue le choix privilégié pour le traitement antithrombotique dans quatre guides de pratique sur six. Les deux autres guides de pratique considèrent le clopidogrel comme un choix équivalent.

4.1.1.2. Clinical evidence

4.1.1.2.1. Interventions

Les traitements antiplaquettaires comme alternatives à l'acide acétylsalicylique : comparée avec l'acide acétylsalicylique en monothérapie, l'addition de dipyridamole à l'acide acétylsalicylique présente des avantages en termes de réduction de la fréquence d'événements vasculaires composites et de l'AVC ; il n'y a aucune preuve selon laquelle un autre traitement en monothérapie présente des avantages majeurs par rapport à l'acide acétylsalicylique en monothérapie.

4.1.1.2.2. Points clés

Le traitement antiplaquettaire réduit de manière efficace le risque d'AVC chez des personnes avec un antécédent d'AVC ou d'AIT.

L'acide acétylsalicylique à haute dose (500–1500 mg/jour) paraît aussi efficace que l'acide acétylsalicylique à faible dose (75–150 mg/jour), bien qu'il puisse augmenter les effets indésirables gastro-intestinaux.

Par comparaison avec l'acide acétylsalicylique en monothérapie, l'adjonction de dipyridamole à l'acide acétylsalicylique est bénéfique pour réduire les critères d'évaluation vasculaires combinés et l'AVC. La réduction du risque paraît supérieure avec le dipyridamole à libération prolongée par rapport à la même molécule en libération immédiate.

Le risque net d'AVC récurrent ou d'événement hémorragique majeur est similaire avec le clopidogrel et avec l'acide acétylsalicylique associé au dipyridamole.

Le traitement par antiagrégants plaquettaires est plus efficace que le placebo ou l'absence de traitement par antiagrégants plaquettaires pour réduire le nombre d'événements vasculaires graves (AVC, IM) chez les personnes ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT.

Schémas antiplaquettaires alternatifs à l'acide acétylsalicylique

Les thiényridines versus acide acétylsalicylique.

Nous ne savons pas si les thiényridines (ticlopidine ou clopidogrel) sont plus efficaces que l'acide acétylsalicylique pour réduire le risque d'événements vasculaires graves (AVC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire) chez les personnes avec des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) (low-quality evidence).

L'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique versus acide acétylsalicylique en monothérapie.

L'association clopidogrel et acide acétylsalicylique augmente le pourcentage d'hémorragies graves et n'est pas plus efficace pour réduire le risque d'infarctus du myocarde (IM), d'AVC ou de décès d'origine cardiovasculaire à 28 mois (le critère d'évaluation composite principal) chez les personnes

ayant subi un accident ischémique cérébral, un AIT, présentant des symptômes cliniques évidents de maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque multiples, y compris des antécédents d'AVC ou d'AIT (moderate-quality evidence).

L'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique versus clopidogrel en monothérapie.

L'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique augmente le pourcentage d'hémorragies graves et n'est pas plus efficace pour réduire le risque d'accident ischémique cérébral, d'IM, de décès d'origine vasculaire ou de nouvelle hospitalisation pour ischémie aiguë à 18 mois (critère d'évaluation composite principal) chez les personnes ayant récemment souffert d'accident ischémique cérébral ou d'AIT (high-quality evidence).

L'association de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique versus acide acétylsalicylique en monothérapie.

L'association de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique est plus efficace pour réduire les événements vasculaires graves (AVC, IM, décès d'origine vasculaire) chez les personnes ayant des antécédents d'accident ischémique cérébral ou d'AIT (moderate-quality evidence).

L'association de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique versus clopidogrel.

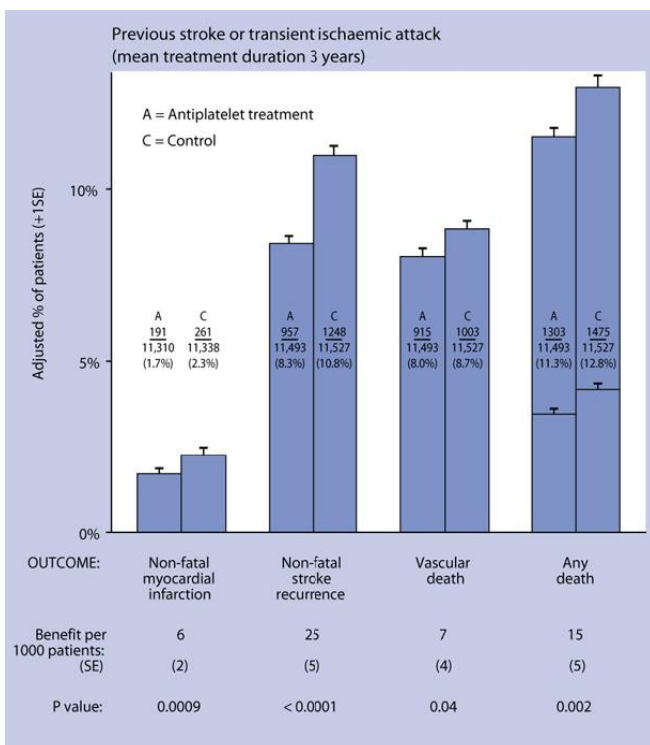
L'association de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique semble être aussi efficace que le clopidogrel pour réduire les événements vasculaires graves (AVC, IM et décès d'origine vasculaire) chez les personnes ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (moderate-quality evidence).

Triflusal versus acide acétylsalicylique.

Le triflusal semble être aussi efficace pour réduire les accidents ischémiques cérébraux, les IM ou les décès d'origine vasculaire (critère d'évaluation principal) chez les personnes ayant des antécédents d'accident ischémique cérébral ou d'AIT (moderate-quality evidence).

Acide acétylsalicylique à haute dose versus acide acétylsalicylique à faible dose

Il est possible que l'acide acétylsalicylique à dose élevée augmente le risque de troubles du tractus gastro-intestinal supérieur et que ces doses ne soient pas plus efficaces pour prévenir des événements cardiovasculaires graves chez les personnes ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (very low-quality evidence).



Effets absolus du traitement antiplaquettaire sur divers critères dans 21 études chez des personnes avec un antécédent d'AVC (présupposé ischémique) d'AIT. Les colonnes montrent les risques absolus

sur 3 ans pour chaque critère. Les barres d'erreur représentent les écarts-types. Dans la colonne 'any death', les morts non vasculaires sont représentées par des lignes horizontales inférieures.

4.1.1.3. Etudes cliniques

4.1.1.3.1. Antiagrégants versus placebo/contrôle (méta-analyse ATTC 2002: AITA Fields 1997-98, Reuther 1978, Canadian Co-op 1978, Toulouse-TIA Guiraud-Chaumeil 1982, AICLA Bousser 1983, Danish Co-op Sorensen 1983, Britton 1987, Danish low-dose Boysen 1988, ESPS-1 1990, UK-TIA 1991, Stroke Acheson 1969, Memphis Robertson 1975, Blakely-stroke 1979, CATS Gent 1989, Gent-stroke 1985, Ross Russell 1985, Birmingham B Roden 1981, Charing Cross Gawel 1982, McKenna-III Graham 1987, SALT 1991, Diener ESPS-2 1996)

Les antiagrégants ont été largement étudiés chez des patients sans FA ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. La plupart de ces études ont été réalisées avec l'acide acétylsalicylique seul ou en association. Les antiagrégants se sont montrés efficaces en termes de prévention des événements cardiovasculaires, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'AVC. Le traitement de 1.000 patients pendant 3 ans permet d'éviter 36 événements cardiovasculaires. La mortalité a également été significativement moins élevée dans les groupes traités avec des antiagrégants.
(GRADE A)

Chez les patients traités avec des antiagrégants, on a constaté une incidence majorée des hémorragies extracrâniennes majeures. Le traitement de 1.000 patients pendant 1 an a été lié à 1 à 2 hémorragies majeures de plus que dans le groupe témoin.

4.1.1.3.2 Acide acétylsalicylique à faible dose versus placebo/contrôle (SALT 1991, Diener 1996)

L'acide acétylsalicylique 50-75 mg/jour est plus efficace que le placebo dans la prévention de la récurrence de l'AVC chez les patients sans FA ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. La mortalité totale et l'incidence de l'IAM n'ont pas baissé de façon significative.
(GRADE A)

L'acide acétylsalicylique provoque une incidence plus élevée d'hémorragies que le placebo. Le Répertoire Commenté des Médicaments (CBIP 2012) mentionne comme principaux effets indésirables de l'acide acétylsalicylique: une irritation locale de la muqueuse gastrique, des réactions d'hypersensibilité et des problèmes de saignements.

4.1.1.3.3. Antiagrégants entre eux

4.1.1.3.3.1. Thiényridine (ticlopidine ou clopidogrel) versus acide acétylsalicylique (Sudlow 2009)

Les thiényridines montrent une supériorité statistiquement significative sur l'acide acétylsalicylique en termes de prévention des AVC ischémiques chez les patients qui ont déjà fait un AVC ou un AIT; l'avantage clinique est cependant limité. Pour ce qui est de la prévention des AVC hémorragiques, aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes. Au niveau du critère d'évaluation combiné de tous les AVC et de l'AVC, infarctus du myocarde ou mortalité par maladie vasculaire, aucune différence significative n'a été trouvée pour la prévention secondaire entre thiényridines et acide acétylsalicylique.
(GRADE B)

Les effets indésirables des thiényridines ou de l'acide acétylsalicylique chez les patients qui ont des antécédents d'AVC/AIT n'ont pas été étudiés séparément.

4.1.1.3.3.2. Clopidogrel versus acide acétylsalicylique (CAPRIE 1996)

La conclusion repose sur les résultats de l'étude CAPRIE, à laquelle ont participé, au total, 19.185 patients ayant fait un AVC ischémique récent ou un infarctus du myocarde récent ou une artérite

périphérique symptomatique. Un avantage limité a été trouvé pour le clopidogrel 75 mg/jour versus acide acétylsalicylique 325 mg/jour au niveau de l'ensemble de la population de l'étude pour le critère d'évaluation combiné AVC ischémique, IAM ou mortalité vasculaire (5,32% events/an versus 5,83% events/an). Dans le sous-groupe des 6.431 patients avec un AVC ischémique récent, aucun avantage du clopidogrel versus l'acide acétylsalicylique n'a été démontré, ni au niveau du critère principal d'évaluation combiné, ni au niveau d'aucun des critères d'évaluation secondaires.
(GRADE B)

En ce qui concerne les effets indésirables, on ne dispose que de données sur l'ensemble du groupe des patients souffrant d'artériopathie athérosclérotique à risque élevé. Il ressort de ces résultats que l'acide acétylsalicylique ne provoque pas significativement plus d'hémorragies que le clopidogrel, à l'exception des hémorragies gastro-intestinales. Il y a cependant significativement plus d'éruptions cutanées et de diarrhées sous clopidogrel. Chez les patients qui ont reçu l'acide acétylsalicylique, les nausées et des valeurs anormales aux tests hépatiques ont été plus fréquentes que chez les patients sous clopidogrel.

4.1.1.3.3.3. Clopidogrel + acide acétylsalicylique versus clopidogrel (Diener 2004)

Chez les patients ayant récemment fait un AVC ou un AIT et à risque cardiovasculaire élevé, l'ajout de 75 mg/jour d'acide acétylsalicylique au traitement de clopidogrel 75 mg/jour n'a pas mené à une diminution des accidents cardiovasculaires comparativement à du clopidogrel 75 mg/jour en monothérapie. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes, ni au niveau du critère principal d'évaluation composite (AVC ischémique, IMA, mortalité vasculaire, ou admission hospitalière pour ischémie aiguë), ni au niveau des critères d'évaluation secondaires.
(GRADE A)

Chez les patients traités par traitement combiné, on a constaté une augmentation significative de l'incidence des hémorragies majeures et mineures et du nombre des hémorragies cérébrales.

4.1.1.3.3.4. Dipyridamole + acide acétylsalicylique versus acide acétylsalicylique (Verro 2008 (incl. ESPRIT!!), Uchiyama 2011, ESPRIT 2006, Diener 1996) (conclusions basées sur Verro 2008 et Uchiyama 2011)

L'association de dipyridamole plus acide acétylsalicylique est plus efficace que l'acide acétylsalicylique seul (dose médiane 75 mg/jour) dans la prévention de la récurrence d'AVC chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. L'incidence totale des événements cardiovasculaires a été significativement moins élevée dans le groupe traité avec cette association. Pour ces deux critères d'évaluation, la réduction du risque absolu a été de 2% environ. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude japonaise publiée récemment dans laquelle aucune différence significative n'a été trouvée entre l'association et l'acide acétylsalicylique en monothérapie (50 mg/jour).
(GRADE B)

Aucune différence significative n'a été trouvée entre l'association et la monothérapie en ce qui concerne l'incidence des hémorragies.

Remarque du jury : La méta-analyse de Verro 2008 montre un RR significatif seulement pour le dipyridamole à libération prolongée (ESPS-2 & ESPRIT)

4.1.1.3.3.5. Dipyridamole + acide acétylsalicylique versus clopidogrel (Sacco 2008)

L'association dipyridamole – aspirine n'est pas statistiquement meilleure que le clopidogrel pour la prévention des AVC (totaux, ischémiques) et des infarctus du myocarde chez des patients qui ont fait récemment un AVC ou un AIT. Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre les 2 traitements en ce qui concerne la mortalité vasculaire, la mortalité globale et le critère combiné (AVC, infarctus du myocarde, mortalité vasculaire). Seul le pourcentage d'insuffisance cardiaque est significativement légèrement augmenté dans le groupe clopidogrel.
(GRADE B)

En ce qui concerne les événements hémorragiques majeurs, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les 2 traitements bien qu'une incidence significativement augmentée des hémorragies intracrâniennes ait été notée avec l'association dipyridamole-aspirine comparée au clopidogrel.

4.1.1.3.3.6. Clopidogrel versus ticlopidine (Uchiyama 2009)

Chez des patients ayant déjà fait un AVC, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les traitements clopidogrel et ticlopidine en termes de prévention d'AVC, d'autres événements vasculaires et de mortalité.

(GRADE B)

En ce qui concerne la sécurité, la fréquence des hémorragies majeures est comparable. Cependant, le clopidogrel est mieux toléré que la ticlopidine : plus d'effets indésirables tels que des altérations hématologiques (neutropénie, leucopénie, thrombocytopenie) et un dysfonctionnement hépatique (symptômes et/ou valeurs élevées des enzymes hépatiques) ont été observés avec la ticlopidine.

4.1.1.3.4 Acide acétylsalicylique à dose élevée versus faible dose (Dutch TIA 1991, UK-TIA 1991)

La comparaison entre une dose élevée versus une faible dose d'acide acétylsalicylique n'a été étudiée que de manière limitée chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Les 2 études disponibles ont comparé des doses très différentes (1200 versus 300 mg/jour et 325 versus 30 mg/jour). Aucune de ces deux études n'a trouvé de différence significative en termes d'efficacité entre une dose élevée et une faible dose d'acide acétylsalicylique.

(GRADE C)

Aucune différence significative n'a été trouvée entre une dose élevée et une faible dose d'acide acétylsalicylique en ce qui concerne les hémorragies majeures et mineures. Les autres effets indésirables n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique.

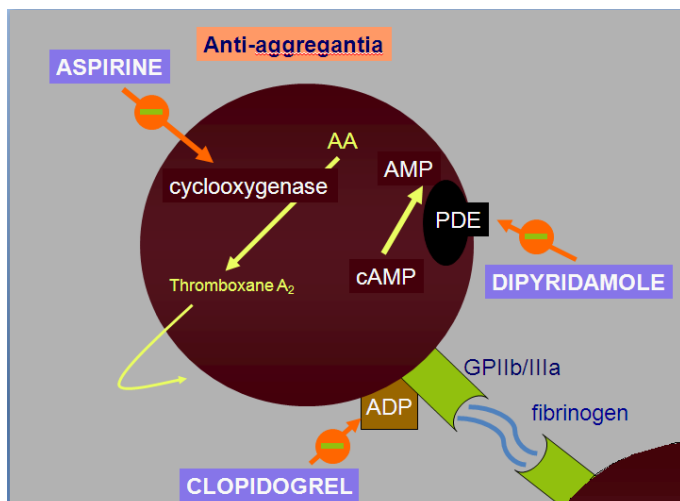
Clinical Evidence conclut ainsi sur la base des études réalisées sur des sujets présentant un risque cardiovasculaire élevé:

Clinical guide

L'acide acétylsalicylique à raison de 75 mg par jour semble aussi efficace que des doses de 325 mg par jour ou plus. Des études d'observation ont laissé entendre que des doses inférieures d'acide acétylsalicylique (moins de 75 mg/jour) peuvent être associées à un risque moindre d'hémorragie par rapport aux doses modérées (75–325 mg) mais les ECR ne l'ont pas confirmé. Il ne semble pas y avoir de différence significative au niveau de l'efficacité réelle ou de la sécurité entre l'acide acétylsalicylique à raison de 75 mg par jour et 325 mg par jour. En conséquence, les considérations relatives à la posologie devraient inclure une évaluation de l'état clinique du sujet de même qu'une évaluation globale risques-bénéfices.

4.1.2. Avis de l'expert

Mécanisme d'action des différents antiagrégants



Source : De Keyser

4.1.2.1. Acide acétylsalicylique + dipyridamole

Le traitement le plus efficace avec les antiagrégants est l'association d'acide acétylsalicylique 25 mg et de dipyridamole 200 mg, délivré sous le nom de marque Aggrenox® (2 capsules par jour en deux prises). (Halkes 2006)

Des effets indésirables sont provoqués par le dipyridamole (maux de tête habituellement passagers).

4.1.2.2. Acide acétylsalicylique en monothérapie

Dans le cas où l'association acide acétylsalicylique + dipyridamole n'est pas tolérée en raison des effets indésirables induits par le dipyridamole (maux de tête habituellement passagers), on peut éventuellement avoir recours à une monothérapie avec de l'acide acétylsalicylique à faible dose (80-100 mg/jour).

Dose de l'acide acétylsalicylique

La dose d'acide acétylsalicylique n'a que peu d'importance, aussi bien en ce qui concerne l'efficacité que le risque d'hémorragies. (Algra 1996)

L'acide acétylsalicylique induit certes une incidence supérieure d'hémorragies que le placebo, mais ce risque en prophylaxie secondaire est acceptable au regard de ses effets bénéfiques.

Comparaison faible/haute dose d'acide acétylsalicylique

Effet de la dose d'acide acétylsalicylique versus placebo	
	RRR
1000 – 1300 mg	13%
300 mg	9%
50 – 75 mg	13%
Global	13%

Source : De Keyser

4.1.2.3. Clopidogrel monothérapie

En cas d'intolérance ou de contre-indication à l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel en monothérapie est préconisé. Il n'existe pas d'éléments indiquant que le clopidogrel au sein de cette population de patients soit plus efficace dans la prévention des événements vasculaires que l'acide acétylsalicylique en monothérapie ou que l'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole. (Sacco 2008, CAPRIE 1996)

En cas d'intolérance à l'acide acétylsalicylique, une monothérapie avec le clopidogrel est recommandée.

4.1.2.4. Acide acétylsalicylique + Clopidogrel

L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel n'était pas plus efficace que l'acide acétylsalicylique. (Diener 2004)

L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel n'était pas plus efficace que l'acide acétylsalicylique et allait de pair avec une hausse significative de l'incidence d'hémorragies majeures et mettant en jeu le pronostic vital. (Diener 2004) Pour ces raisons, cette association n'est pas utilisée.

Sous-groupe clinique	RRR des événements vasculaires	
	AP Trialists acide acétylsalicylique versus placebo	CAPRIE Clopidogrel versus acide acétylsalicylique
Infarctus du myocarde	24%	- 4%
AIT/AVC	13%	7%
Maladie artérielle périphérique	8%	29%

Source : De Keyser

Critère d'évaluation : AVC + IM + mort vasculaire		
Versus		RRR (95% CI)
Acide acétylsalicylique *	placebo	13 (5 à 19) %
Acide acétylsalicylique + Dipyridamole	Acide acétylsalicylique	18 (9 à 26) %
Clopidogrel#	Acide acétylsalicylique	7 (-5 à 18) % NS
* méta-analyse	# Etude CAPRIE (sous-population avec AVC)	

Source : De Keyser

L'association d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée dans cette population de patients. Il n'y a pas d'études qui montrent que cette association serait supérieure aux antiagrégants seuls. Au contraire, elle peut entraîner une incidence supérieure des hémorragies. Dans la pratique, cette association n'est par conséquent pas utilisée.

Acide acétylsalicylique versus anticoagulants oraux (antagonistes de la vit. K) dans l'AVC/AIT non cardio-embolique
--

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Les anticoagulants ne sont pas plus efficaces• Ils provoquent davantage de saignements |
|---|

Source: De Keyser

L'acide acétylsalicylique (ndlr : à dose analgésique) augmente sérieusement le risque d'hémorragies, lorsqu'elle est administrée en même temps que des anticoagulants.

En cas d'intolérance ou de contre-indications à l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel en monothérapie est recommandé. Il n'existe pas d'éléments indiquant que le clopidogrel au sein de cette population de patients serait plus efficace dans la prévention des événements vasculaires que l'acide acétylsalicylique en monothérapie ou que l'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole. (Sacco 2008, CAPRIE 1996)

4.1.3. Conclusion du jury

Chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (et sans FA), un traitement avec les antiagrégants est recommandé dans le cadre de la prévention secondaire de l'AVC, de la réduction du risque d'IM et de la mortalité. (GRADE A, méta-analyse ATTC 2002: AITA Fields 1997-98, Reuther 1978, Canadian Co-op 1978, Toulouse-TIA Guiraud-Chaumeil 1982, AICLA Bousser 1983, Danish Co-op Sorensen 1983, Britton 1987, Danish low-dose Boysen 1988, ESPS-1 1990, UK-TIA 1991, Stroke Acheson 1969, Memphis Robertson 1975, Blakely-stroke 1979, CATS Gent 1989, Gent-stroke 1985, Ross Russell 1985, Birmingham B Roden 1981, Charing Cross Gawel 1982, McKenna-III Graham 1987, SALT 1991, Diener ESPS-2 1996; Clinical Evidence) (Recommandation forte)

Pour 1.000 patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT traités par des antiagrégants, on prévient ainsi 25 AVC non mortels, 6 IM non mortels et 15 décès (mortalité totale). (GRADE A, méta-analyse ATTC 2002: AITA Fields 1997-98, Reuther 1978, Canadian Co-op 1978, Toulouse-TIA Guiraud-Chaumeil 1982, AICLA Bousser 1983, Danish Co-op Sorensen 1983, Britton 1987, Danish low-dose Boysen 1988, ESPS-1 1990, UK-TIA 1991, Stroke Acheson 1969, Memphis Robertson 1975, Blakely-stroke 1979, CATS Gent 1989, Gent-stroke 1985, Ross Russell 1985, Birmingham B Roden 1981, Charing Cross Gawel 1982, McKenna-III Graham 1987, SALT 1991, Diener ESPS-2 1996; Clinical Evidence)

La préférence du jury va vers un traitement avec l'acide acétylsalicylique + dipyridamole (à libération prolongée) (selon 4 guides de pratique sur 6 et un avis d'expert). (GRADE B, méta-analyse Verro 2008 + Uchiyama JASAP 2011, ESPRIT 2006, Diener 1996; Clinical Evidence) (Recommandation forte)

Cette association thérapeutique est significativement plus efficace que l'acide acétylsalicylique (en monothérapie) pour la prévention secondaire de l'AVC. De même, l'incidence totale des événements cardiovasculaires est significativement moindre dans le groupe traité avec l'association. (GRADE B, méta-analyse Verro 2008 + Uchiyama JASAP 2011, ESPRIT 2006, Diener 1996; Clinical Evidence)

En cas d'intolérance ou de contre-indication à l'association d'acide acétylsalicylique + dipyridamole:

En cas d'intolérance ou de contre-indication à l'acide acétylsalicylique, il n'existe pas de preuves pour instaurer une monothérapie avec le dipyridamole. Une monothérapie avec le clopidogrel est recommandée. (Clinical Evidence) (Recommandation forte)

Remarque:

Dans la classe des thiénopyridines, le clopidogrel induit moins d'effets indésirables que la ticlopidine. (GRADE B, Uchiyama 2009; Clinical Evidence)

En cas d'intolérance ou de contre-indication au dipyridamole, une monothérapie avec de l'acide acétylsalicylique ou du clopidogrel peut être entamée. (Recommandation forte)

Compte tenu du prix actuel, le jury porte son choix sur l'acide acétylsalicylique plutôt que sur le clopidogrel.

Aperçu des effets indésirables des différents traitements :

Antiagrégants (général)

Chez les patients traités avec des **antiagrégants**, on a constaté une incidence majorée des hémorragies extracrâniennes majeures. Le traitement de 1000 patients pendant 1 an a été lié à 1 à 2 hémorragies majeures de plus que dans le groupe témoin. (GRADE A, méta-analyse ATTC 2002: AITA Fields 1997-98, Reuther 1978, Canadian Co-op 1978, Toulouse-TIA Guiraud-Chaumeil 1982, AICLA Bousser 1983, Danish Co-op Sorensen 1983, Britton 1987, Danish low-dose Boysen 1988, ESPS-1 1990, UK-TIA 1991, Stroke Acheson 1969, Memphis Robertson 1975, Blakely-stroke 1979, CATS Gent 1989, Gent-stroke 1985, Ross Russell 1985, Birmingham B Roden 1981, Charing Cross Gawel 1982, McKenna-III Graham 1987, SALT 1991, Diener ESPS-2 1996)

Chez les patients traités avec l'**acide acétylsalicylique**: par rapport au placebo, il y a une augmentation significative de l'AVC hémorragique (4%) et des hémorragies en général (4%) avec l'acide acétylsalicylique. (GRADE A, Salt 1991, Diener ESPS-2 1996)

Acide acétylsalicylique + dipyridamole

Il n'existe pas de différence significative entre le traitement combiné (acide acétylsalicylique + dipyridamole), d'une part, et la monothérapie avec l'acide acétylsalicylique, d'autre part, pour le risque hémorragique. (GRADE B, méta-analyse Verro 2008 + Uchiyama JASAP 2011).

Avec l'association (acide acétylsalicylique + dipyridamole), il y a significativement plus d'hémorragies intracrâniennes par comparaison avec le clopidogrel en monothérapie. (GRADE B, Sacco 2008)

Acide acétylsalicylique ou clopidogrel

En ce qui concerne les effets indésirables, on ne dispose que de données sur l'ensemble du groupe des patients souffrant d'artériopathie athérosclérotique à risque élevé. Il ressort de ces résultats que l'acide acétylsalicylique ne provoque pas significativement plus d'hémorragies que le clopidogrel, à l'exception des hémorragies gastro-intestinales. Il y a cependant significativement plus d'éruptions cutanées et de diarrhées sous clopidogrel. Chez les patients qui ont reçu l'acide acétylsalicylique, les nausées et des valeurs anormales des tests hépatiques ont été plus fréquentes que chez les patients sous clopidogrel. (GRADE B, Caprie 1996)

La dose optimale d'acide acétylsalicylique (en monothérapie) est comprise entre 30 – 325 mg/jour. Des dosages supérieurs ne sont pas plus efficaces dans la prévention des AVC et des événements cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Pas de différence au niveau des hémorragies (majeures, mineures). (GRADE C, UK-TIA 1991, Dutch TIA 1991; Clinical Evidence)

L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est à éviter pour cette indication. Ce traitement ne présente pas de valeur ajoutée par comparaison avec une monothérapie avec l'acide acétylsalicylique ou le clopidogrel, tandis qu'il va de pair avec un risque hémorragique supérieur par comparaison avec l'acide acétylsalicylique ou avec le clopidogrel en monothérapie. (GRADE A, Diener 2004; Clinical Evidence)

Les anticoagulants n'étant pas indiqués chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT sans FA (voir la question 4.2.), l'association d'anticoagulants à des antiagrégants n'a dès lors pas sa place dans cette population de patients.

4.2. Anticoagulants (hors FA)

- Quelles sont l'efficacité et la sécurité des anti vitamine K en traitement d'entretien post AVC/AIT ?
- Quelles sont l'efficacité et la sécurité des nouveaux anticoagulants oraux en traitement d'entretien post AVC/AIT ?

4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.2.1.1. Guides de pratique

SIGN

Prévention secondaire -Traitement antithrombotique :

L'anticoagulation n'est pas recommandée pour prévenir l'AVC récurrent chez les patients faisant des AVC ischémiques non cardio-emboliques (A).

Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research

Prévention secondaire - Traitement antithrombotique :

Le traitement anticoagulant n'est pas plus efficace que les antiagrégants en termes de réduction de la récurrence de l'AVC non cardio-embolique et est associé à un risque accru de saignements (A, 1++).

American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

Prévention secondaire - Traitement antithrombotique :

Chez les patients victimes d'un AVC ischémique non cardio-embolique ou d'AIT, on préconise les antiplaquettaires plutôt qu'une anticoagulation orale pour abaisser le risque d'AVC récurrent et d'autres événements cardiovasculaires (Classe I, Niveau de preuve A).

European Stroke Organization

Prévention secondaire - Traitement antithrombotique :

Il est recommandé que les patients ayant fait un AVC cardio-embolique non lié à une FA reçoivent des anticoagulants (INR 2,0-3,0) si le risque de récurrence est élevé (Classe III, Niveau C). On préconise que l'anticoagulation ne soit pas utilisée après des AVC ischémiques non cardio-emboliques, sauf dans certaines situations spécifiques, notamment les athéromes aortiques, les anévrismes fusiformes de l'artère basilaire, les dissections des artères cervicales, ou un foramen ovale perméable en présence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) avérée ou d'un anévrisme interauriculaire (Classe IV). Il est recommandé que l'association d'acide acétylsalicylique à faible dose et de dipyridamole soit administrée dans le cas où une anticoagulation orale est contre-indiquée (Classe IV).

4.2.1.2. Clinical Evidence

4.2.1.2.1. Points clés

L'anticoagulation ne semble pas bénéfique pour réduire l'AVC chez des personnes avec un antécédent d'AVC ischémique et présentant un rythme sinusal normal. En revanche, elle augmente le risque d'hémorragie intra- et extracrânienne. Un constat qui est en particulier vrai chez les patients dont l'événement qualifiant était un AIT ou un AVC ischémique mineur.

4.2.1.2.2. Anticoagulation chez des sujets en rythme sinusal

Événements cardiovasculaires

Versus placebo/pas de traitement.

Il est possible que le traitement avec des anticoagulants par voie orale (anticoagulants coumariniques, phénindione) ou par héparine à faible dose ne soit pas plus efficace pour réduire les événements cardiovasculaires graves (AVC, IM ou décès d'origine vasculaire) chez les personnes en rythme sinusal ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (low-quality evidence).

Versus un traitement par antiagrégants plaquettaires.

Les traitements avec des anticoagulants d'intensité élevée et moyenne et avec des antiagrégants plaquettaires semblent avoir la même efficacité à 6 mois pour prévenir les récurrences d'AVC chez les personnes ayant des antécédents d'AIT ou d'AVC mineur probablement d'origine non cardiaque (moderate-quality evidence).

Mortalité

Versus placebo/pas de traitement.

Il est possible que le traitement avec des anticoagulants par voie orale (anticoagulants coumariniques, phénindione) ou par héparine à faible dose ne soit pas plus efficace pour réduire la mortalité toutes causes confondues chez les personnes en rythme sinusal avec des antécédents d'AVC ou d'AIT (low-quality evidence).

Versus un traitement par antiagrégants plaquettaires.

Les anticoagulants d'intensité moyenne et l'aspirine semblent avoir la même efficacité pour réduire la mortalité toutes causes confondues et la mortalité vasculaire à 4,6 ans chez les personnes ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (moderate-quality evidence).

Effets indésirables

Versus placebo/pas de traitement. Les anticoagulants sont plus susceptibles d'augmenter le risque d'hémorragie intracrânienne et extracrânienne fatale (high-quality evidence).

4.2.1.3. Etudes cliniques

Anticoagulants oraux après AVC/AIT chez la personne sans FA

Anticoagulants oraux versus placebo ou pas de traitement (Cochrane review Sandercock 2009)

On ne note pas de différence statistiquement significative au niveau de la mortalité totale entre le traitement par anticoagulants et le contrôle chez les patients qui ont déjà fait un AVC. Il n'y a pas eu non plus de différence significative entre les deux groupes de traitement au niveau de l'incidence de la récurrence d'AVC ischémique ou d'infarctus.

(GRADE C (very low))

Le traitement anticoagulant est lié à un nombre statistiquement significativement plus élevé d'hémorragies fatales que le traitement de contrôle.

Anticoagulants oraux versus acide acétylsalicylique (Cochrane reviews Algra 2006, ESPRIT 2007)

Pour diminuer le risque de récurrence d'AIT et d'AVC chez les patients sans FA, l'administration à long terme d'acide acétylsalicylique s'avère significativement supérieure aux anticoagulants oraux avec INR>3 au niveau de pratiquement tous les critères d'évaluation. Chez les patients moins fortement anticoagulés, la différence entre ces deux groupes de médicaments n'est pas statistiquement significative.

(GRADE A)

Lorsque l'INR est supérieur à 3, il y a significativement plus d'hémorragies sous traitement par anticoagulants oraux que sous traitement par acide acétylsalicylique. Un nombre significativement plus élevé d'hémorragies sévères a aussi été observé dans le groupe des patients modérément anticoagulés comparativement aux patients sous acide acétylsalicylique.

4.2.2. Avis de l'expert

4.2.2.1. Qu'en est-il de la sécurité et de l'efficacité théorique des antagonistes de la vitamine K chez les patients après un AIT ou AVC (Preuves émanant d'essais contrôlés randomisés) ?

Efficacité

Une Cochrane review de Sandercock et al (2009) s'est penchée sur cette question. Onze essais impliquant 2.487 participants ont été inclus. Il n'y avait pas de preuves d'un effet du traitement anticoagulant, que ce soit sur la probabilité de décès ou de dépendance (deux essais, OR 0,83, 95% IC 0,52 à 1,34) ou d'AVC non mortel ou d'infarctus du myocarde ou de mort vasculaire (quatre essais, OR 0,96, 95% IC 0,68 à 1,37). Le nombre de décès toutes causes confondues (OR 0,95, 95% IC 0,73 à 1,24) et de décès imputables à des causes vasculaires (OR 0,86, 95% IC 0,66 à 1,13) n'était pas significativement différent entre le groupe traité et le groupe-témoin. L'inclusion de deux essais récemment finalisés n'a pas modifié ces conclusions. Il n'y avait pas de preuves d'un effet du traitement anticoagulant sur le risque d'AVC récurrents (OR 0,85, 95% IC 0,66 à 1,09).

Warfarin vs ASA (Non-cardioembolic)

SPRIT Trial

1.316 patients: Warfarin (3-4,5) to ASA 30 mg daily
Terminated early (excess ICH)

Ann Neurol 1997;42:857

WARSS Trial

2.206 patients: Warfarin (INR 1,4-2,8) to ASA 325 mg/day
Warfarin not superior to ASA

Mohr et al NEJM 2001;345:1444

ESPRIT Trial:

1.068 patients: Warfarin (INR 2-3) versus ASA 30-325 mg
Warfarin not superior to ASA (net)

ESPRIT Lancet 2007;6:115-24

Source: O'Donnell

Indications à prendre en considération selon l'expert.

Other Stroke Etiologies

- **Large vessel disease (Intracranial)**
 - WASID Trial (INR 2-3 vs Aspirin 1,300mg/day)
 - Terminated early-excess mortality in warfarin group
WASID Trial NEJM 2005;352:1305
- **Antiphospholipid antibody**
 - WARSS trial sub-study (Secondary)
 - No benefit of warfarin over ASA
APASS Investigators, JAMA 2004;291:576-584
- **Left Ventricular impairment**
 - **WATCH trial** (Primary; n=1,587)
 - No net benefit of warfarin (INR 2-3) over ASA or clopidogrel
 - **WARCEF trial** (n=2,305) *WATCH Trial Circulation 2009;Epub*
 - No benefit of warfarin (INR 2-3.5) over aspirin for prevention of composite stroke and mortality
Homma et al NEJM 2012

Other Stroke Etiologies

- **Patent Foramen Ovale**
 - Warfarin (INR 1.4-2.8) to ASA 325mg/day
 - Warfarin not superior to ASA (n=203) *Homma et al Circulation 2002*
- **Aortic Arch Disease**
 - ARCH trial (Ongoing)
- **Indications**
 - Mechanical heart valve (RCTs)
 - LA, LV thrombosis (clinical practice) *ACCP Guidelines Chest 2008*
 - Cerebral venous sinus thrombosis (VTE trials and observational)
 - 'Embolic-pattern' cryptogenic (uncertain)

Conclusions

- Oral anticoagulants (VKAs) are not superior to antiplatelet therapy (aspirin) in general population of patients with prior ischemic stroke (non-cardioembolic)
- Some subpopulations (APAS, CVST) are treated with VKAs for chronic secondary prevention (sub-specialist opinion)
- No trials of novel anticoagulants have been conducted in this population

Source : O'Donnell

Sécurité d'emploi

Les anticoagulants ont augmenté les cas d'hémorragies intracrâniennes fatales (OR 2,54, 95% IC 1,19 à 5,45), et d'hémorragies extracrâniennes majeures (OR 3,43, 95% IC 1,94 à 6,08). Un effet équivalent au traitement anticoagulant qui est responsable de quelque onze hémorragies intracrâniennes fatales supplémentaires et de 25 hémorragies extracrâniennes majeures en plus par an, à chaque fois pour 1.000 patients recevant un traitement anticoagulant. En conséquence, sur la base des preuves émanant d'essais contrôlés randomisés, les traitements anticoagulants ne sont pas indiqués dans cette population (par rapport au traitement antiplaquettaire).

4.2.2.2. Qu'en est-il de la sécurité d'emploi et de l'efficacité théorique des nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement à long terme après un AIT ou un AVC (chez les patients ne souffrant pas de FA) ?

Les nouveaux anticoagulants n'ont pas été évalués chez les patients ayant fait un AVC ischémique non cardio-embolique.

4.2.3. Conclusion du jury

Le jury déconseille l'utilisation des antagonistes de la vitamine K (AVK) chez les patients sans FA avec un antécédent d'AVC ou d'AIT. (GRADE A, Cochrane reviews Algra 2006, ESPRIT 2007; GRADE C, Cochrane review Sandercock 2009; Clinical Evidence)

Les antagonistes de la vitamine K n'apportent aucune valeur ajoutée dans cette population de patients et vont de pair avec un risque majoré d'hémorragies intracrâniennes et extracrâniennes mortelles par comparaison avec le placebo. (GRADE C, Cochrane review Sandercock 2009; Clinical Evidence).

Parce qu'il n'y a pas encore d'études disponibles ayant étudié l'efficacité et la sécurité d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT sans FA, le jury ne peut pas se prononcer sur la question 4.2.2. Pour l'heure, ces médicaments n'ont pas leur place dans la prévention secondaire de l'AVC et la réduction du risque d'IM, d'événements cardiovasculaires et de la mortalité (cardiovasculaire) dans ce groupe cible. Cette conclusion du jury correspond à l'avis de l'expert (O'Donnell).

4.3. Autres traitements

- **Quels sont les médicaments autres que les antiagrégants plaquettaires et anticoagulants efficaces post AVC/AIT (statines, anti-hypertenseurs) ? Quelle est leur sécurité ?**

4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.3.1.1. Guides de pratique

SIGN

Statines

Une statine doit être prescrite aux patients ayant eu un AVC ischémique, quelle que soit leur cholestérolémie (A). L'atorvastatine (80 mg) doit être envisagée chez les patients ayant fait un AIT ou un AVC ischémique (A). Les autres statines (notamment la simvastatine 40 mg) peuvent également être envisagées car elles réduisent le risque d'événements vasculaires majeurs (A).

Le traitement par une statine après un AVC hémorragique n'est pas recommandé en routine sauf si le risque d'autres événements vasculaires est plus élevé que le risque de nouvelle hémorragie (A).

Médicaments antihypertenseurs

Chez tous les patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT, il convient d'envisager un traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (par exemple périndopril) et un thiazide (par exemple indapamide), quelle que soit leur pression artérielle, sauf en cas de contre-indication (A).

CBO

Statines

Chez les patients ayant des antécédents d'AIT ou d'AVC, le traitement par une statine est recommandé pour prévenir l'AVC récurrent et surtout, une nouvelle pathologie vasculaire. Le guide de pratique 'Gestion du risque cardiovasculaire' peut être suivi. Il préconise un traitement d'attaque avec simvastatine 40 mg ou pravastatine 40 mg, en visant une cholestérolémie LDL <100mg/dL. Pour l'indication spécifique 'Prévention de l'AVC', il n'existe pas de preuve pour cette limite de cholestérol LDL. Il existe des preuves insuffisantes pour l'efficacité théorique et la sécurité d'emploi d'une dose élevée d'atorvastatine (80 mg au lieu de 10-20 mg), dans le but de prévenir l'AVC récurrent (pas de niveau de recommandation) (sur la base des conclusions du Niveau 2).

Médicaments antihypertenseurs

Chez les patients souffrant d'hypertension ayant des antécédents d'AIT ou d'AVC, un traitement antihypertenseur est instauré ou intensifié, avec pour objectif une pression artérielle $\leq 130 / \leq 80$ mmHg, sauf en cas de contre-indication absolue. Pour les patients avec des antécédents d'AIT ou d'AVC qui ne répondent pas aux critères en matière d'hypertension, un traitement antihypertenseur peut être envisagé, notamment en présence d'autres facteurs de risque importants. Le choix du traitement antihypertenseur est orienté par son efficacité à faire baisser la pression artérielle. Le choix entre les différentes classes d'agents antihypertenseurs peut se fonder sur les caractéristiques individuelles du patient (notamment les comorbidités et l'âge). Une monothérapie avec un bêta-bloquant ou un IECA semble être moins efficace. A l'inverse, les diurétiques ont fait la preuve de leur efficacité (sur la base des conclusions du niveau 2).

Statines

Il est recommandé de soigner les patients ayant fait un AVC ischémique ou ayant des antécédents d'accident ischémique transitoire ou d'étiologie athérombotique avec de l'atorvastatine (80 mg/jour), quelle que soit leur cholestérolémie LDL initiale (A). Un traitement avec une autre statine (simvastatine 40 mg) est également indiqué chez patients ayant fait un AVC ischémique ou ayant des antécédents d'accident ischémique transitoire ou d'étiologie athérombotique, quelle que soit leur cholestérolémie LDL basale (1++, B). Ces patients doivent maintenir leur cholestérolémie LDL en dessous de 100 mg/dL (Bonne pratique clinique). L'association de statines et d'un autre médicament hypolipidémiant pour atteindre les valeurs cibles de cholestérolémie LDL doit être évitée (Bonne pratique clinique).

Médicaments antihypertenseurs

Chez les patients avec des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire et présentant des valeurs tensionnelles élevées ou normales, il est recommandé d'entamer un traitement avec des médicaments antihypertenseurs, de préférence l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un diurétique (4 mg/jour de périmopril et 2,5 mg/jour d'indapamide) (1++, A). En fonction de la tolérance du patient ou des pathologies concomitantes, une monothérapie avec des diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes de l'angiotensine II doit être envisagée (B). Une fois qu'un patient ayant fait un AVC ischémique ou un accident ischémique transitoire est stabilisé, ses valeurs tensionnelles doivent être progressivement abaissées dans le but de les maintenir en-dessous de 130/80 mmHg, et de préférence sous la barre de 120/80 mmHg (B).

American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

Statines

Les statines sont recommandées, avec comme objectifs en termes de diminution de la cholestérolémie :

- 1) chez les patients souffrant de CHD (maladie coronarienne) ou de maladie athéroscléreuse symptomatique, une cholestérolémie LDL <100 mg/dL,
- 2) chez les sujets à très haut risque avec de multiple facteurs de risque, une cholestérolémie LDL < 70 mg/dL (Classe I, Niveau de preuve A). Les patients ayant fait un AVC ischémique ou un AIT présumés imputables à une athérosclérose mais sans indications préexistantes pour les statines (valeurs normales pour le cholestérol, pas de maladie coronarienne comorbide ou pas de preuves d'athérosclérose) représentent des candidats raisonnables pour un traitement avec une statine dans le but de réduire le risque d'événements vasculaires (Classe IIa, Niveau de preuve B).

Médicaments antihypertenseurs

Un traitement antihypertenseur est recommandé (Classe I, Niveau de preuve A). Cet avantage concernant également les personnes avec et sans antécédents d'hypertension, cette recommandation doit être envisagée pour tous les patients ayant fait un AVC ischémique et un AIT (Classe IIa, Niveau de preuve B). Le schéma médicamenteux optimal reste incertain ; toutefois, les données disponibles appuient le recours aux diurétiques de même que l'association d'un diurétique et d'un IECA (Classe I, Niveau de preuve A).

National Stroke Foundation Australia

Statines

Un traitement par une statine doit être prescrit à tous les patients ayant fait un AVC ischémique ou un AIT (A). Les statines ne doivent pas être utilisées en routine dans l'AVC hémorragique (B).

Médicaments antihypertenseurs

Tous les patients ayant fait un AVC et un AIT, qu'ils soient normotendus ou hypertendus, doivent recevoir un traitement antihypertenseur, sauf si celui-ci est contre-indiqué par une hypotension symptomatique (A).

European Stroke Organization

Statines

Le traitement par une statine est recommandé chez les sujets ayant fait un AVC non cardio-embolique (Classe I, Niveau A).

Médicaments antihypertenseurs

Un abaissement de la pression artérielle est recommandé après la phase aiguë, y compris chez les patients présentant une pression artérielle normale (Classe I, Niveau A)

Conclusion des guides de pratique (Prévention secondaire de l'AVC)

Tous les patients doivent recevoir un traitement médical avec un antithrombotique, un hypolipidémiant et des médicaments antihypertenseurs. Les statines constituent les médicaments hypolipidémiants privilégiés. La plupart des guides de pratique considèrent que toutes les statines possèdent une efficacité égale. Il n'y a pas de consensus à propos de l'objectif en matière de cholestérolémie LDL. Les statines ne doivent pas être utilisées en routine post AVC hémorragique.

Un traitement avec des médicaments antihypertenseurs est indiqué, quelle que soit la sévérité de l'hypertension artérielle. Plusieurs guides de pratique considèrent les diurétiques ou l'association d'un diurétique et d'un IECA comme le traitement privilégié.

4.3.1.2. Clinical Evidence

Points clés

Les traitements pour abaisser la pression artérielle sont efficaces en termes de réduction du risque d'événements vasculaires graves chez des personnes avec un antécédent d'AVC ou d'AIT. L'abaissement de la pression artérielle semble bénéfique, peu importe le type d'événement cérébrovasculaire qualifiant (ischémique ou hémorragique), ou les sujets soient hypertendus ou non. Un abaissement agressif de la pression artérielle ne doit pas être envisagé chez des personnes présentant une sténose aiguë de la carotide ou des artères vertébrales, en raison du risque de précipiter la survenue d'un AVC.

La réduction de la cholestérolémie obtenue avec les statines semble abaisser le risque d'AVC, quelle que soit la cholestérolémie initiale ou la présence ou non d'une maladie coronarienne. L'abaissement du taux de cholestérol avec une autre molécule qu'une statine ne semble pas réduire le risque d'AVC.

4.3.1.3. Etudes cliniques

4.3.1.3.1. Antihypertenseurs après AVC/AIT chez la personne sans FA

4.3.1.3.1.1. Antihypertenseurs versus placebo

Antihypertenseurs en tant que groupe versus placebo (Rashid 2003)

Chez les patients ayant des antécédents d'AIT/AVC (thrombotique ou hémorragique) le traitement par antihypertenseur entraîne une baisse significative de l'incidence de la récurrence d'AVC, de l'IAM et du nombre total des événements cardiovasculaires. Toutes les études considérées séparément ont conclu à un avantage du traitement antihypertenseur mais il ne s'agissait souvent que d'une tendance et dans aucun cas la signification statistique n'a été atteinte.

(GRADE B)

Cette méta-analyse ne contient pas de données sur la sécurité.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine versus placebo (PROGRESS collaborative group 2001)

Cette étude constate qu'un traitement antihypertenseur basé sur du péridopril 4 mg (avec ou sans traitement adjuvant d'indapamide) fait baisser le risque d'AVC (RRR 28%). Par rapport au placebo, ce traitement fait baisser le risque total des accidents vasculaires (AVC non fatal et infarctus du myocarde, décès vasculaire et mort subite inexplicée: RRR 26%). Le choix entre le traitement combiné et la monothérapie était fait par le médecin traitant avant le début de l'étude.

L'analyse de sous-groupe préalablement définie n'a cependant constaté de baisse significative de l'AVC (RRR 43%) ou du nombre total des accidents vasculaires (RRR 40%) que dans le traitement combiné (péridopril + indapamide). La monothérapie (péridopril seul) n'a pas montré de différence significative. Sur la base de ces données, il n'est pas possible de déterminer si l'écart constaté est dû aux médicaments utilisés, à la différence de baisse de la pression artérielle entre les deux groupes, à des différences démographiques ou même éventuellement à un manque de puissance des analyses de sous-groupe. Un bras d'étude indapamide seul aurait été utile pour éclaircir le rôle de l'indapamide.

Nous ne pouvons donc pas conclure, sur la base de ces données, qu'un traitement antihypertenseur doit contenir du péridopril pour être efficace en termes de prévention d'évènements cliniques. Une autre analyse de sous-groupe préalablement définie a montré une baisse de l'AVC et du total des accidents vasculaires aussi bien chez les « patients hypertendus » (pression artérielle de départ moyenne: 159/94 mmHg) que chez les « patients non hypertendus » (pression artérielle de départ moyenne 136/79 mmHg). La détermination de l'hypertension reposait toutefois sur une seule mesure à l'inclusion dans l'étude et le seuil avait été fixé à 160/90 mmHg, des valeurs supérieures à celles utilisées en pratique clinique.

(GRADE B)

Certains participants à cette étude en sont sortis en raison d'hypotension (2,1% versus 0,4%), mais aucun test statistique n'a été effectué sur les effets indésirables.

Le Répertoire Commenté des Médicaments (CBIP 2012) mentionne comme principaux effets indésirables des IECA: détérioration de la fonction rénale, réaction hypotensive et toux.

Diurétiques versus placebo (Rashid 2003)

Un traitement par diurétiques chez des patients ayant des antécédents d'AIT ou AVC (ischémique ou hémorragique) diminue l'incidence de la récurrence d'AVC et l'incidence totale des événements cardiovasculaires. L'incidence de l'infarctus du myocarde n'est pas influencée par ce traitement. Ces résultats sont surtout dus à l'étude PATS, une étude chinoise dans laquelle de l'indapamide 2,5 mg/jour a été comparé à un placebo. Cette étude a été arrêtée prématurément.

(GRADE B)

Il n'y a pas eu de rapport d'effets indésirables.

Le Répertoire Commenté des Médicaments (CBIP 2012) mentionne comme principaux effets indésirables des thiazides : déplétion potassique, hyponatrémie, hyperuricémie et crampes musculaires.

β-bloquants versus placebo (Erikson 1995, Dutch TIA 1993)

Il ne ressort pas des 2 études (relativement anciennes) que l'aténolol 50 mg versus placebo prévienne la récurrence de l'AVC ou de tout autre accident vasculaire après un AIT ou un AVC récent. Ces études présentent toutefois un manque de puissance statistique pour réellement pouvoir montrer une différence. Ces études se sont aussi penchées principalement sur l'effet de l'aténolol en tant que molécule (propriétés vasodilatatrices) et la diminution de la pression artérielle a plutôt été observée comme un phénomène secondaire. Dans 1 étude, les participants ayant une pression artérielle de <140/80 ont même été exclus de l'étude.

(GRADE B)

Le rapport limité des effets indésirables ne permet de tirer que peu de conclusions.

Le Répertoire Commenté des Médicaments (CBIP 2012) mentionne comme principaux effets indésirables des β -bloquants: bradycardie, diminution de la capacité à l'effort et insuffisance cardiaque.

Sartans versus placebo (Yusuf 2008 PROfESS)

Cette étude montre que le telmisartan 80 mg n'a pas d'influence en prévention d'une récurrence d'AVC ou d'autres accidents cardiovasculaires chez les patients ayant récemment fait un AVC ischémique. Dans cette étude réalisée sur des patients qui avaient une pression artérielle moyenne de 144/84 mmHg à l'inclusion dans l'étude, l'effet du telmisartan sur la pression artérielle a plutôt été limité avec, en moyenne, une pression de 3,2/2,0 mmHg inférieure à celle enregistrée sous placebo.
(GRADE A)

On a constaté significativement plus d'abandons en raison de symptômes hypotensifs sous telmisartan 80 mg (3,9%) que sous placebo (1,8%).

Le Répertoire Commenté des Médicaments (CBIP 2012) mentionne comme principaux effets indésirables des sartans : détérioration de la fonction rénale et réaction hypotensive.

4.3.1.3.1.2. Antihypertenseurs entre eux (Schrader 2005)

Cette étude compare un traitement antihypertenseur d'éprosartan et un traitement antihypertenseur de nitrendipine. Le principal critère d'évaluation composite comprend la mortalité et tous les événements cérébrovasculaires (aussi l'AIT) et les événements cardiovasculaires, ainsi que les événements récurrents. Cette étude montre une différence significative à l'avantage de l'éprosartan pour le critère d'évaluation primaire.

Le critère d'évaluation « mortalité » ou « incidence d'un événement cérébrovasculaire » ne montre toutefois pas de différence statistiquement significative. Il est possible que l'AIT, plus fréquent, explique les résultats au niveau du principal critère d'évaluation. Il n'est pas possible, sur la base de cette seule étude, de conclure qu'un traitement antihypertenseur avec de l'éprosartan s'avère supérieur en termes de prévention de l'AVC ou de diminution de la mortalité totale.
(GRADE B)

Aucun test statistique n'a été effectué sur les effets indésirables. Les troubles de l'équilibre/hypotension ont été observés chez 12,9% des patients du groupe éprosartan versus 10,6% des patients dans le groupe nitrendipine. Les auteurs estiment ces pourcentages « comparables ».

4.3.1.3.2. Traitement hypocholestérolémiant après AVC/AIT chez la personne sans FA

Statines versus placebo (SPARCL 2006)

Chez les patients qui ont déjà fait un AVC ou un AIT traités par des statines, on note une incidence significativement moindre des nouveaux AVC, AIT et infarctus du myocarde. Il n'y a toutefois pas eu de différence significative entre le groupe de traitement par statines et le groupe placebo au niveau de la mortalité.
(GRADE A)

Aussi bien dans le groupe de traitement par statines que dans le groupe de traitement par placebo, les patients se sont plaints d'effets indésirables mais ces effets indésirables n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique. L'atorvastatine a provoqué significativement plus de hausses des enzymes hépatiques que le placebo.

4.3.2. Avis de l'expert

4.3.2.1. Antihypertenseurs

Hypertension

- Risque d'AVC 3 x élevé
- RRR d'AVC lors d'un traitement pour l'hypertension: 30 – 50%
- Optimisation de la pression artérielle: < 140 / 90 mmHg
- Attention en cas de sténose carotidienne, vertébrale et basilaire serrée.

L'hypertension artérielle est le principal facteur de risque traitable d'un AVC. Le traitement antihypertenseur est efficace dans la prévention d'un AVC. On vise une normalisation de la pression à < 145/90 mmHg.

Le traitement de l'hypertension artérielle systolique isolée (PAS > 160 mmHg et PAD > 95 mmHg), que l'on rencontre souvent chez les personnes âgées en raison du durcissement des vaisseaux (chez 1/4 des personnes âgées de plus de 80 ans), entraîne une réduction significative des AVC et des infarctus du myocarde.

Quel antihypertenseur ?

PRoFESS 20.332 patients
telmisartan versus placebo en plus de l'administration d'autres antihypertenseurs

- Pas de différence
- Pression artérielle initiale 144/84 mmHg

MOSES 1.405 patients souffrant d'hypertension avec AVC/AIT
au cours des 2 années antérieures
éprosartan versus nitrendipine

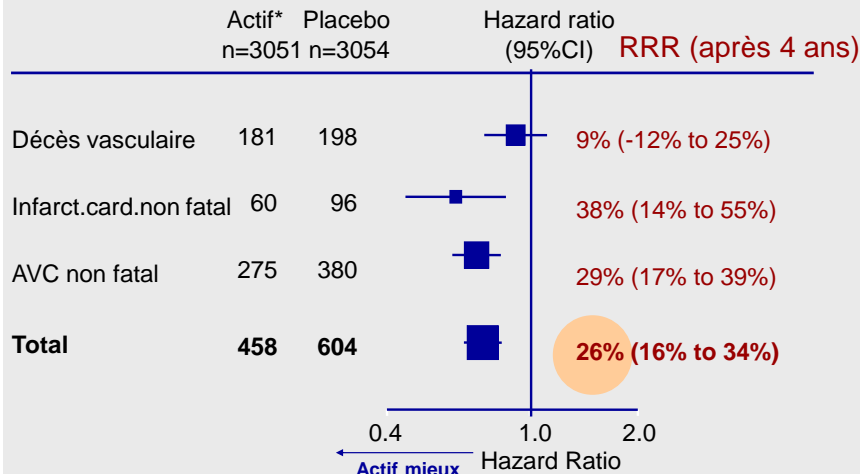
- pas de différence de diminution de la pression artérielle
- un peu moins d'AIT avec l'éprosartan

PROGRESS 6.105 patients avec AVC/AIT

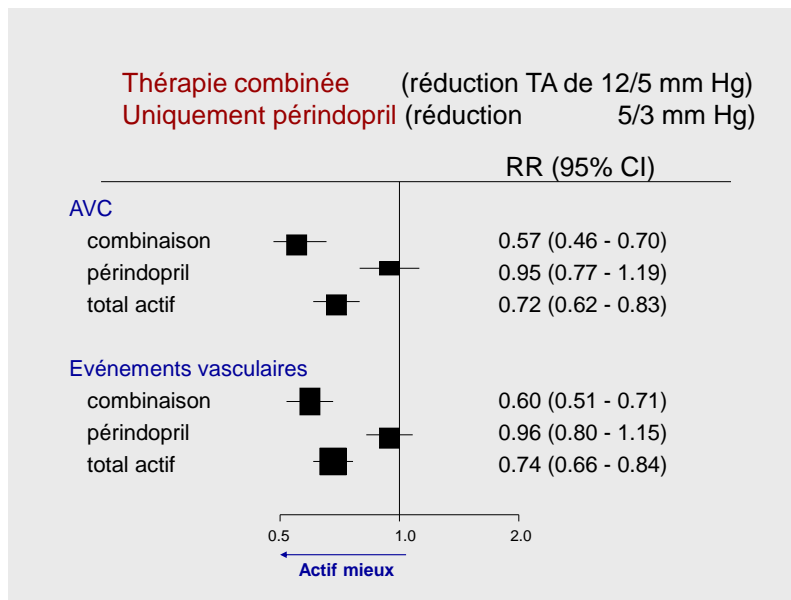
- périndopril 4 mg/jour (± indapamide 2,5 mg/jour) versus placebo
- en plus de l'administration d'autres antihypertenseurs

L'étude Progress avait pour objectif de vérifier l'effet de la diminution de la pression avec le périndopril (IECA) ± indapamide (diurétique) chez les patients qui ont eu un AVC/AIT.

Evénements vasculaires



*Actif: périmdopril 4mg ± indapamide



Dans la pratique...

- Combinaison périmdopril + indapamide
- Études récentes: variabilité de la pression artérielle et hypertension épisodique = important facteur de risque
- Effet favorable des antihypertenseurs partiellement dû à la réduction des fluctuations de la pression artérielle
- Diurétiques (thiazide) et inhibiteurs de calcium
- Béta-bloquants de pair avec une augmentation de la variabilité de la pression artérielle
- IECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine peut être moins actif que des diurétiques ?
- Importance du contrôle de la pression artérielle à domicile

4.3.2.2. Statines

- Rapport entre l'hypercholestérolémie et l'AVC/AIT est moins important que pour l'infarctus du myocarde
- Les statines sont efficaces pour la réduction des événements vasculaires
- Méta-analyse (165.792 patients): RRR d'AVC: 18% (13-23).

Quelle statine ?

SPARCL seule étude de prévention secondaire en cas d'AVC/AIT non-cardioemboligène
atorvastatine 80 mg versus placebo

- 16% réduction d'AVC
- 20% réduction d'événements vasculaires
- 35% réduction des événements coronaires majeurs
- Un effet positif dans tous les sous-groupes.

Heart Protection Study simvastatine 40 mg versus placebo

- Pas d'effet sur l'AVC chez les personnes ayant précédemment eu un AVC/AIT
- Mais étude non protocolée à cette fin
- Effet tout de même significatif de réduction d'AVC/AIT pour tout le groupe (25%).

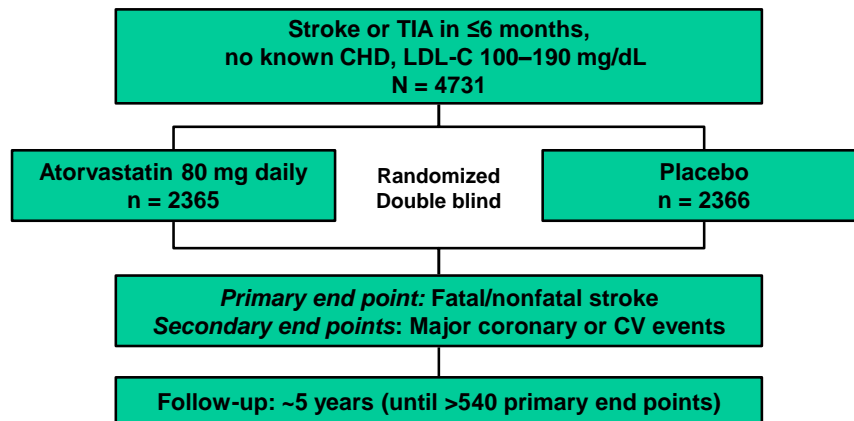
En guise de conclusion, l'expert affirme que dans les études cliniques seule l'atorvastatine 80 mg/jour a démontré un effet positif en prévention secondaire chez les personnes ayant eu un AVC/AIT athérosclérotique et ce, indépendamment d'une valeur LDL trop élevée. Cela n'exclut pas que d'autres statines pourraient également être efficaces, mais cela n'a pas été démontré dans des études cliniques.

Il formule deux remarques à ce sujet concernant l'utilisation de statines en prévention secondaire:

1. Dans les sous-groupes SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) et AVC/AIT dans l'étude « Heart Protection Study » il y avait une légère augmentation des hémorragies cérébrales chez les patients à qui l'on a administré une statine par rapport à ceux à qui on a administré un placebo (significatif dans SPARCL). Cet effet était toutefois tellement minime en termes absolus (SPARCL: 55 (2,3 %) dans le groupe atorvastatine et 33 (1,4 %) dans le groupe placebo (Goldstein 2008), HPS: 21 (1,3%) dans le groupe simvastatine et 11 (0,7%) dans le groupe placebo (Collins 2004)). Cela n'avait auparavant jamais été observé dans les études de prévention primaire avec des statines. Cette légère augmentation du nombre d'hémorragies cérébrales est sans commune mesure avec l'effet préventif favorable.

2. Une sous-analyse faite par SPARCL démontre que le fait d'atteindre une concentration de cholestérol LDL inférieure à 70 mg/dL était associée à une réduction relative de risque d'AVC de 28% en comparaison avec une concentration de 100 mg/dL, sans augmentation des hémorragies. (Amarengo 2007)

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial (SPARCL): Study design



NEJM 2006; 355: 549-59

Source: Kastrup

4.3.3. Conclusion du jury

4.3.3.1. Antihypertenseurs

Les antihypertenseurs sont recommandés chez les patients avec un antécédent d'AIT ou d'AVC, indépendamment du degré d'hypertension. (GRADE B, Rashid 2003, Clinical Evidence) (Recommandation forte)

Pour la prévention secondaire de l'AVC, les antihypertenseurs doivent certainement comprendre un diurétique de type thiazide (l'indapamide est le mieux étudié dans cette indication). (GRADE A, Yusuf 2008 PROGRESS; GRADE B, méta-analyse Rashid 2003; GRADE B, PROGRESS Collaborative Group 2001 ; Clinical Evidence) (Recommandation faible).

Ci-dessous, un bref tour d'horizon des différentes classes d'antihypertenseurs étudiées de même que des critères d'évaluation pour lesquels ils sont efficaces chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT:

- Les diurétiques (indapamide) sont plus efficaces pour réduire les AVC et les événements cardiovasculaires, mais ils n'ont aucune influence sur la survenue de l'IM.
- Si les IECA réduisent le nombre d'IM dans cette indication, ils n'ont cependant pas d'effet bénéfique prouvé en matière de prévention secondaire de l'AVC et des événements cardiovasculaires chez les patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT.
- L'association fixe d'un IECA et de diurétiques (prouvée pour le péridopril + l'indapamide) réduit aussi bien le nombre d'AVC, que d'IM et d'événements cardiovasculaires.
- Les bêta-bloquants et les sartans ne bénéficient d'aucune préférence dans cette indication.

Le jury est d'avis qu'outre la prévention secondaire de l'AVC, d'autres facteurs cardiovasculaires jouent également un rôle et ceux-ci doivent être pris en considération dans l'élaboration d'un traitement.

4.3.3.2. Statines

Le jury recommande une statine après un AVC ischémique. Les statines réduisent le risque de récurrence d'un nouvel AVC, AIT ou IM. (GRADE A, SPARCL 2006; Clinical evidence) (Recommandation forte)

Les guides de pratique reconnaissent qu'une statine est indiquée chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. En revanche, on ne sait pas avec certitude quelle statine et à quelle dose doit être préférée. L'atorvastatine à raison de 10 mg/jour, 20 mg/jour, 80 mg/jour, la pravastatine à raison de 40 mg/jour et la simvastatine à raison de 40 mg/jour sont mentionnées spécifiquement dans les guides de pratique.

L'atorvastatine à une dose de 80 mg/jour est la seule statine ayant été étudiée de manière spécifique chez les patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT. Elle réduit les AVC ischémiques, les AIT et les IM, mais elle s'accompagne d'un risque significativement accru d'AVC hémorragique dans cette population de patients.

Observations finales

- Le transport par le service 112/100 d'un patient victime d'un AVC/AIT doit avoir lieu vers l'hôpital 'le plus proche' disposant d'une unité spécialisée en accidents vasculaires cérébraux. Un 'détour' par un hôpital ne possédant pas d'unité spécialisée en accidents vasculaires cérébraux ne se justifie pas.
- Un agrément des unités spécialisées en accidents vasculaires cérébraux s'impose.
- Une répartition géographique optimale des unités spécialisées en accidents vasculaires cérébraux est souhaitable.
- Une qualification et une expertise suffisante de tous les médecins impliqués dans les unités spécialisées en accidents vasculaires cérébraux sont exigées.
- Toute personne répondant au téléphone chez le médecin traitant, dans les cabinets, les gardes, les hôpitaux, les services d'urgence, les services 100, 112, ... doit avoir reçu une formation solide pour réagir de manière adéquate et poser les questions correctes à propos de la symptomatologie FAST.
- Il existe par ailleurs un besoin important d'informer la population à propos de la symptomatologie de l'AVC/AIT et de la nécessité d'hospitaliser le patient en urgence dans une unité spécialisée en accidents vasculaires cérébraux.
- Compte tenu du pronostic des interventions chirurgicales, il est préférable que celles-ci soient pratiquées dans des centres qui procèdent à un nombre plus élevé d'interventions, avec enregistrement et publication, non seulement du nombre d'interventions mais aussi des complications périopératoires et des décès.
- Toute personne souffrant de problèmes cérébrovasculaires présente pratiquement toujours aussi une atteinte cardiovasculaire et périphérique. La prévention et le traitement de tout problème vasculaire exige dès lors une prise en charge globale.
- Vu les risques d'une prise simultanée d'anticoagulants et de suppléments alimentaires (qui sont couramment disponible) il conviendrait d'étiqueter clairement les emballages des suppléments alimentaires visant les dangers d'interactions possibles lors d'une prise simultanée.

Bibliographie

ACAS. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421–8.

Active A-study: The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.

Active W-study: The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.

Algra, A. and J. van Gijn, Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. 60: 197-9.

Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al; SPARCL Investigators. 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;38:3198-204

Aguilar MI, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001925. DOI: 10.1002/14651858.CD001925.pub2.

Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001927. DOI: 10.1002/14651858.CD001927.pub2.

Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.

AICLA. Bousser MG, Eschwège E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D, et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischaemia. *Stroke* 1983;14:5-14.

AITA. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 1977;8:301-14. + Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. Part II: surgical group. *Stroke* 1978;9:309-18.

Alberts MJ, McCann R, Smith TP, Stack R, Roubin G, Schneck M et al. A randomized trial of carotid stenting versus endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: study design. *J Neurovasc Dis*. 1997;2:228 –234.

Algra A, De Schryver ELLM, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001342. DOI: 10.1002/14651858.CD001342.pub2.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;32:171-80.

ATAFS. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Study Group. The randomized study of efficiency and safety of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: warfarin compared with aspirin. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006;34:295–8.

Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–1457.

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. De Transparantiefiches: een update. *Folia Farmacotherapeutica* 2011;38:100-104.

Birmingham-B. Roden S, Low-Beer T, Carmalt M, Cockel R, Green I. Transient cerebral ischaemic attacks - management and prognosis. *Postgrad Med J* 1981;57:275-8.

Blakely JA. A prospective trial of sulfinpyrazone and survival after thrombotic stroke. In: Proceedings of VII International Congress on Thrombosis and Haemostasis 1979;42:161(Abstract 0382).

Britton M, Helmers C, Samuelsson K. High-dose acetylsalicylic acid after cerebral infarction. A Swedish co-operative study. *Stroke* 1987;18:325-34.

Brooks WH, McClure RR, Jones MR, et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1589–1595.

Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery*. 2004;54:318 –325.

Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. 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: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke*. 2011; 42:e464–e540. Available at: <http://stroke.ahajournals.org/content/42/8/e464.full.pdf>.

Brott TG, Hobson RW, Howard G et al. (2010) Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 363 (1): 11–23 (CREST)

Canadian Co-op. Canadian Co-operative Study Group. A randomised trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978;299:53-9. + Gent M, Barnett HJM, Sackett DL, Taylor DW. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in patients with threatened stroke. Results and methodologic issues. *Circulation* 1980;62(suppl V):97-105.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.

CATS. Gent M, Easton JD, Hachinski VC, Panak E, Sicurella J, Blakely JA, et al. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;i:1215-20.

Chambers BR, Donnan G. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001923. DOI: 10.1002/14651858.CD001923.pub2.

Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006. Chichester, UK: John Wiley & sons, Ltd. Search date 2004.

Charing Cross. Gawel M, Rose FC. Use of sulphinpyrazone in the prevention of re-stroke and stroke in man. In: Rose FC. *Advances in stroke therapy*. New York: Raven Press, 1982:158.

Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the

International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240–1249.

Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8:88.

Chevalier P. Online themadossier. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. 04.01.2012. www.minerva-ebm.be

Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com> CLINICAL EVIDENCE. Stroke: secondary prevention. Search date February 2009. *Gregory YH Lip and Lalit Kalra*

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. 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;363:757-67

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

Danish Co-op. Sorensen PS, Pedersen H, Marquardsen J, Petersson H, Heltberg A, Simonsen N, et al. Acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with reversible cerebral ischemic attacks. A Danish cooperative study. *Stroke* 1983;14:15-22.

Danish low-dose. Boysen G, Soelberg-Sørensen P, Juhler M, Andersen AR, Boas J, Olsen JS, et al. Danish very-low-dose aspirin after carotid endarterectomy trial. *Stroke* 1988;19:1211-5.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.

Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, for the RE-LY study group. 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;9:1157-63.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.

Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. for the AVERROES steering committee and investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomized trial. *Lancet Neurology Early Online Publication*, 1 February 2012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70017-0

Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6.

Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischaemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993;34:543-8.

EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.

ECST. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.

- Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR et al. (2008) Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurology* 7: 893–902
- Ederle J, Featherstone RL, Brown MM, on behalf of the CAVATAS collaborators. Long-term outcome of endovascular treatment versus medical care for carotid artery stenosis in patients not suitable for surgery and randomized in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Cerebrovasc Dis* 2009;28:1-7.
- Edvardsson N, Jull-Möller S, Omblus R, Perhrsson K. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Int Med* 2003;254:95-101.
- Edvardsson N, Juul-Moller S, Omblus R, et al. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003;254:95–101.
- Eriksson S, Olofsson BO, Wester PO, for the TEST study group. Atenolol in secondary revention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:21-5.
- ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyrodamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
- ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2007;6:115-24.
- ESPS-1. ESPS Group. European stroke prevention study. *Stroke* 1990;21:1122-30.
- European Medicines Agency. Accessed February 6, 2012.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 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 Jun 13;285(22):2864-70.
- Gent-stroke. Gent M, Blakely JA, Hachinski VC, Roberts RS, Barnett HJM, Bayer NH, et al. A secondary prevention randomized trial of suloctidil in patients with a recent history of thromboembolic stroke. *Stroke* 1985;16:416-24.
- Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization, Geneva 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf
- Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364–70
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study. *Arch Int Med* 1998;158:1513-21. (AFASAK 2)
- Halkes, P.H., J. van Gijn, L.J. Kappelle, et al., Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 367: 1665-73.

Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg*. 1994 Nov;8(6):703-10.

Hart R, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501. Search date 1999.

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. Jun 19 2007;146(12):857-867.

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.

Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64. (PATAF)

ICSS (2010) 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* 375; 9719: 985–97

Lip GYH, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Thrombosis Res* 2006;118:321–333.

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 Feb;137(2):263-72. Epub 2009 Sep 17.

Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.

Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al. (2006) Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 355: 1660–71

Mayberg MR, Wilson E, Yatsu F, et al, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289–3294.

McArthur, K.S., T.J. Quinn, J. Dawson, et al., Diagnosis and management of transient ischaemic attack and ischaemic stroke in the acute phase. *BMJ*, 2011. 342: d1938.

McKenna-III. Graham A. A trial of ticlopidine hydrochloride for the prevention of deep vein thrombosis in high risk (post CVA) medical patients. Guildford: Sanofi Winthrop, 1987: (Sanofi internal report 001.6.188).

Memphis. Robertson JT, Dugdale M, Salky N, Robinson H. The effect of a platelet inhibiting drug (sulfipyrazone) in the therapy of patients with transient ischemic attacks (TIAs) and minor strokes. *Thromb et Diathesis Haemorrhagica* 1975;34:598.

Merwick, A. and P.J. Kelly, Transient ischaemic attack clinics and management of transient ischaemic attacks. *Curr Opin Neurol*, 2011. 24: 50-8.

Mohr JP, for the WARSS Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–51.

Morocutti C, Amabile G, Fattaposta F, et al, for the SIFA Investigators. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:1015-21.

- NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with highgrade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006.
- Owen A. Antithrombotic treatment for the primary prevention of stroke in patients with non valvular atrial fibrillation: a reappraisal of the evidence and network meta analysis. *Int J Cardiol* 2010;142:218-23.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Lower versus standard intensity oral anticoagulant therapy (OAT) in elderly warfarin-experienced patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;103:442-9.
- Perret-Guillaume C, Wahl DG. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose. *Thromb Haemost* 2004;394:402.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9. (AFASAK 1)
- 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 Nov;138(5):1093-100. Epub 2010 Mar 18.
- Posada IS, Puebla V, Barriales V, et al. on behalf of the LASAF Pilot Study. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999;138 (1 Pt 1): 137-43.
- Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011;306:1983-92.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood- pressurelowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-8.
- Rédaction Prescrire. Dabigatran et fibrillation auriculaire (Pradaxa®). Une alternative à la warfarine dans certains cas. *Revue Prescrire* 2012;31:888-92.
- Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD001081. DOI: 10.1002/14651858.CD001081.pub2.
- Reuther R, Dorndorf W. Aspirin in patients with cerebral ischaemia and normal angiograms or non-surgical lesions. In: Breddin HK, Dorndorf W, Loew D, Marx R (eds). *Acetylsalicylic acid in cerebral ischaemia and coronary heart disease*. Stuttgart: Schattauer, 1978:97-106
- Ross Russell RW. The effect of ticlopidine in patients with amaurosis fugax. Guildford: Sanofi Winthrop, 1985:(Sanofi internal report 105062-0051).
- Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis: Asymptomatic Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2004;35:2425–2427.

Rothwell PM. ACST: which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? *Lancet* 2004;364:1122–1123.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. for the PROFESS study group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.

SALT. The SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338:1245-9.

Sandercock PAG, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000248. DOI: 10.1002/14651858.CD000248.pub2.

SAPPHIRE - Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. Hitinder S. Gurm, M.D., Jay S. Yadav, et al. for the SAPPHIRE Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358:1572-1579 April 10, 2008 DOI: 10.1056/NEJMoa0708028

Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan atrial fibrillation stroke trial. *Stroke* 2006;37:447-51.

Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD000187. DOI: 10.1002/14651858.CD000187.pub2.

Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants for preventing stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2003.

Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd. Search date 2003.

Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. for the MOSES study group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-24.

Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 1999.

SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991;84:527-39.

SPAF 2. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study*. *Lancet* 1994;343:687–91.

SPAF 3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial*. *Lancet* 1996;348:633-8.

SPARCL - The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549-59.

SPIRIT. The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) study group. A randomised trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:85-65.

Stroke. Acheson J, Danta G, Hutchinson EC. Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. *BMJ* 1969;i:614-5.

Sudlow CLM, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001246. DOI: 10.1002/14651858.CD001246.pub2.

Toulouse-TIA. Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J, Boneu B, Clanet M, Bierme R. Prévention des récurrences des accidents vasculaires cérébraux ischémiques par les antiagrégants plaquettaires. *Rev Neurol (Paris)* 1982;138:367-85.

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. doi:10.1001/archinternmed.2011.1666.

Uchiyama S, Fukuuchi Y, Yamaguchi T. The efficacy and safety of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese stroke patients: combined results of two phase III, multicenter, randomized clinical trials. *J Neurol* 2009;256:888-97.

Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, et al. The Japanese Aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:601-13.

UK-TIA study group. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.

US Food and Drug Administration. Accessed February 6, 2012. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm#hcp

VACS. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1993;328:221-7.

VA-SPINAF. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12.

Van Driel M. Editoriaal: Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: „superieur“, „equivalent“ of „nietinferieur“? *Minerva* 2005;4:154.

Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448.

Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39:1358-63.

Whitty C, Sudlow C, Warlow C. Investigating individual subjects and screening populations for asymptomatic carotid stenosis can be harmful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:619-623.

Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004;351:1493-1501.

Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective randomised trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000;31:817-821.

Yusuf S, Diener HC, Sacco R, et al for the PROFESS study group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.

Annexes

Aspects pratiques du traitement anticoagulant pour le médecin traitant, le pharmacien et le patient.

(basés sur les textes des Dr Jan Michels, Prof. Gert Laekeman et Lucio Scanu)

Comment le médecin traitant assure-t-il le suivi d'un traitement avec des anticoagulants oraux ?

1. Au niveau local, choisissez une seule molécule, de préférence la warfarine (Marevan®).

1.1. Bien qu'il n'existe pas de preuve à ce propos, nous pouvons peut-être partir du principe que le suivi se déroule mieux si on travaille (au niveau local) avec une seule molécule. Il est plus simple de fonctionner avec un seul produit (la warfarine) et de bien apprendre à le connaître.

Dans la pratique quotidienne, la préférence va au produit à propos duquel le médecin traitant, dans le sillage du spécialiste local, a acquis la plus grande expérience. Les médecins traitants constatent également que les spécialistes divergent dans leur choix de l'antivitamine K (AVK).

Le premier choix en faveur de la warfarine (recommandation) se trouve souvent en hiatus par rapport aux habitudes locales. En conséquence, pour l'heure, il nous semble utile, en concertation avec les médecins locaux, de transposer les recommandations pour la warfarine à d'autres AVK, en tenant compte des justifications disponibles ainsi que des différences pharmacocinétiques.

La préférence accordée à la warfarine peut également être perçue comme un plaidoyer pour que l'on aboutisse en Belgique à un traitement avec un seul et unique AVK.

1.2. Il n'existe pas de preuves formelles d'une efficacité supérieure d'un AVK par rapport aux autres. La warfarine est préconisée en tant que premier choix sur la base des arguments suivants :

Justification:

La warfarine est l'AVK le mieux étudié, ses interactions médicamenteuses sont bien connues et c'est avec cette molécule que l'on possède le plus d'expérience à l'échelle mondiale. La warfarine constitue la norme internationale. La majorité des publications traitent de la warfarine et des guides de pratique américains et britanniques faisant autorité sont basés sur la warfarine. En revanche, en Europe, on observe une plus grande dispersion. Cela étant, le groupe de travail belge Formulaire MRS de même que le Répertoire commenté des médicaments accordent leur préférence à la warfarine.

Demi-vie: la principale différence entre les 3 AVK réside dans la demi-vie ($T_{1/2}$). Celle-ci détermine la durée de l'hypoprothrombinémie. La warfarine possède une durée d'action intermédiaire par comparaison l'AVK à courte durée d'action (acénocoumarol) et à la phenprocoumone à durée d'action prolongée (tableau 1). La $T_{1/2}$ plus courte de l'acénocoumarol (Sintrom®) impose toute la prudence de rigueur pour ce qui concerne le choix du moment de la prise par rapport à celui du prélèvement sanguin et a peut-être aussi son importance chez les patients qui prennent, par exemple, un demi-comprimé et un comprimé par jour en alternance.

En cas d'INR trop élevé ou d'arrêt nécessaire de l'AVK (par exemple, en cas de chirurgie), c'est la demi-vie qui détermine la période d'interruption de l'AVK. En outre, il y a des différences au niveau du mode de métabolisation, ce qui peut être important au niveau de la sensibilité à la variation génétique dans les systèmes enzymatiques qui sont impliqués dans la métabolisation (dégradation/élimination) d'un médicament.

Remarque du jury : Le temps de demi-vie influence la pratique de 2 manières. Un temps de $\frac{1}{2}$ vie long permet une plus grande stabilité de l'INR mais il faut attendre plus longtemps après l'arrêt si l'INR est trop élevé. Un temps de $\frac{1}{2}$ vie court produit moins de stabilité mais permet d'attendre moins longtemps si l'INR est trop élevé. Il n'est pas évident sur cette base de dire que l'un est meilleur que l'autre...Le plus important est de bien connaître « son » anticoagulant. Il semble au jury que la différence en temps de demi-vie n'est pas le bon argument pour sélectionner la warfarine.

L'argument que la warfarine a été utilisée dans les études semble un argument concluant pour privilégier la warfarine.

Tableau 1: Comparaison pharmacocinétique entre la warfarine (Marevan®), l'acénocoumarol (Sintrom®) et le phenprocoumone (Marcoumar®).

Antagoniste de la vitamine K	Demi-vie d'élimination plasmatique (T $\frac{1}{2}$)	Fin de l'action après la dernière dose
Warfarine (Marevan®)	40 heures en moyenne (20 à 60 heures)	3 à 5 jours
Acénocoumarol (Sintrom®)	8 à 11 heures	2 jours
Phenprocoumone (Marcoumar®)	140-160 heures selon le Répertoire commenté des médicaments (4 à 7 jours selon la notice scientifique)	7 à 14 jours

Un seul produit (AVK)

- **Moins de risques d'erreur**
- **Concertation locale**
- **Warfarine (Marevan®):**
 - **La mieux étudiée;**
 - **Possède une demi-vie intermédiaire.**

2. A quelle fréquence faut-il assurer le suivi du patient par un calcul de l'INR ?

2.1. Au cours de la phase de mise en route du traitement

Déterminer l'INR le troisième jour du traitement avec la warfarine. Par la suite, répéter la détermination tous les 3 à 4 jours jusqu'à ce qu'une dose d'entretien stable soit atteinte.

En fonction de la dose de warfarine administrée, ce n'est qu'après deux à trois doses (jours) que l'on observe un premier effet sur l'INR. Un effet antithrombotique (et donc thérapeutique) n'intervient que dans les jours qui suivent, lorsque l'INR s'est stabilisé. Les adaptations posologiques pour la warfarine ne doivent de préférence pas se faire avec $\frac{1}{4}$ de comprimé, mais plutôt en alternant un demi-comprimé et aucun comprimé. La T $\frac{1}{2}$ étant de 40 heures, cela ne pose pas de problème.

Suivi de l'INR (Marevan®)

- **Phase de mise en route**
 - jour 3: premier contrôle de l'INR et adaptation de la posologie;
 - ensuite : contrôle tous les 3 à 4 jours jusqu'à stabilisation.
- **Chez les patients stabilisés**
 - Au moins toutes les 4 semaines;
 - Suivi très attentif des plus de 75 ans (comorbidité et polymédication).

2.2. Suivi de l'INR chez les patients stabilisés

Contrôler l'INR au moins toutes les 4 semaines une fois que la stabilisation est atteinte. Les patients de plus de 75 ans doivent faire l'objet d'un suivi très attentif pour maintenir l'INR dans la fourchette thérapeutique, certainement en cas de comorbidité et de polymédication.

Un intervalle d'au maximum quatre semaines est souvent recommandé dans la littérature, mais nous nous sommes conscients du fait que la fréquence optimale dans le suivi à long terme de l'INR est déterminée par l'observance thérapeutique et l'âge du patient, par les comorbidités, l'ajout ou la suppression d'un autre médicament, les modifications au niveau de l'alimentation et de la consommation d'alcool. Chez les sujets âgés, il convient non seulement d'entamer le traitement avec une dose inférieure de warfarine mais aussi de contrôler l'INR plus fréquemment, en raison du risque accru de fluctuations de l'INR suite aux comorbidités et aux interactions médicamenteuses.

Remarque complémentaire du jury : le jury veut également rappeler au fait que, toutes autres choses étant égales, des différences entre individus existent et peuvent être liées uniquement à des polymorphismes génétiques.

2.3. Valeur cible pour l'INR

Une valeur cible pour l'INR de 2,5 vaut pour pratiquement toutes les indications (TVP, embolie pulmonaire, FA aussi bien chronique que paroxysmique).

Chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, un INR spécifique à la valve est nécessaire, en concertation avec un chirurgien cardiaque ou un cardiologue.

L'INR ne peut pas s'écarter de plus de 0,5 unité par rapport à la valeur cible.

Une seule valeur cible pour l'INR n'est sans doute pas optimale pour toutes les indications, mais pour la plupart des indications, on préconise un INR de 2,5. La valeur cible recommandée pour l'INR de 2,5 dans la thrombo-embolie veineuse (TEV) repose sur les résultats d'une étude randomisée ayant comparé aussi bien une valeur cible supérieure qu'inférieure pour l'INR avec un INR de 2,5.

Exceptionnellement, on préconise un traitement par la warfarine avec une valeur cible pour l'INR inférieure à 2,5, par exemple, en cas de traitement au long cours d'une thrombo-embolie veineuse non déclenchée après trois mois de traitement conventionnel avec la warfarine (INR 2,0-3,0) chez les patients demandant expressément une fréquence moindre des contrôles de l'INR : dans ce cas, la poursuite du traitement avec la warfarine et un INR inférieur (1,5-1,9) doit être préférée à la suppression du traitement.

Exceptionnellement, on préconise un traitement par la warfarine avec une valeur cible pour l'INR supérieure à 2,5. Chez les patients avec un anticoagulant de type loup (syndrome des antiphospholipides), ne présentant pas de facteurs de risque supplémentaires et réagissant bien au traitement, nous préconisons une valeur cible pour l'INR de 2,5. Cependant, si avec cet INR, il y a des thrombo-embolies récidivantes ou d'autres facteurs de risque supplémentaires pour la thrombo-embolie, nous conseillons un INR cible de 3,0.

Valeur cible pour l'INR

- INR 2,5
- L'INR ne peut pas s'écarter de plus de 0,5 unité par rapport à la valeur cible.

3. Garantir un bon suivi en fournissant aux patients des informations et des conseils dès le départ

3.1. Informer le patient à propos :

- De la coagulation et des médicaments anticoagulants (informations de base);
- De l'objectif du traitement anticoagulant, des valeurs cibles et de la durée du traitement;
- De la nécessité de procéder régulièrement à des tests sanguins ;
- De l'approche en cas d'INR trop élevé ou trop bas ;
- De la nécessité de consigner et de compléter les données relatives à l'anticoagulation;
- Du suivi de l'anticoagulation durant des voyages (de longue durée), y compris les possibilités locales en matière de contrôle de l'INR.

3.2. Mettre en garde/conseiller les patients à propos :

- De la mise en route ou de l'arrêt d'autres médicaments (y compris les médicaments en vente libre) : uniquement après concertation avec le médecin ou le pharmacien ;
- Des interactions possibles entre l'alimentation et les AVK ;
- De la nécessité de limiter la consommation d'alcool;
- Des suivis plus fréquents de l'INR en cas de syndromes aigus, notamment de la fièvre et de la diarrhée;
- De la nécessité d'informer les soignants de proximité et les prestataires de soins professionnels entourant le patient du fait que ce dernier prend des AVK.

Suivi = conseils/mises en garde

- Autres médicaments : concertation avec le médecin/pharmacien;
- Attention aux interactions entre l'alimentation et les AVK;
- Limiter la consommation d'alcool;
- Contrôles plus fréquents de l'INR en cas de syndromes aigus;
- Informer les soignants de proximité et les prestataires de soins professionnels que le patient prend des AVK.

4. Suivi en cas d'INR fluctuant (INR supérieur à la valeur-cible)

INR = 4.8 et 15 mg Marevan®/semaine							
Dose hebdomadaire	Nombre de compr.	Nombre de compr.	Nombre de compr.	Nombre de compr.	Nombre de compr.	Nombre de compr.	Nombre de compr.
(mg)	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
15	0.5	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

Et ensuite ?

4.1. Vérifiez d'abord si l'INR inhabituel ou inattendu peut être consécutif à un prélèvement de sang incorrect, à une erreur de traitement médicamenteux, à des fluctuations au niveau des comorbidités, à l'influence d'une comédication ou d'une automédication, à des modifications de l'alimentation ou à la prise de suppléments alimentaires et de substances phytothérapeutiques contenant de la vitamine K.

4.2. Etudiez toujours la nécessité d'une comédication. Une définition précise des indications s'impose car chaque comédication va de pair avec un risque d'interaction. Or, cette interaction peut renforcer l'effet anticoagulant des AVK (risque hémorragique) ou au contraire l'inhiber (risque de thrombose).

4.3. Si aucune de ces causes ne se trouve à l'origine de la valeur INR anormale, adaptez l'approche en matière de d'anticoagulation conformément au tableau 2 ci-dessous pour un INR compris entre 3,0 et 5,0.

Y-a-t'il une explication ?

- Remplissage de l'éprouvette de sang;
- Observance thérapeutique;
- Prise d'autres médicaments;
- Comorbidité;
- Modification de l'alimentation, prise de suppléments alimentaires ou phytothérapeutiques.

Tableau 2 : Approche en cas d'INR compris entre 3.0 et 5.0

INR	Démarche
3,0 > INR <5,0 sans hémorragie significative	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire la dose de warfarine de 10 à 20% par semaine en fonction de l'ampleur de l'anomalie de la valeur INR. Voir l'algorithme. • Essayer de répartir la dose hebdomadaire de manière aussi homogène que possible sur tous les jours de la semaine et rester aussi proche que possible du schéma hebdomadaire existant. • Contrôler l'INR après une semaine.

5. Algorithme pour le traitement d'entretien avec la warfarine

5.1. Mode d'emploi

Considérez l'algorithme comme une aide, tenez compte de la possibilité d'une comorbidité, d'une polymédication et des antécédents du patient.

Le jour 1 est celui du prélèvement.

Nous nous concentrons toujours sur la dose hebdomadaire.

Le schéma subdivise la dose hebdomadaire en doses journalières qui doivent être prises au cours d'une période de 7 jours (soit 1 semaine). La dose hebdomadaire est comprise entre 2,5 mg et 70 mg de warfarine par semaine. Les doses journalières sont exprimées en demi-comprimés et en comprimés entiers de 5 mg.

Dans le cas de valeurs INR comprises entre 3,0 et 5,0, la dose hebdomadaire est adaptée de 5, 10 ou 20% et le protocole indique le nombre de comprimés quotidiens de warfarine du nouveau schéma par jour de la semaine.

Tableau 3 : Adaptation de la dose hebdomadaire de warfarine (algorithme)

Si l'INR est compris entre 3,0 et 5,0 et qu'il n'y a pas d'hémorragies: réduisez la dose de 10 ou 20%. En cas d'INR inférieur à la valeur cible: augmentez la dose de 10 ou 20%.

						Nombre de comprimés à prendre de warfarine de 5 mg						
-20%	-10%	Dose hebdomadaire (mg)	10%	20%	Dose hebdomadaire (mg)	Nombre de compr. Jour 1	Nombre de compr. Jour 2	Nombre de compr. Jour 3	Nombre de compr. Jour 4	Nombre de compr. Jour 5	Nombre de compr. Jour 6	Nombre de compr. Jour 7
2,0	2,25	2,5	2,75	3	2,5	0,5	0	0	0	0	0	0
4,0	4,5	5,0	5,5	6	5,0	0,5	0	0	0	0,5	0	0
6,0	6,75	7,5	8,25	9	7,5	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0
8,0	9	10,0	11	12	10	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0,5
10,0	11,25	12,5	13,75	15	12,5	0,5	0	0,5	0	0,5	0,5	0,5
12,0	13,5	15,0	16,5	18	15	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
14,0	15,75	17,5	19,25	21	17,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
16,0	18	20,0	22	24	20	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
18,0	20,25	22,5	24,75	27	22,5	1	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5
20,0	22,5	25,0	27,5	30	25	1	0,5	1	0,5	1	0,5	0,5
22,0	24,75	27,5	30,25	33	27,5	0,5	1	0,5	1	0,5	1	1
24,0	27	30,0	33	36	30	0,5	1	1	1	0,5	1	1
26,0	29,25	32,5	35,75	39	32,5	0,5	1	1	1	1	1	1
28,0	31,5	35,0	38,5	42	35	1	1	1	1	1	1	1
30,0	33,75	37,5	41,5	45	37,5	1,5	1	1	1	1	1	1
32,0	36	40,0	44	48	40	1,5	1	1	1	1,5	1	1
34,0	38,25	42,5	46,75	51	42,5	1,5	1	1,5	1	1,5	1	1
36,0	40,5	45,0	49,5	54	45	1	1,5	1	1,5	1	1,5	1,5
38,0	42,75	47,5	52,25	57	47,5	1	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1,5
40,0	45	50,0	55	60	50	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
42,0	47,25	52,5	57,75	63	52,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
44,0	49,5	55,0	60,5	66	55	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
46,0	51,75	57,5	63,5	69	57,5	2	1,5	1,5	1,5	2	1,5	1,5
48,0	54	60,0	66	72	60	2	1,5	2	1,5	2	1,5	1,5
50,0	66,25	62,5	68,75	75	62,5	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2
52,0	58,5	65,0	71,5	78	65	1,5	2	2	2	1,5	2	2
54,0	60,75	67,5	74,25	81	67,5	1,5	2	2	2	2	2	2
56,0	63	70,0	77	84	70	2	2	2	2	2	2	2

6. Outils pour un suivi de qualité

- 6.1. Accords entre le laboratoire, le cabinet du médecin traitant et le patient (y compris le projet d'amélioration de la qualité 'Master na Master Huisartsgeneeskunde')
- 6.2. Fiche pour le médecin traitant
- 6.3. Brochure pour les patients
- 6.4. Carnet ou carte d'anticoagulation pour le médecin traitant et le patient

7. Conditions annexes pour un bon suivi.

- Adaptation du Dossier Médical Electronique (DME) avec une feuille de suivi synoptique des valeurs INR et de la politique de prise en charge, avec un avertissement en cas d'interactions médicamenteuses pertinentes (notamment les contre-indications), couplé à des conseils spécifiques. S'il faut travailler avec des adaptations posologiques à l'aide d'un algorithme, le DME doit proposer une feuille Excel™ avec le schéma posologique hebdomadaire, la dose totale de warfarine par semaine en mg, l'INR, la dose hebdomadaire corrigée en cas de diminution et d'augmentation de 5 à 20%, de même qu'un schéma posologique hebdomadaire corrigé.
- Une bonne gestion dans son propre cabinet (qu'il s'agisse d'une pratique individuelle ou de groupe) avec des conventions d'une garantie de qualité prouvée concernant le contrôle des

résultats de laboratoire reçus, du fait de décider et d'acter les adaptations de doses et d'avertir le patient.

- Une communication efficace entre le laboratoire clinique et le médecin traitant en cas de valeurs INR anormales.
- De bons accords entre le médecin traitant et le pharmacien sous la forme d'une sorte de contrôle de la sécurité d'utilisation pour le médecin traitant qui prescrit les AVK (de manière répétée) de même que pour le pharmacien qui délivre ces produits. Toute délivrance d'un AVK par le pharmacien constitue une occasion de débattre des valeurs INR récentes et des doses.
- Une collaboration efficace avec les spécialistes : accords à propos du choix de la molécule (warfarine), du schéma de mise en route et de la transmission des résultats récents relatifs au INR, y compris un transfert des soins direct vers médecin traitant en cas de congé de l'hôpital.
- Médicaments adaptés afin de favoriser l'observance thérapeutique chez les patients (par exemple, le carnet d'anticoagulation).

A RETENIR

- Un seul produit, la warfarine (Marevan®)
- Suivre de près l'INR (mise en route, stabilisation)
- Valeur-cible pour l'INR de 2,5
- Ne pas oublier les plus de 80 ans
- En cas d'anomalie de l'INR :
 - Explication ?
 - Algorithme (plutôt qu'une adaptation intuitive)
- Informations et conseils au patient
- Utilisation des outils

8. Références

- 8.1. http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/abv_anticoagulatietherapie-web.pdf
- 8.2. http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/opvolgrapporten/orale_anticoagulantia_jan_2012.pdf
- 8.3. <http://www.domusmedica.be/kwaliteit/aanbevelingen/messagescles/2675-traitement-anticoagulant-et-oral-en-medicine-generale.html>
- 8.4. <http://www.domusmedica.be/kwaliteit/patienteninformatie.html>

Et le pharmacien ?

Interactions

Tous les pharmaciens ont probablement parmi leurs clients des patients qui prennent malgré tout l'association d'un AVK et d'acide acétylsalicylique, en dose adaptée s'entend pour l'acide acétylsalicylique. Tous les confrères sont par ailleurs également conscients de l'équilibre parfois précaire dans lequel se retrouvent les patients en cas de recours aux antagonistes de la vitamine K. Toute adjonction d'un médicament doit être mise en balance en pesant les risques et les avantages. A cette fin, le pharmacien dispose d'un logiciel de soutien, notamment Delphi Care. Delphi Care avertit, ledit avertissement ne constituant cependant pas un paramètre d'évaluation mais bien le début d'un processus de réflexion devant mener à une décision : rectifier ou pas la délivrance ? Il incombe au pharmacien (et à son équipe) de convertir les mécanismes d'action pharmacologiques et/ou pharmacocinétiques en une décision relative à la délivrance de l'automédication.

(Remarque du jury:

Les logiciels pour les pharmaciens disponibles sur le marché belge, notamment Delphi Care en ViaNova, n'envoient pas uniquement un avertissement concernant une interaction, mais ils fournissent aussi des informations pour permettre de gérer cette interaction (mesures à prendre, description du cas, effet pharmacologique, ...), que ce soit immédiatement via le logiciel ou en passant par www.delphicare.be/.)

Outre une décision générale par substance active, Stockley's Drug Interactions⁵ fournit une vaste casuistique clinique. Il s'agit d'une référence et d'une aide appréciée dans la prise d'une décision. L'acide acétylsalicylique augmente de manière très importante le risque d'hémorragies dans le cas où elle est administrée en même temps que des anticoagulants. Cependant, cette tendance accrue aux hémorragies n'est pas à exclure non plus en cas d'utilisation chronique du paracétamol^{6, 7}.

Avec les anticoagulants plus récents, une prudence redoublée est de rigueur. Le dabigatran (Pradaxa[®]) est un antagoniste de la thrombine, tandis que le rivaroxaban (Xarelto[®]) et l'apixaban (Eliquis[®]) inhibent le facteur X activé de la coagulation sanguine. Alors qu'en cas d'hémorragies potentielles associées à un antagoniste de la vitamine K, il est encore possible de recourir à de la vitamine K, pour les nouvelles molécules, nous ne disposons pas d'antidote direct. Ce n'est pas sans raison que depuis 2011 'Sang et coagulation' est devenu un chapitre distinct dans le Répertoire commenté des médicaments.

Une délivrance sûre des médicaments devient de plus en plus complexe en officine. Une attention pour les aspects pharmacothérapeutiques est essentielle. Il arrive que les complications associées aux anticoagulants aient des origines inattendues. Ainsi, outre les médicaments, le pharmacien délivre aussi des suppléments alimentaires à base de plantes, le plus souvent à la demande du patient.

Les produits à base de canneberges (*Vaccinium macrocarpon*) peuvent augmenter l'action des antagonistes de la vitamine K, ce qui fait augmenter le INR. De son côté, le gingembre (*Zingiber officinalis*) exerce un effet inhibiteur aussi puissant que 75 mg d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire. Par ailleurs, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) accélère la métabolisation des médicaments et peut réduire l'efficacité des anticoagulants. Enfin, la prise d'extraits préparés à base des feuilles du *Ginkgo biloba* a déjà provoqué des hémorragies spontanées. Dans l'intervalle, un *Stockley* a été publié contenant les interactions spécifiques entre les médicaments à base de plantes et les 'médicaments traditionnels'⁸. Un ouvrage qui se doit d'avoir sa place dans la bibliothèque d'une officine de qualité.

⁵ Baxter K. Stockley's Drug Interactions. The Pharmaceutical Press, London 9th edition, 2010.

⁶ Lopes RD, Horowitz JD, Garcia DA, Crowther MA, Hylek EM. Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biological plausibility. *Blood* 2011; 118: 6269-6273.

⁷ Hughes GJ, Patel PN, Saxena N. Effect of acetaminophen on international normalized ration in patients receiving warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 591-597.

⁸ Williamson E, et al. Stockley Herbal Medicines Interactions. The Pharmaceutical Press, London, 2009.

Accompagnement du patient

Avec les nouveaux anticoagulants oraux, le patient dispose de médicaments qui suppriment la nécessité de procéder à des déterminations régulières de l'INR. Jusqu'à présent, le pharmacien ne joue qu'un rôle limité pour garantir un INR stable pour les antagonistes de la vitamine K. Le plus souvent, son rôle se limite à rappeler les instructions relatives à la posologie. A ce propos, le pharmacien pointe du doigt des symptômes tels que les hémorragies périphériques qui constituent un indicateur potentiel d'un INR trop élevé. Des études par observation épinglent cependant une mission pour le pharmacien (hospitalier) en tant qu'accompagnant du patient, une fois que le traitement avec les anticoagulants est mis en route. Dans de tels cas, la maîtrise de l'INR est comparable aux résultats obtenus en pratique médicale ambulatoire⁹. Les pharmaciens mobilisés dans l'accompagnement des patients traités par des anticoagulants oraux opèrent cependant le plus souvent dans des centres spécialisés. L'infrastructure des pharmacies actuelles est probablement trop réduite pour permettre un accompagnement plus intensif des patients. Ce que l'on appelle l'approche 'point-of-care', dans laquelle le patient effectue lui-même les tests de son INR et adapte son traitement présente un avantage pharmaco-économique théorique¹⁰. Un tel modèle d'habilitation ('self empowerment') offre au pharmacien la possibilité de dialoguer davantage avec le patient. L'évolution au niveau du choix du type d'anticoagulants jouera un rôle important dans le cadre de la surveillance, qu'elle soit ou non intensive.

En toutes circonstances, le pharmacien reste une source d'information fiable pour le patient et se doit de garantir un usage sûr des anticoagulants dans un contexte de soins multidisciplinaire.



⁹ Bungard TJ, Ritchie B, Garg S, Tsuyuki RT. Sustained impact of anticoagulant control achieved in an anticoagulation management service after transfer of management to the primary to the primary care physician. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 112-119.

¹⁰ Gerkens S, Gailly J, Obyn C, Devriese S, Cleemput I. Economic evaluation of the use of point-of-care devices in patients with long term oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2012; Mar 23 [Epub ahead of print].

Et le patient ?

Ce document est le fruit d'une concertation avec un groupe de 34 patients sous anticoagulants et non un avis formulé par le jury.

SITUATION EN PREMIERE LIGNE

Dans notre pays, les patients ont accès aux traitements traditionnels d'antagonistes de la vitamine K. (Sintrom, Marevan et Marcoumar).

Les deux grandes familles de traitements sont :

- A. Les antagonistes de la vitamine K.
- B. Les nouvelles molécules.

A. Les antagonistes de la vitamine K.

Lorsque ces médicaments sont prescrits, leur prise doit impérativement être contrôlée.

Pour assurer le contrôle de la prise d'antagonistes de la vitamine K le patient peut choisir entre :

1. Le médecin généraliste.

Acteur central présent auprès du patient, le médecin généraliste dispose de trois voies pour évaluer le dosage des médicaments :

- A. Faire une prise de sang à son patient toutes les 3 à 4 semaines. Le sang est alors analysé dans un laboratoire d'analyses médicales.
- B. Utiliser un moniteur portable pour la mesure de l'INR.
- C. Former son patient à l'utilisation d'un moniteur portable pour la mesure de l'INR.

Problème pour le patient :

- 1. L'insuffisance du nombre mensuel de contrôle sanguin. Aucune diminution du stress chez le patient car les périodes hors zone thérapeutiques sont trop longues.
- 2. Le coût. (Consultation).
- 3. Le coût de l'analyse de sang (en laboratoire d'analyse).
- 4. Le temps d'attente lors d'analyses de sang par laboratoire d'analyses médicales.
- 5. Le non remboursement du moniteur et des tiges.
- 6. L'obligation de se déplacer.
- 7. Ne convient pas à tous les patients. En effet, en fonction du profil du patient, on choisira une méthode plutôt qu'une autre.

Avantage pour le patient :

- 1. Qualité de la relation thérapeutique avec le médecin généraliste.
- 2. Rapidité de l'adaptation du traitement lors d'utilisation d'un moniteur portable pour la mesure de l'INR.
- 3. Diminution des coûts directs ou indirects pour le patient (déplacement, honoraire de consultation, coût d'analyse de sang en laboratoire).

4. Diminution du stress/ angoisse chez les patients lorsque on utilise un moniteur portable pour la mesure de l'INR. (Résultats du test instantané).

2. La clinique d'anticoagulation.

Après la thrombose ou l'AVC, le patient est pris en charge d'un point de vue médical par une équipe hospitalière. Cette équipe, comme le médecin généraliste, dispose de 3 formules qui permettront au patient d'assurer le contrôle de la prise d'anti-vitamine K.

- A. Faire une prise de sang à son patient toutes les 3 à 4 semaines. Le sang est alors analysé dans un laboratoire d'analyses médicales.
- B. Utiliser un moniteur portable pour la mesure de l'INR.
- C. Former son patient à l'utilisation d'un moniteur portable pour la mesure de l'INR.

Problème pour le patient :

1. L'insuffisance du nombre mensuel de contrôle sanguin. Aucune diminution du stress chez le patient car les périodes hors zone thérapeutiques sont trop longues.
2. Le coût. (Consultation).
3. Le coût de l'analyse de sang (en laboratoire d'analyse).
4. Le temps d'attente lors d'analyses de sang par laboratoire d'analyses médicales.
5. Le nom remboursement du moniteur et des tiges.
6. L'obligation de se déplacer.
7. Ne convient pas à tous les patients. En effet, en fonction du profil du patient, on choisira une méthode plutôt qu'une autre.

Avantage pour le patient :

1. Qualité de la relation thérapeutique avec le spécialiste.
2. Rapidité de l'adaptation du traitement lors d'utilisation d'un moniteur portable pour la mesure de l'INR.
3. Diminution des coûts directs ou indirects pour le patient (déplacement, honoraire de consultation, coût d'analyse de sang en laboratoire).
4. Diminution du stress/ angoisse chez les patients lorsque on utilise un moniteur portable pour la mesure de l'INR. (Résultats du test instantané).

B. Les nouvelles molécules.

Actuellement, certaines nouvelles molécules sont exclusivement remboursées dans le cadre du placement de la prothèse de hanche et dans le cadre de la chirurgie du genou. (Dabigatran et Rivaroxaban).

Problème pour le patient :

1. Le nom remboursement de ces molécules dans d'autres situations que la prothèse de hanche et dans le cadre de la chirurgie du genou.
2. La compliance du patient est très importante et les acteurs (médecins spécialistes ou généralistes) doivent impérativement prendre le temps d'expliquer l'importance de respecter les directives.

Avantage pour le patient :

1. Administration orale de dose fixe ;
2. Diminution importante de contrôles sanguins/monitoring ;
3. Augmentation de l'autonomie et reprise de la vie active ;
4. Efficacités des traitements en prévention de l'AVC ;
5. Peu d'interaction avec d'autres médicaments et l'alimentation.

CONCLUSIONS.

Pour les patients que je représente, il semble important que soit respectées les spécificités de tous. Il est illusoire de croire uniquement à l'une des solutions de traitements cités ci-dessus plutôt qu'à une autre.

Le traitement doit être adapté à la réalité des patients.

Qu'il s'agisse de nouvelles molécules, de traitements plus anciens ou de modalités de contrôles par prise de sang ou par un moniteur portable pour la mesure de l'INR, le choix doit être lié aux besoins réels du patients en tenant compte de sa réalité médico psycho sociale.

Il est important de prévenir au maximum les AVC et thromboses. Cette prévention ne peut se faire qu'en s'assurant que le traitement proposé au patient garantisse une bonne compliance de ce dernier. En effet, un traitement non adapté n'aurait pour résultat que la diminution de la compliance du patient et donc l'augmentation des risques.

Au-delà des effets physiques et psychiques sur les patients, l'augmentation des risques aurait pour conséquences une augmentation des dépenses de l'assurance maladie en matière de prise en charge d'AVC et de thromboses.

Pour des conseils pratiques aux patients à propos du traitement avec les anticoagulants, le jury renvoie aux brochures pour les patients

SSMG

<http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/PDF/FichesMGBE/Anticoagulants.pdf>

Domus Medica

http://www.domusmedica.be/suggestiemenu/downloads/cat_view/481-publiek/447-patienteninformatie.html

Vereniging van huisartsen

PATIENTENINFORMATIE

Behandeling met antistollingsmiddelen

domus medica

© Domus Medica vzw, vereniging van huisartsen, afdeling Ouderen - Februari 2010

- WAT IS STOLLING?
- HOE WERKEN ANTISTOLLINGSMIDDELEN?
- HOE DE STOLLINGSGRAAD OPVOLGEN?
- HOE DE MEDICATIE INNEMEN?
- WANNEER NAAR UW HUISARTS EN APOTHEKER?
- WAT BETAALDEET DE BEHANDELING?
- WELKE VOORZORGSMAATREGELEN MOET U INZETTEN?
- WAT DOET U BIJ VERWONDING?
- WAT BIJ VERGETTEN MEDICATIE?
- WAT DOET U OP REIS?

Om de vorming van bloedklonters te voorkomen is het soms noodzakelijk om antistollingsmiddelen in te nemen. Belangrijk hierbij is dat u deze medicatie inneemt zoals voorgeschreven en u regelmatig de stollingsgraad in uw bloed laat controleren.

Wat is stolling?
Het bloed stroomt als een vloeistof door onze bloedvaten. Bij een verwonding gaat het bloed stollen om te voorkomen dat een kleine verwonding een duidelijke bloeding zou veroorzaken. Wanneer stolling optreedt zonder een verwonding, dan kan dit leiden tot een bererte of longembol.

Hoe werken antistollingsmiddelen?
In sommige omstandigheden kunnen onnodig bloedklonters gevormd worden. De schadelijke effecten hiervan worden voorkomen door antistollingsmiddelen in te nemen. Schadelijke effecten die al opgetreden zijn (zoals een longembol of diepe veneuze trombose), worden behandeld met antistollingsmiddelen. Antistollingsmiddelen worden ingenomen om de stolling in het bloed te verminderen door in te werken op een onmisbaar deel van het proces: vitamine K.

Hoe wordt de stollingsgraad opgevolgd?
Aan de hand van een regelmatige bloedafname wordt de stollingsgraad gemeten. De stollingsgraad in uw bloed wordt uitgedrukt door een getalwaarde, de INR. Meestal wordt gestreefd de INR op 2,5 te krijgen en mag ze niet minder zijn dan 2 en niet meer dan 3.

Bij een INR hoger dan 3 is het bloed te veel verdund ('te dun') en bestaat er een bloedingsrisico. Bij een INR lager dan 2 is het bloed te weinig verdund ('te dik') en verhoogt de kans op bloedklonters.

In het begin moet men regelmatig uw INR controleren (1 tot 2 x per week), totdat men de juiste dosis gevonden heeft. Nadat blijven regelmatige controles noodzakelijk (meestal maandelijks), want er zijn veel redenen waarom de INR kan ontregelen, ook bij een al lang bestaande behandeling. De resultaten en de medicatiedosis worden in een tabel genoteerd, samen met de datum van de volgende controle.

Hoe wordt de medicatie ingenomen?
Neem de medicatie altijd in zoals uw huisarts ze voorgeschreven heeft, volgens de aangegeven dosis voor elke dag van de week. U neemt deze medicatie het best 's avonds in. Als u dan 's morgens uw bloed laat controleren, dan kan eventueel dezelfde avond de dosis nog worden aangepast. Verder moet de dosis zonder het akkoord van uw huisarts. Een slecht aangepaste therapie kan tot gevaarlijke gezondheidsproblemen leiden. Vraag aan uw huisarts een kopij van het schema om de dosis aan te passen.

praaf erover met uw huisarts.